

USE THE BEST FIRST

Roma, 9-11 marzo 2005

Dai Congressi



Questo è il concetto coniato dai partecipanti ad un recente Workshop come proposta operativa sui criteri per la gestione della terapia antibiotica, che è costantemente al centro dell'attenzione degli esperti del settore e costituisce, da sempre, uno dei temi più scottanti per il medico che si trova ad operare sia in un contesto nosocomiale, sia sul territorio.

È infatti nell'ambito della Medicina Generale che si manifesta la stragrande maggioranza delle condizioni patologiche di fronte alle quali il medico deve rispondere in modo operativo a vari aspetti clinico-assistenziali, come i seguenti:

- se ospedalizzare o curare il paziente a casa (cosa che avviene nella quasi totalità dei casi);
- etiologia batterica o virale? E quindi antibioticotera-
pia, sì o no?
- quale farmaco usare? E con quali dosi/tempi di trattamento?

Questo complesso problema ha visto negli anni formarsi un ampio consenso sul concetto di "terapia empirica" nel senso di "terapia ragionata" ossia di scelta basata non su test di laboratorio ma su diversi

altri indicatori: quadro clinico "locale" e generale del paziente, età, stagionalità, probabilità (epidemiologica, microbiologica) di una determinata eziologia batterica e così via.

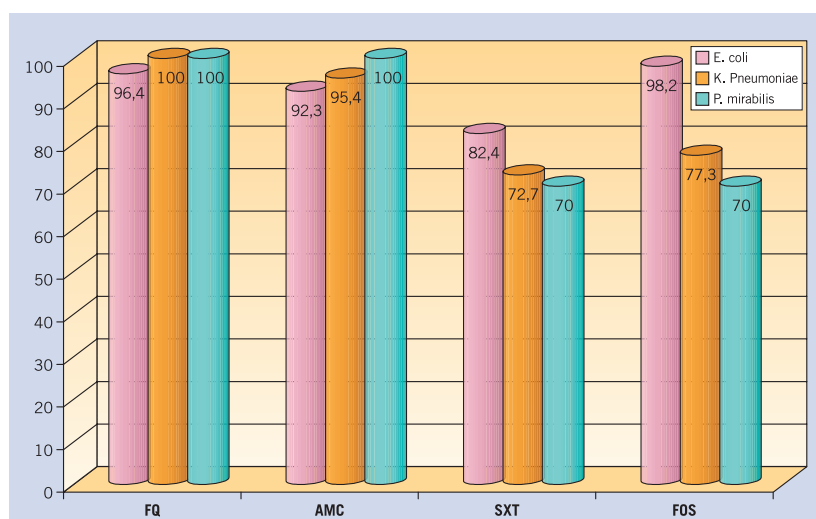
Principi che sono stati finora in grado di supportare il medico pratico nella sua attività diagnostica e terapeutica, consentendogli di scegliere di volta in volta l'antibiotico ritenuto più efficace tra i numerosi agenti antimicrobici messi a punto negli anni dall'industria farmaceutica.

Un problema che però si è immediatamente manifestato, a fronte degli indubbi vantaggi in termini di prevenzione e di guarigione di quadri clinici prima anche fortemente problematici, è stato quello delle resistenze sviluppate dagli agenti microbici nei confronti degli antibiotici.

Di fatto svariati studi hanno evidenziato anche in tempi recenti che agenti batterici molto diffusi, sia sul territorio sia nei nosocomi, presentano resistenze più o meno marcate ad importanti farmaci antibiotici: il 50% dei ceppi di stafilococco aureo è meticillino resistente, degli *S. pneumoniae* il 50% è penicillino-resistente ed il 40% è macrolide-resistente, il 15-20% è resistente ai fluorochinoloni ed ai carbapenemici^{1,2}.

Tra le cause di questo fenomeno sono stati indicati l'uso di dosaggi troppo bassi (dosi, frequenza di somministrazione non coerente con le caratteristiche farmacocinetiche della molecola impiegata), di tempi di trattamento troppo prolungati^{1,3,4}.

È su questo rilevante aspetto della terapia antibiotica che si sono confrontati recentemente a Roma (9-11 marzo 2005), presso l'Istituto Superiore di Sanità, i maggiori esperti nel campo della farmacologia, della microbiologia, dell'infettivologia e delle specialità mediche e chirurgiche interessate al problema del migliore ricorso alla terapia antibiotica (Infettivologi, Microbiologi, Farmacocinetisti, Pneumologi, Otorinolaringoiatri, Urologi, Chirurghi, Anestesisti, Medici di Medicina Generale).



