

FarmacistaPiù²⁰₂₄

ASSISTENZA FARMACEUTICA E SERVIZI ALLA PERSONA
PER LA TUTELA DELLA SALUTE E IL RILANCIO DELLA SANITÀ.

SPAZIO NOVECENTO

Una iniziativa di:



Con il patrocinio di:



Partner:



Un nuovo metodo in LC-MS/MS per il monitoraggio terapeutico nel plasma umano delle 5 isoforme dell'antibiotico semisintetico Dalbavancina

Francesca Parisi^{1,3}, Anna Chiara Balsamo¹, Sandra Rufolo^{1,3}, Di Iasi Daniela¹, Albino Coglianese^{1,3}, Bruno Charlier^{1,2}, Amelia Filippelli^{1,2}, Fabrizio Dal Piaz^{1,2}, Viviana Izzo^{1,2}.

¹Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Odontoiatria, Università di Salerno (Italia).

²Ospedale Universitario San Giovanni di Dio e Ruggi d' Aragona, Salerno (Italia).

³Specializzazione in Patologia Clinica e Biochimica Clinica (Italia).

RAZIONALE

La Dalbavancina (DBV) è un antibiotico lipoglicopeptidico approvato dall'EMA nel 2015 per il trattamento delle infezioni batteriche acute della pelle e dei tessuti molli (ABSSSIs). Diverse evidenze stanno supportando l'efficacia off-label della DBV nelle terapie a lungo termine di infezioni come osteomieliti, endocarditi, infezioni articolari e protesiche.

