

Antibiotici in odontoiatria: indicazioni, modi e tempi di somministrazione

Andrea Novelli – Dipartimento di Farmacologia Preclinica e Clinica,
Università degli Studi di Firenze

Abstract

Gli antibiotici sono armi preziose, che non vanno sprecate utilizzandole quando non sono necessarie, ma da mettere in campo senza risparmi nel numero e nella rapidità di dispiegamento laddove servano veramente.

I chemioterapici sistemici sono numerosi, quasi 300, di cui 143 sono gli antibatterici. Questo numero così elevato sta a denunciare il problema di fondo che accompagna l'utilizzo degli antibiotici: la resistenza.

Dal punto di vista dinamico, gli antibiotici possono essere suddivisi in tempo-dipendenti e concentrazione-dipendenti.

La necessità di ricorrere alla prescrizione di antibiotici in campo odontoiatrico è frequente. Considerando l'ambiente orale, gli agenti responsabili sono da cercarsi fra i Gram+ insieme a batteri anaerobi.

Nella pratica odontoiatrica attualmente l'interesse si focalizza su due classi di antibiotici: le Betalattamine e i Macrolidi naturali o semisintetici

Inoltre per infezioni complesse, a flora mista, in cui c'è rischio di contaminazione da parte di Gram- possono essere impiegati i Chinoloni di terza generazione.

Il clinico dovrebbe quindi conoscere e considerare i dati farmacologici al momento della scelta dell'antibiotico; le conoscenze delle proprietà farmacodinamiche e farmacocinetiche degli antibiotici sono un aspetto importante per arrivare alla corretta scelta del farmaco e al suo corretto utilizzo clinico.

Introduzione

La terapia antimicrobica non può essere una “psicochemioterapia”, in cui si danno al paziente antibiotici in dose e quantità ridotte, giusto per “accontentarlo” e/o ottenere una certa copertura. Vale ancora quello che diceva un secolo fa Paul Erlich (padre della chemioterapia, scopritore del Salvarsan il primo farmaco per la cura della sifilide) *“colpisci forte e colpisci in fretta”*.

Questo equivale ad affermare che gli antibiotici sono armi preziose, che non vanno sprecate utilizzandole quando non sono necessarie, ma da mettere in campo senza risparmi nel numero e nella rapidità di dispiegamento laddove servano veramente.

Un'altra celebre frase di Erlich "*corpora non agunt nisi fixata*" si può tradurre con le attuali conoscenze come "*i farmaci non agiscono se non hanno un recettore*", che rappresenta un cardine dell'intera farmacologia attuale.

ANTIBIOTICO RESISTENZA

I chemioterapici sistemici sono numerosi, quasi 300 secondo l'Informatore Farmaceutico del 2002, fra i quali si annoverano 183 antimicrobici, di cui 143 sono gli antibatterici. Questo numero così elevato non deve suggerire un senso di sicurezza, al contrario sta a denunciare il problema di fondo che accompagna l'utilizzo degli antibiotici nella loro breve storia iniziata nel 1928 con la scoperta di Fleming della penicillina. Si tratta della resistenza, la quale ha costretto a una continua ricerca di nuove molecole, che fossero in grado di sostituire quelle divenute inefficaci.

La preoccupazione si accresce quando si consideri come attualmente esistano soltanto 2 o 3 nuovi antibiotici allo studio, i quali sono tutti destinati alla terapia di infezioni gravi da batteri Gram positivi e, ammesso che arrivino alla registrazione, saranno disponibili, per l'uso esclusivamente ospedaliero, non prima di 15-20 anni. Per tale periodo almeno, dunque, i chemioterapici oggi disponibili saranno gli unici utilizzabili. Se si restringe il campo di interesse alle infezioni odontogene, gli agenti responsabili sono da cercarsi fra i Gram +, molto spesso streptococchi dei vari tipi (*S. mutans*, *S. sanguis*, ecc.) e gli anaerobi.