FQ = fluorochinoloni (ciprofloxacina, norfloxacina, levofloxacina); AMC = amoxicillina/clavulanato; SXT = Sulfametossazolo; FOS = Fosfomicina.

Figura 1

Sensibilità (%) a diversi antibiotici dei principali uropatogeni. Studio IceA 2002, Italia.

Al centro della discussione il tema del modello migliore di scelta dell'antibiotico di prima istanza, alla luce di una serie di considerazioni, tra cui innanzitutto il gran numero di importanti resistenze sviluppate dagli agenti microbici nei confronti degli attuali farmaci in uso e la constatazione del minore sviluppo, registrato negli ultimi anni, di molecole innovative utilizzabili nel campo dell'antibiototerapia.

I vari esperti hanno esaminato questo importante problema alla luce dei nuovi concetti da considerare nell'analisi dei farmaci antibiotici in uso, quali la MPC (*Mutant Prevention Concentration*, ossia la concentrazione che previene la crescita di mutanti), in grado di analizzare il potenziale terapeutico di un antibatterico in termini di propensione a generare e selezionare resistenze, in altri termini di favorire la selezione di ceppi resistenti.

Non è infatti più sufficiente la "storica" valutazione delle MIC (Concentrazione Minima Inibente) a fronte

di un numero crescente di insuccessi della terapia con antibiotici scelti secondo il principio dell'impiego "in prima istanza" di antibiotici in genere presenti sul mercato da più tempo (in genere di basso costo e con favorevole e ben conosciuto rapporto beneficio/rischio in termini di possibili effetti avversi, indipendentemente dalla loro frequente minore efficacia) con l'idea di riservare l'impiego di farmaci più moderni e potenti ai casi di insuccesso. Un atteggiamento, è stato richiamato, che avrebbe contribuito proprio al fenomeno del crescente sviluppo di ceppi resistenti⁵.

A fronte di questo fenomeno, è stato proposto negli ultimi tempi un approccio diametralmente opposto, divenuto noto con il motto "use the best first", ossia "usa per primo il migliore".

Un atteggiamento richiamato da svariati autori tra cui Michael Scheld, Presidente della *Infectious Disease Society of America*⁶ che ha richiamato in particolare la