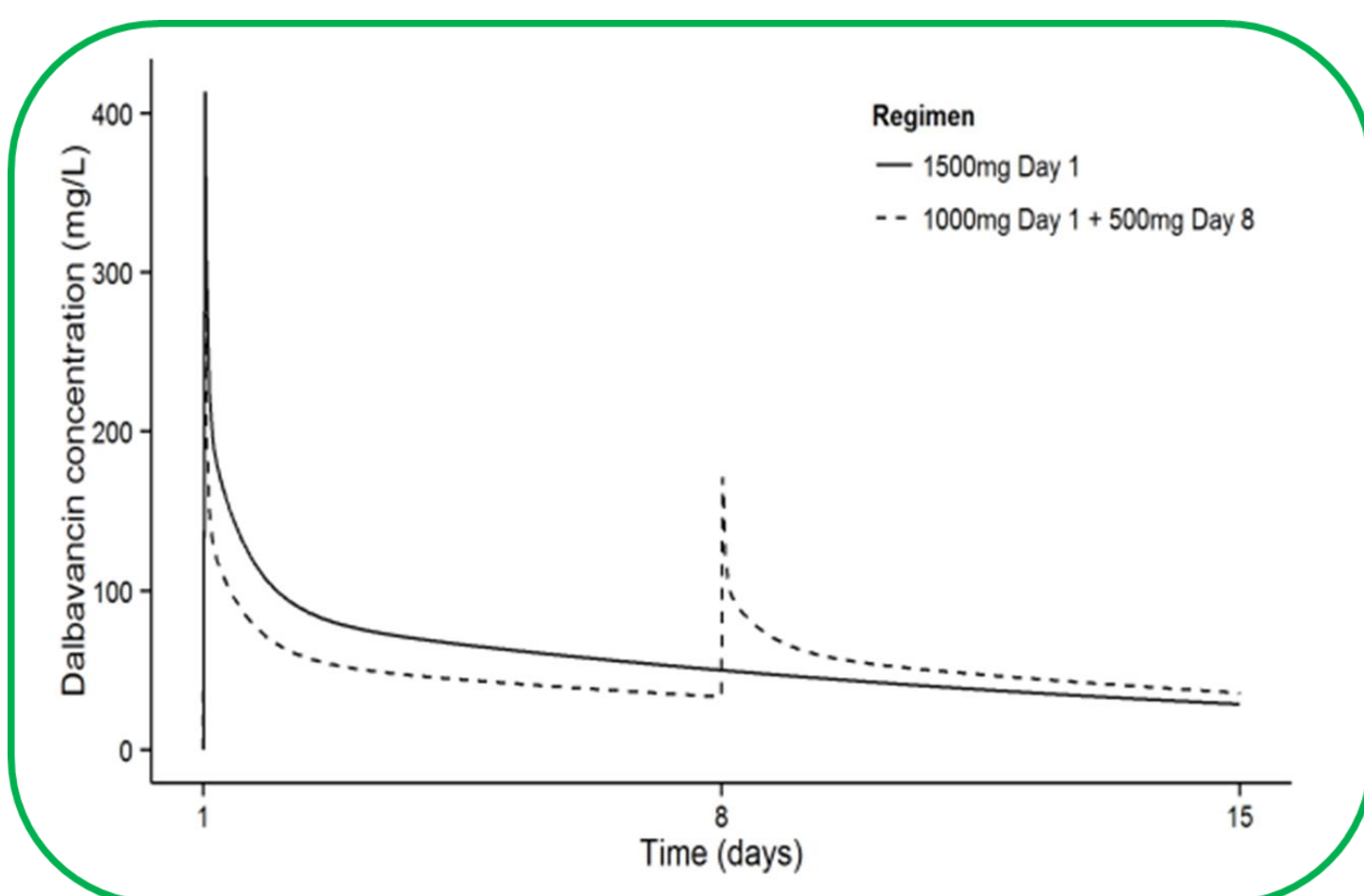


Figura 2. Farmacocinetica della Dalbavancina

La DBV presenta elevato legame alle proteine plasmatiche (93%), clearance prevalentemente non renale (0,05 L/h), buona penetrazione nei tessuti e lunga emivita (>14 giorni), che permette di effettuare somministrazioni dilazionate nel tempo, consentendo una riduzione dei tempi di ospedalizzazione e dei relativi costi. La dose raccomandata è di 1500 mg, somministrati come singola infusione oppure come doppia infusione (1000 mg + 500 mg a distanza di una settimana). Diversi studi, hanno dimostrato che nelle terapie a lungo termine di infezioni subacute e croniche, la concentrazione plasmatica ottimale della DBV deve essere >8 mg/L. Prima di somministrare una nuova dose di farmaco, è importante valutarne la concentrazione plasmatica.

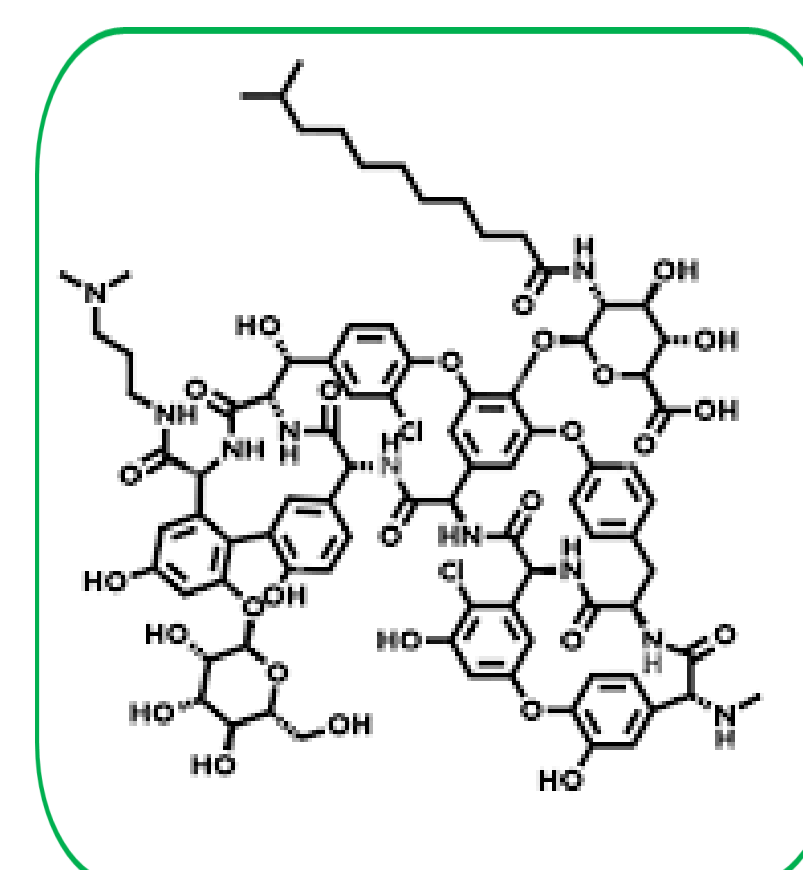


Figura 1. Struttura della Dalbavancina

METODI

In questo scenario, il monitoraggio terapeutico del farmaco (TDM) è uno strumento utile per fornire ai medici un feedback in tempo reale sulla durata del trattamento e sul dosaggio ottimale, in modo da massimizzare l'efficacia, riducendo il rischio di sviluppare resistenze e di eventi avversi. La formulazione farmaceutica della DBV comprende 5 isomeri (A0, A1, B0, B1 e B2), di cui la forma più abbondante è B0 (75%); di conseguenza, gli studi farmacocinetici (PK) sono principalmente basati sulla quantificazione di B0. L'impatto degli altri isomeri sul comportamento farmacocinetico della DBV non è ancora stato delucidato.