I concetti di Ehrlich richiamati sopra portano alla necessità, per chi voglia debellare un'infezione, di individuare quale sia, per l'antibiotico candidato all'impiego, la minima concentrazione in grado di inibire la crescita dei batteri responsabili (MIC o minimal inhibitory concentration). Nella sede dell'infezione si potrà raggiungere una concentrazione $> MIC$ ottenendo l'eradicazione batterica, oppure una $< MIC$ donde il fallimento o una $= MIC$, che avrà risultato dubbio (legato eventualmente allo stato del sistema immunitario del paziente). Tale parametro è dipendente anzitutto dalla presenza di una maggiore o minore sensibilità (o, inversamente, resistenza) intrinseca ai batteri causali, quale misurabile inviando un campione del substrato infetto al laboratorio.

Esso però deve essere applicato alla situazione concreta (che si genera sul "campo di battaglia", cioè la sede infetta) la quale può essere caratterizzata da una concentrazione del farmaco significativamente inferiore a quella presente nel sangue in rapporto alla sua specifica farmacocinetica; oppure in conseguenza dell'impiego di dosi insufficienti o somministrate a intervalli non

idonei o per un periodo inadeguato, caratteristiche che configurano la sua farmacodinamica.

FARMACOCINETICA E FARMACODINAMICA

La farmacocinetica descrive l'Assorbimento, la Distribuzione, il Metabolismo e l'Escrezione (acronimo ADME), mentre la farmacodinamica mette in relazione la concentrazione del medicamento con gli effetti farmacologici sui batteri e tossicologici sull'ospite. Considerare gli aspetti cinetici è molto importante per evitare l'errore di confrontare i valori di sensibilità/resistenza del batterio individuato dal laboratorio o di quello supposto presente (in base alla conoscenza degli ospiti abituali di quella sede, caso più comune in odontoiatria) con quelli delle concentrazioni, misurabili nel siero ematico, dell'antibiotico designato, nel presupposto, spesso erroneo, che concentrazioni ematiche e tissutali siano sovrapponibili.

E' opportuno quindi ricordare alcuni concetti di farmacocinetica:

1. Dopo aver somministrato un antibiotico, è necessario un certo intervallo di tempo affinché il farmaco raggiunga il picco, dopodiché nel tempo progressivamente il farmaco decresce come concentrazione, in base a quella che è la sua emivita. Nel cavo orale questi processi sono un po' più ritardati, sia per quel che riguarda il raggiungimento del picco, sia per quel che riguarda la diminuzione di concentrazione nel tempo. Per tutto il primo periodo il farmaco somministrato è ad una concentrazione più alta di quella che è la MBC, minima concentrazione battericida. Poi si ha un periodo in cui la concentrazione è intermedia tra la MBC e la MIC, ovvero la concentrazione minima inibente, seguito da un'ulteriore decremento di concentrazione che comporta la ripresa della proliferazione batterica.
2. Dal punto di vista dinamico, gli antibiotici possono essere suddivisi in **tempo-dipendenti** e **concentrazione-dipendenti** (fig.1) e i differenti aspetti della dinamica sono esemplificati nella fig.1.

