

**EFFICACIA DEGLI INIBITORI DI POMPE DI EFFLUSSO IN ASSOCIAZIONE ALLA CLARITROMICINA IN ISOLATI CLINICI DI MYCOBACTERIUM AVIUM SUBSP. HOMINISSUIS**M. Menichini<sup>1</sup>, L. Rindi<sup>1</sup><sup>1</sup>*Dipartimento di Ricerca Traslazionale e delle Nuove Tecnologie in Medicina e Chirurgia, Università di Pisa, Pisa***INTRODUZIONE**

*Mycobacterium avium* subsp. *hominissuis* (MAH) è uno dei micobatteri non tubercolari di maggiore rilevanza clinica, rappresentando quello più spesso isolato in soggetti con gravi patologie croniche dell'apparato respiratorio. Inoltre, MAH può causare infezioni polmonari o disseminate in pazienti con AIDS e in altri soggetti immunodepressi. Recenti dati epidemiologici mostrano un considerevole incremento della prevalenza delle infezioni da MAH in Italia, come pure in molti altri paesi del resto del mondo. Le infezioni causate da MAH sono difficili da trattare, a causa dell'intrinseca multi-farmaco resistenza del microrganismo. La claritromicina (CLA) rappresenta il principale farmaco di prima linea impiegato nel trattamento delle infezioni da MAH, verso il quale però il micobatterio può sviluppare resistenza compromettendone l'efficacia. Uno dei principali meccanismi responsabili di tale resistenza è dato dalla presenza di pompe di efflusso che determinano l'estrusione del farmaco dall'interno della cellula micobatterica.

Lo scopo del presente studio è stato quello di valutare l'attività antimicrobica di inibitori delle pompe di efflusso (EPI) in associazione alla CLA su isolati clinici di MAH.

**METODI**

Sono stati selezionati 4 ceppi di MAH resistenti alla CLA e, come controllo, 6 ceppi sensibili. Tutti gli isolati provenivano dal laboratorio di micobatteriologia dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana. Tali ceppi sono stati esaminati mediante un saggio colorimetrico in microdiluizione su piastra denominato "REsazurin Microtiter Assay" (REMA) per valutare la minima concentrazione inibente (MIC) della CLA da sola e in presenza di diverse concentrazioni di ciascuno dei seguenti EPI: berberina (BER), piperina (PIP), tetrandrina (TET) e carbonil cianuro m-clorofenil idrazone (CCCP).

**RISULTATI**

I ceppi resistenti hanno mostrato per la CLA una MIC  $\geq 256$   $\mu\text{g/ml}$  e i ceppi sensibili una MIC compresa tra 1 e 4  $\mu\text{g/ml}$ . L'utilizzo degli EPI in associazione alla CLA ha ridotto nella quasi totalità dei ceppi resistenti la MIC della CLA. Infatti, la BER e il CCCP hanno determinato una riduzione della MIC fino a 10 diluizioni scalari, la TET fino a 9 e la PIP fino a 6. In particolare, in un isolato resistente, l'impiego della CLA in combinazione con ciascuno dei quattro EPI ha evidenziato una riduzione della MIC tale da rendere il ceppo sensibile. Come atteso, anche in tutti i ceppi di controllo gli EPI hanno ridotto la MIC della CLA.

**CONCLUSIONI**

I risultati ottenuti in questo studio, se pur relativi a un numero limitato di ceppi, confermano che gli EPI testati (BER, PIP, TET e CCCP), in associazione con la CLA, aumentano l'efficacia del farmaco; in particolare, è emerso che la BER ed il CCCP sono gli EPI più efficaci. Tali dati suggeriscono quindi l'importanza del ruolo degli EPI nel trattamento delle infezioni causate da MAH.