RISULTATI

In questo lavoro, abbiamo sviluppato un metodo in UHPLC-MS/MS per valutare le concentrazioni di tutti e cinque gli isomeri della DBV nel plasma umano, al fine di monitorarne andamento e variazioni durante la terapia. Il metodo è stato validato secondo le più recenti linee guida internazionali (ICH) e sarà utilizzato per valutare i livelli plasmatici di DBV nei pazienti trattati (fig. 3 e fig. 4).

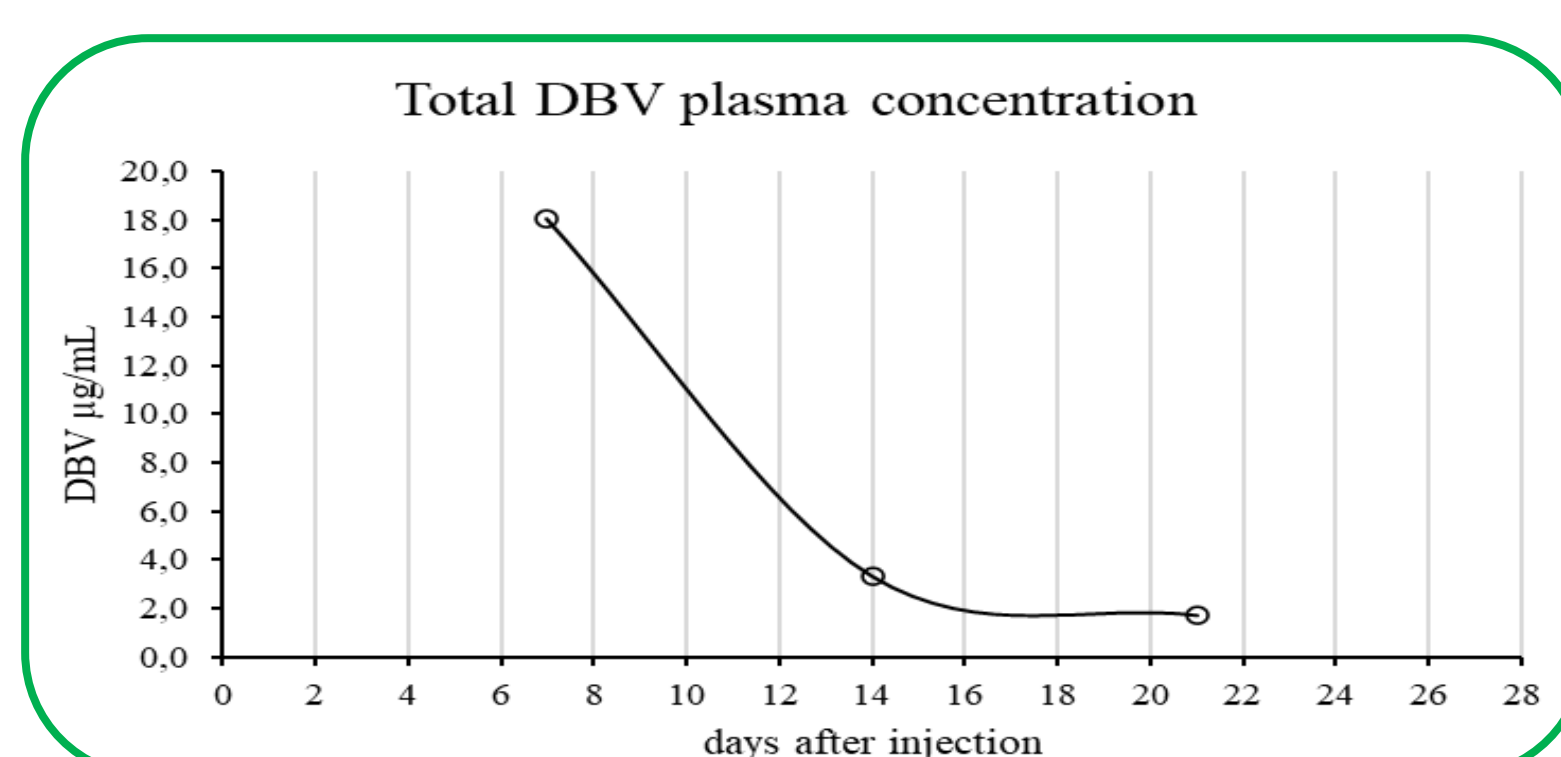


Figura 3. Variazione della concentrazione totale di DBV misurata in 20 giorni.