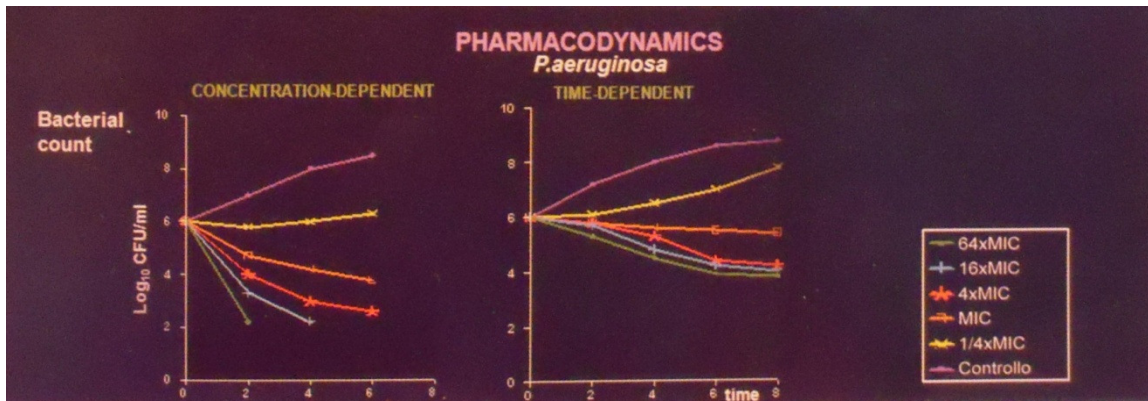


Fig.1

L'effetto della **concentrazione-dipendenza** è il seguente :

- a concentrazioni minori della MIC il batterio cresce ma poco,
- a concentrazioni uguali MIC c'è una certa caduta anche se non marcatissima della carica batterica
- ad una concentrazione 4,16 o 64 volte maggiori della MIC si osservano cadute più marcate e veloci della concentrazione batterica (studio in vitro). Quindi più la concentrazione è elevata, più è rapida la morte dei batteri. Gli antibiotici di questo tipo devono essere somministrati perciò ad alte dosi e a lunghi intervalli di tempo.

L'effetto dei farmaci **tempo-dipendenti** è tale per cui quando si raggiunge la concentrazione pari alla MIC, si ottiene una stasi della crescita batterica. Quando si incrementa la dose fino a 4 volte la MIC c'è un certo effetto battericida, che tuttavia non aumenta sensibilmente aumentando la concentrazione di farmaco: questi antibiotici hanno bisogno di TEMPO per ottenere la risoluzione dell'infezione. Antibiotici di questo tipo sono rappresentati ad esempio da Betalattamine, penicilline e cefalosporine, il cui meccanismo d'azione si basa su un'attività di distruzione nei confronti della parete batterica.

Antibiotici concentrazione- dipendenti:

- Fluorochinoloni
- Claritromicina
- Azitromicina
- Ketolidi

Antibiotici tempo-dipendenti:

- Betalattamine
- Macrolidi naturali come l'Eritromicina

Gli antibiotici in Odontoiatria

La necessità di ricorrere alla prescrizione di antibiotici in campo odontoiatrico è frequente. Considerando l'ambiente orale, gli agenti responsabili sono da cercarsi fra i Gram+ molto spesso sono gli streptococchi (mutans e sanguis colonizzano le superfici dentali, salivarius si riscontra frequentemente nella cavità buccale) insieme a batteri anaerobi (fusobacterium, prevotella). Gli streptococchi possono rivelarsi pericolosi perché si possono instaurare resistenze legate all'assunzione di antibiotici per vari motivi.

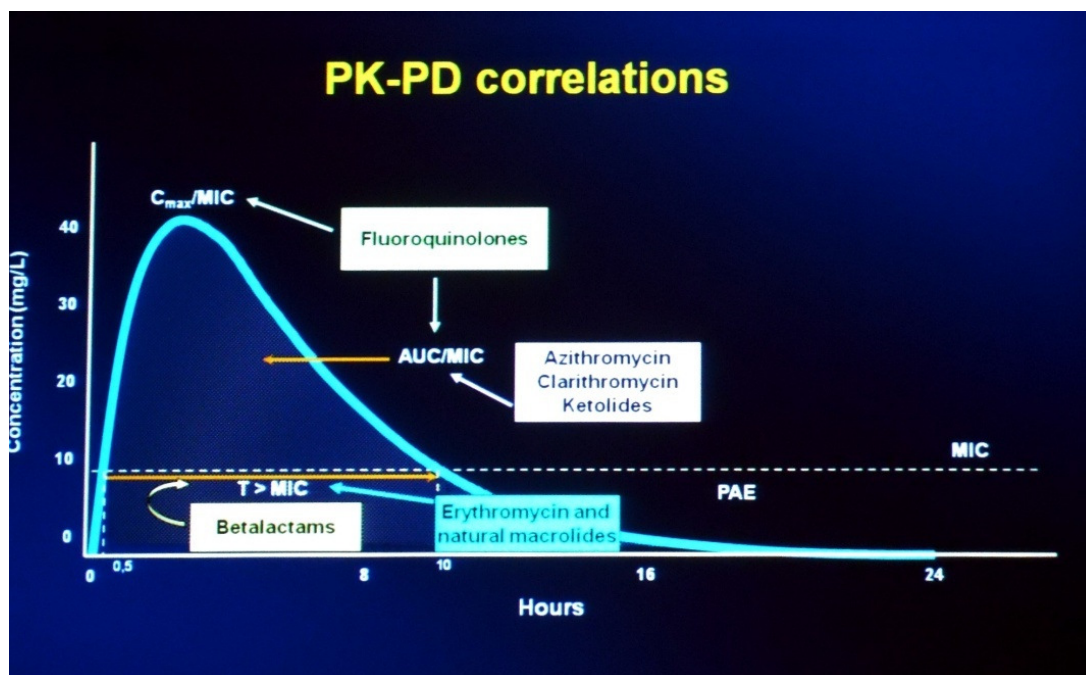
Tra gli antibiotici maggiormente utilizzati per il trattamento delle più comuni infezioni del cavo orale ci sono **macrolidi** e **penicilline**, oltre ad associazioni quali **Amoxicillina ed Acido Clavulanico**. Meno frequentemente si ricorre a **Lincosamidi, Cefalosporine** e altri farmaci tra cui le **Tetracicline**. La capostipite di quest'ultime, l'aureomicina, fu scoperta da B.M. Duggar nel 1943, durante una lunga ricerca sistematica su sostanze antibiotiche prodotte da streptomiceti del suolo.

Attualmente le Tetracicline non sono più utilizzate per tre motivi fondamentali:

1. Spettro d'azione ridotto per chemioresistenza: la scarsa attività nei confronti degli streptococchi, determina una prevalenza di questi ultimi anche per 12 mesi dopo la sospensione del farmaco;
2. Effetti collaterali numerosi, quali colorazione e alterazione della consistenza e resistenza delle superfici dentali
3. Rischio di grave tossicità epatica.

Quindi nella pratica odontoiatrica attualmente l'interesse si focalizza sulle due classi indicate cioè:

- ✓ Betalattamine, soprattutto Amoxicillina con o senza associazione di inibitori delle betalattamasi; le Cefalosporine non hanno una forte attività nei confronti degli streptococchi in genere e soprattutto nei confronti degli anaerobi.
- ✓ Macrolidi, naturali o semisintetici fino agli Azalidi e ai Ketolidi
- ✓ Inoltre per infezioni complesse, a flora mista, in cui c'è rischio di contaminazione da parte di Gram-(pazienti anziani o immunodepressi) possono essere impiegati i Chinoloni di terza generazione.

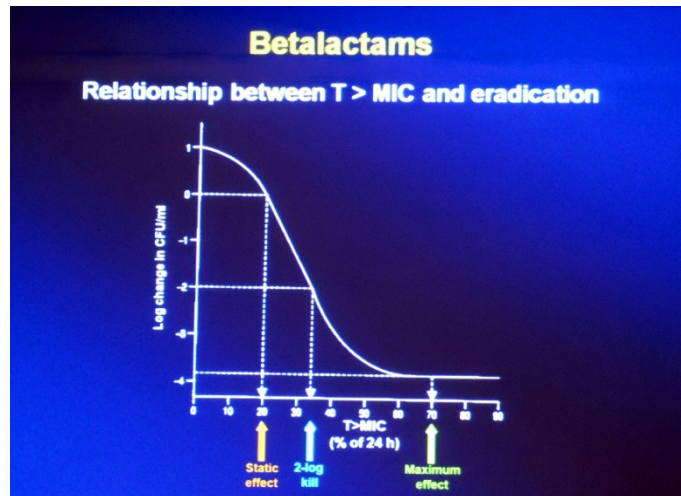


I costi di questi farmaci si attestano per i primi due gruppi fra i 2 e i 3 euro/die, con possibile incremento legato alle confezioni del commercio che non bastano per una terapia completa; salgono intorno ai 5-6 euro/die per l'Azitromicina e per i Fluoroquinoloni.