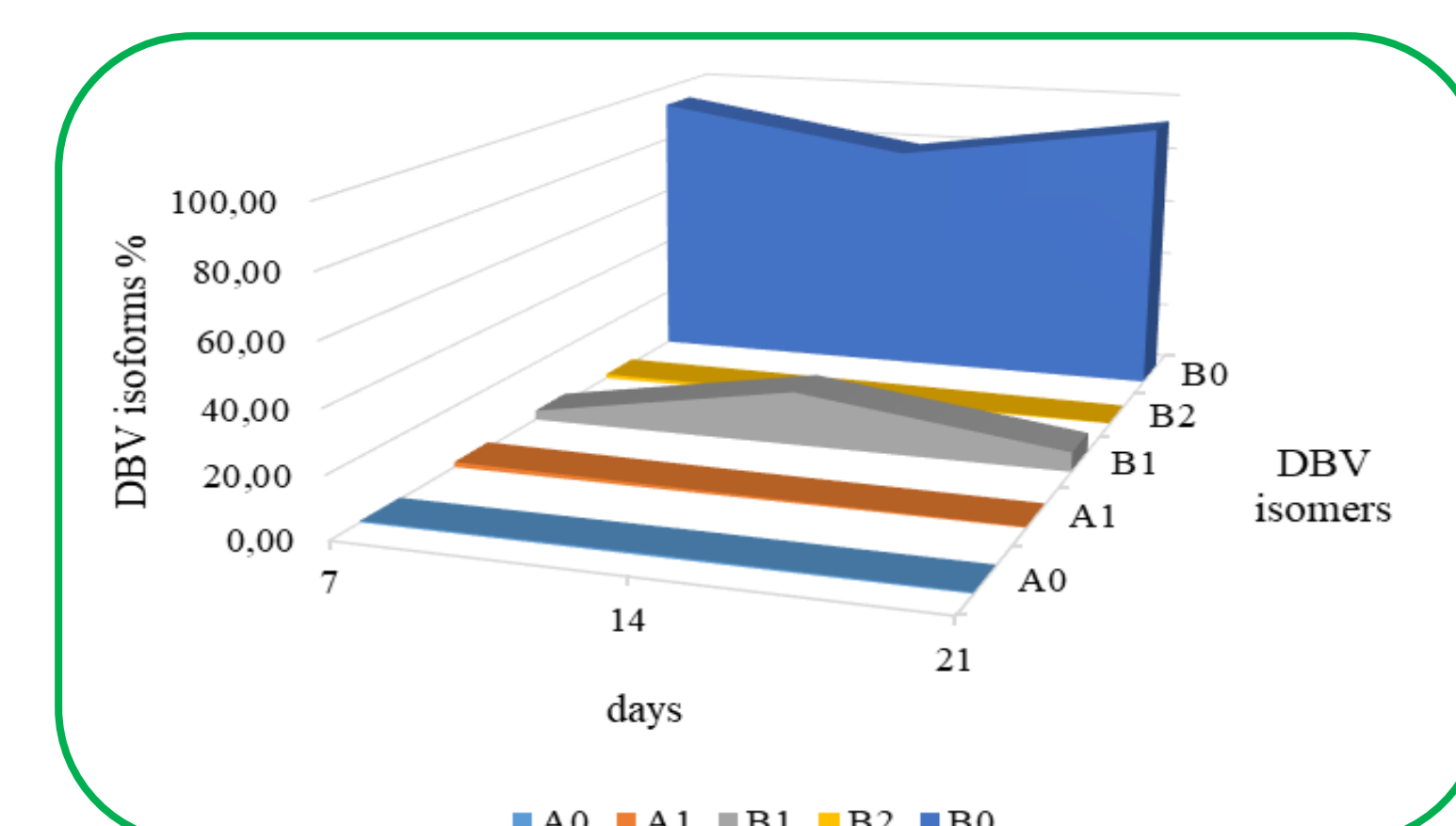


Figura 4. Variazione in percentuale delle isoforme di DBV durante i 20 giorni di monitoraggio plasmatico in paziente in terapia

CONCLUSIONI

L'uso di DBV combinato con il TDM può ridurre la frequenza della somministrazione, con conseguente minore probabilità di sviluppare resistenze, riduzione dei giorni di ospedalizzazione e una riduzione globale dei costi. Ad oggi, solo l'isoforma B0 viene considerata nel TDM e relativamente poche sono le informazioni dell'influenza della concentrazione delle altre isoforme sulla risposta complessiva del paziente. La metodologia da noi sviluppata potrebbe fornire ulteriori informazioni sull'efficacia e sull'uso razionale della DBV, oltre a chiarire il contributo di tutti gli isomeri presenti nella formulazione sulla terapia.



Università degli
Studi di Salerno