Indicazioni su modi e tempi di somministrazione

Come devono essere utilizzati? Considerando la curva di un antibiotico dopo somministrazione orale, questo presenta un'area AUC, ovvero l'area sottesa dalla curva, che ci dice come l'antibiotico occupa il nostro organismo. Se si considera la MIC per un batterio, possiamo vedere per quanto tempo le concentrazioni sono al di sopra della MIC, qual' è il rapporto picco - MIC e qual' è il rapporto AUC/MIC (fig.2)

Fig.2



- ✓ Le Betalattamine e i Macrolidi naturali devono stare a lungo con concentrazioni sopra la MIC
- ✓ I Fluoroquinoloni e i Macrolidi semisintetici sono concentrazione – dipendenti, quindi avrà importanza il rapporto picco - MIC o il rapporto AUC/MIC. È quindi utile raggruppare gli antibiotici interessanti per l'odontoiatra nelle due categorie, CD cui appartengono i macrolidi nuovi o semisintetici e i fluoroquinoloni e TD che comprende penicilline, macrolidi naturali e cefalosporine.

BETALATTAMINE

Studi su modelli animali dimostrano l'efficacia del farmaco quando le concentrazioni si mantengono al di sopra della MIC almeno per il 50% del tempo di intervallo tra le dosi. Trasferendo questi risultati all'uomo, in pazienti affetti da otiti o sinusiti si ottiene un'eradicazione ottimale dei batteri garantendo una concentrazione al di sopra della MIC almeno per il 50% del tempo tra le dosi. In realtà con un 20% di concentrazione sopra la MIC tra una dose e l'altra, si ha un effetto statico, arrivando ad un primo effetto battericida al 50%. Per un effetto battericida massimale si deve arrivare ad una concentrazione superiore alla Mic per il 70% del tempo, il che corrisponde a 8 ore se il farmaco è somministrato ogni 12. Questi aspetti si sposano poco con le caratteristiche cinetiche delle betalattamine: sono farmaci idrosolubili, con una semivita molto bassa, di massimo 3 ore. Questo necessita di più somministrazioni giornaliere. Le concentrazioni che si ottengono nel sangue sono variabili, in funzione del fatto che non tutte hanno un assorbimento

ottimale per via orale. L'Amoxicillina e l'Acido Clavulanico sono ben assorbite e in quanto tali sono adatte per la cura di infezioni nel cavo orale. Esistono Cefalosporine orali che vengono somministrate una volta al giorno, ma per ottenere risultati efficaci è opportuno scegliere betalattamine che vengono somministrate 3 volte al giorno. L'unica molecola somministrabile una volta al giorno è il Ceftriaxone (Rocefin), conosciuto come farmaco di "ultima spiaggia" nelle infezioni più impegnative: presenta una semivita di 9 ore e permette di mantenere elevate concentrazioni a lungo. L'idrofilia delle Betalattamine implica che nei tessuti non si otterranno mai le stesse concentrazioni che si rilevano nel sangue e nei liquidi interstiziali: al contrario, Macrolidi e Fluorochinoloni, essendo lipofili, possono passare anche all'interno delle cellule e accumularsi nei tessuti.

I rischi di una dose troppo bassa o di un tempo di somministrazione insufficiente sono dati dalla possibilità di creazione di resistenze.

MACROLIDI

Classificazione dei macrolidi ad uso clinico:

a. Naturali

- ✓ **Eritromicina**
- ✓ **Oleandromicina**
- ✓ **Spiramicina**
- ✓ **Josamicina**
- ✓ **Midecamicina**

b. Semisintetici

- ✓ **Roxitromicina**
- ✓ **Claritromicina**
- ✓ **Fluritromicina**
- ✓ **Diritromicina**
- ✓ **Azitromicina**
- ✓ **Miocamicina**
- ✓ **Rokitamicina**
- ✓ **Telitromicina**

La necessità di ricorrere ai macrolidi semisintetici rispetto alla "classica" Eritromicina è legata al fatto che questa molecola subisce una degradazione dall'ambiente gastrico che la inattiva, quindi se somministrata per via orale diventa inefficace. Per questo per anni sono stati utilizzati gli esteri e i sali

degli esteri, quali disuccinato, stearato, ecc., per migliorarne l'assorbimento. Successivamente sono state introdotte molecole semisintetiche per ottenere una migliore biodisponibilità orale, ottenendo tuttavia dei farmaci con un comportamento molto diverso rispetto ai macrolidi naturali: i primi sono farmaci tempo - dipendenti, mentre le molecole semisintetiche risultano efficienti quando somministrate ad alte dosi, a lunghi intervalli di tempo, quindi come farmaci concentrazione – dipendenti. Inoltre i nuovi macrolidi, Aritromicina, Azitromicina e anche la vecchia Spiramicina hanno una caratteristica rispetto alla Eritromicina: si concentrano molto nei tessuti e nelle cellule, risultando quindi efficaci per contrastare le infezioni. Inoltre in questo modo si ipotizza che i polimorfonucleati possano arrivare a contenere molecole di farmaco e rilasciarle nelle sedi di infezione per effetto chemiotattico legato all'infezione stessa.

Claritromicina, Fluritromicina hanno concentrazioni gengivali o nell'osso alveolare che sono più alte di quelle ottenute con l'eritromicina ma anche con l'Amoxicillina. Gli effetti della Spiramicina riportati in letteratura sono contraddittori relativamente alla capacità di penetrare i tessuti.

FLUOROCHINOLONI

Sono meno utilizzati in ambito odontoiatrico, ma i farmaci di terza generazione, come ad esempio Moxifloxacina e la Gemifloxacina risultano molto attivi sui gram positivi e sugli anaerobi.

Tra i farmaci di seconda generazione vi è la Ciprofloxacina. La Levofloxacina è una molecola "intermedia" in quanto non è una molecola nuova:

l'Ofloxacina, di seconda generazione come il Ciproxin, è infatti stata modificata ottenendo, a partire da un prodotto racemico (per metà levogiro e per metà destrogiro), una molecola totalmente levogira (la levofloxacina).

Questi farmaci sono concentrazione- dipendenti. La letteratura riporta come sia necessario un rapporto AUC/MIC di almeno 100 per ottenere un effetto battericida efficace e veloce nelle infezioni gravi. Lo stesso vale per il parametro picco/MIC: si ottiene un'efficacia clinica se questo rapporto si colloca intorno o sopra il valore 10.

Tuttavia analizzando la farmacodinamica dei fluorochinoloni si può osservare che:

1. Il picco di concentrazione massimo ottenibile (C_{max}) va da 3 a 6 mg/l e quindi, se il rapporto picco/MIC deve'essere di 10, la MIC massima deve essere 0,5

2. L' AUC misura approssimativamente 50 mg/ml h (la ciprofloxacina viene somministrata due volte al giorno, quindi $27 \times 2=54$) e quindi, se il rapporto AUC/MIC deve essere 100, la centesima parte di 50 è ancora una volta 0,5, per cui questo dovrebbe essere il valore limite di MIC per una piena sensibilità batterica.

Questi farmaci sono liposolubili, con concentrazioni rilevate nel tessuto gengivale che sono di 1-2 mg/kg a seconda del farmaco. Ma il laboratorio al quale

Farmacocinetica del fluorochinoloni in volontari sani								
Farmaco (dose)	C _{max} (mg/ml)	T _{max} (h)	Emivita (h)	AUC ₀₋₂₄ (mg/ml-h)	Vd (l/kg)	F (%)	Legame proteico (%)	Escrezione renale
CIPROFLOXACINA								
500mg p.o. q12h	3.0	1.1	5-6	27.6-28.2	2.1-5	70-80	20-40	66%
400mg i.v. q12h	4.4			25.4				
750mg p.o. q12h	4.4			39.2-42.2				
PRULIFLOXACINA								
600mg p.o. q24h	1.6-2.0	1.0	10-12	7.3-7.6	> 5	-	45	17-23%
LEVOFLOXACINA								
500mg p.o. q24h	5.7	1.1	6-8	47.5	1.1-1.3	99	24-38	85%
500mg i.v. q24h	6.4			54.6				
GATIFLOXACINA								
400mg p.o. q24h	4.3	1.0	7-8	34.4	1.7-2.0	93	20	80%
400mg i.v. q24h	4.6			35.2				
MOXIFLOXACINA								
400mg p.o. q24h	4.5	1.2	12	48.0	1.8	95	55	20%
400mg i.v. ^a	4.6			36.9				

venisse inviato un campione da analizzare, direbbe che i nostri batteri (anaerobi e streptococchi, responsabili delle principali infezioni odontoiatriche) sono sensibili al farmaco per MIC di 1 o 2, che sono valori troppo elevati rispetto a ciò che realmente si può ottenere con l'antibiotico, ovvero rapporti picco/MIC tra 2 e 4 (quando l'ideale, come già sottolineato, sarebbe 10) e rapporto AUC/MIC tra 24 e 28 (ove l'ideale sarebbe 100). Il rischio è di favorire la comparsa di resistenze batteriche, utilizzandoli a dosi troppo basse o con batteri particolarmente resistenti. Poiché non esistono farmaci innovativi con cui sostituire queste molecole, è opportuno utilizzare i farmaci esistenti a dosi piene e nei casi in cui sia realmente necessario.

Conclusioni:

- ✓ Le conoscenze delle proprietà farmacodinamiche e farmacocinetiche degli antibiotici sono un aspetto importante per arrivare alla scelta e al corretto utilizzo clinico.
- ✓ Il clinico dovrebbe conoscere e considerare i dati farmacologici al momento della scelta dell'antibiotico
- ✓ È importante minimizzare il tempo di presenza di livelli sub-ottimali di antibiotico.
- ✓ La scelta della giusta dose e di adeguati intervalli costituisce un contributo essenziale per ottenere la risposta clinica ottimale e prevenire l'insorgenza di patogeni resistenti. In funzione del fatto che non saranno disponibili nuovi antibiotici nei prossimi 15-20 anni.
- ✓ Occorre indirizzare la scelta verso le betalattamine (raccomandando somministrazioni adeguatamente frequenti) o verso i macrolidi, da usarsi con modalità differenti l'uno dall'altro; bisogna riservare i chinoloni alle specifiche indicazioni, somministrandoli a dosaggio pieno una volta al giorno.

Consigli clinici:

- Claritromicina 500 mg ogni 12 ore; Eritromicina ogni 6 ore;
- Azitromicina 500 mg per soli 3 giorni potrebbe essere insufficiente, aumentare la dose o il tempo di somministrazione;
- Tra i macrolidi, Spiramicina: 3 milioni di unità 2-3 volte al giorno.
- Betalattamine meglio 3 volte al giorno, l'Amoxicillina 1 g. ogni 8 ore. Amoxicillina e Acido Clavulonico 1 g. ogni 12 ore o anche ogni 8. Salendo con la dose si aumenta il rischio di effetti gastro-enterici.
- Se si utilizzano cefalosporine meglio non ricorrere alle monodosi giornaliere. Per la Moxifloxacina esiste un solo dosaggio: 400 mg. ogni 24 ore. Meglio la Moxifloxacina della Levofloxacina, la quale è meno attiva sugli anaerobi.