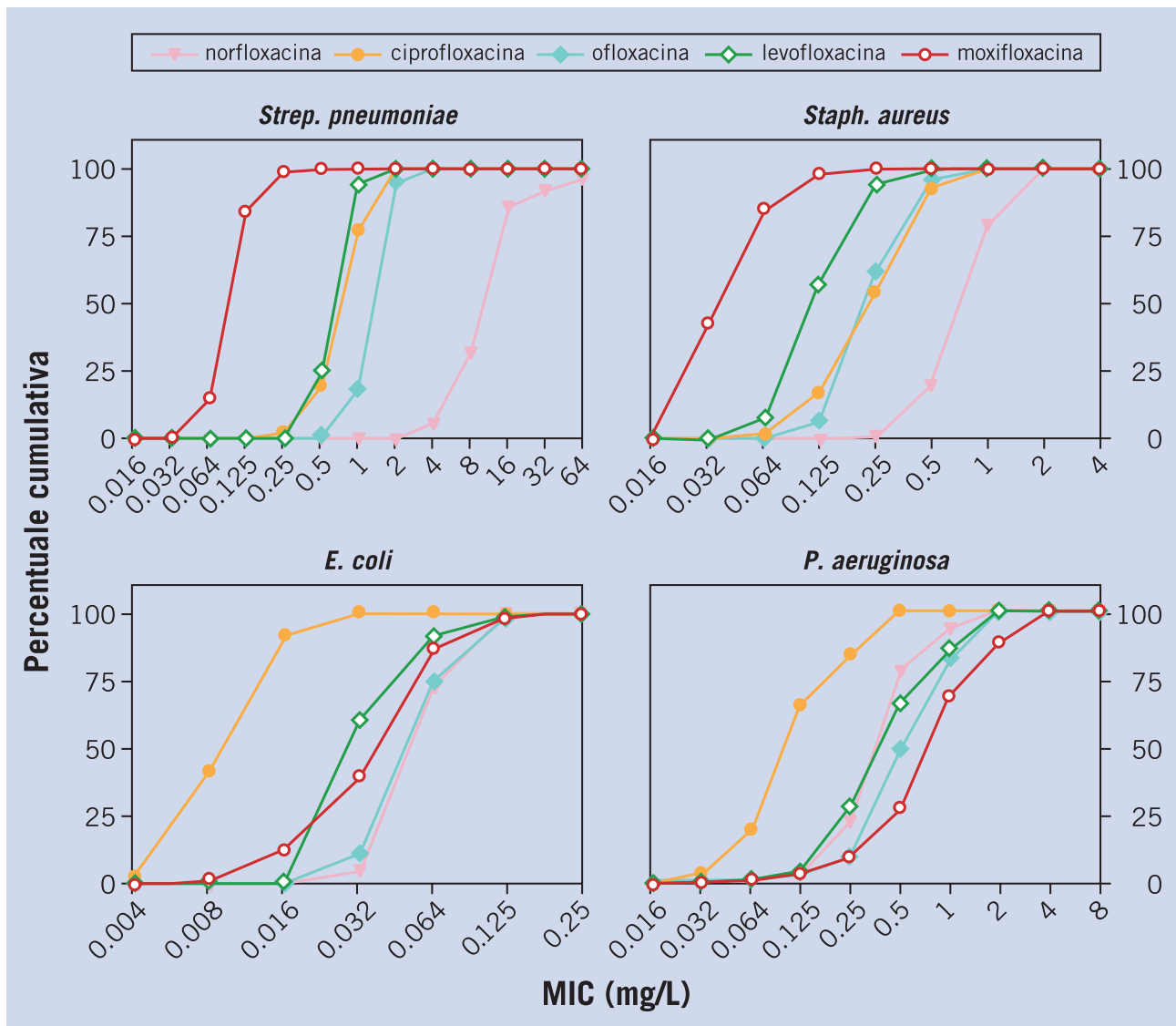


Figura 2

Distribuzione cumulativa della sensibilità dei cinque fluorochinoloni maggiormente usati in Europa nei confronti dei quattro principali agenti patogeni. Ciprofloxacin e moxifloxacin dimostrano la migliore attività rispettivamente nei confronti dei Gram negativi e Gram positivi (da: *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – EUCAST* – <http://www.eucast.org>)

necessità di preservare l'efficacia dei fluorochinoloni. In questa ottica anche Michael Niederman, esperto di livello mondiale in antibiotico-terapia, invita ad usare i fluorochinoloni nel modo corretto per ridurre al massimo i rischi delle resistenze batteriche. Per le infezioni respiratorie, dove si ha una maggiore probabilità di infezione da Gram positivi, Niederman suggerisce di utilizzare l'agente antipneumococcico più attivo, moxifloxacina, e non i meno attivi come levofloxacina o ciprofloxacina. Nel caso delle infezioni da Gram negativi e quindi le infezioni del tratto urinario è corretto scegliere ciprofloxacina, perché ha dimostrato di essere più efficace della levofloxacina e ofloxacina.

Nel corso del Workshop romano è stato inoltre rilevato che in Europa la resistenza nei confronti di questa importante classe di antibiotici è un fenomeno ancora poco significativo, ragione per cui i vari esponenti delle aree specialistiche hanno convenuto sull'opportunità di seguire alcune linee di condotta nell'ambito del "use the best first": impiegare fin dall'inizio la molecola più potente e possibilmente ai maggiori dosaggi, ridurre il periodo di trattamento, scegliere i farmaci dotati di un migliore profilo di sicurezza in termini di protezione dall'insorgenza di ceppi resistenti. Per un uso sia "territoriale" sia nosocomiale, comprese le unità di terapia intensiva⁷, è emersa la raccomandazione di distinguere tra chinoloni a minore o maggiore sicurezza d'impiego. Nel caso delle infezioni delle vie respiratorie o comunque laddove sia maggiore la probabilità di infezione sostenuta da Gram positivi, la moxifloxacina è risultata quella con il migliore rapporto efficacia/tollerabilità, anche sulla base dell'analisi degli effetti avversi su 25 milioni di prescrizioni⁸. Per contro, la ciprofloxacina è stata indicata come la molecola, tra i chinoloni, dotata

di più elevata attività intrinseca verso i patogeni responsabili di infezioni urinarie ed i Gram negativi anche difficili all'origine delle infezioni ospedaliere. Interessante anche i favorevoli risultati dell'analisi complessiva costo/beneficio correlata all'uso "in prima linea" di questi farmaci considerando non soltanto il costo della singola terapia ma il complesso dei risultati benefici raggiungibili anche come prevenzione dei danni attuali e futuri connessi al sempre più frequente dei fallimenti terapeutici dovuti alla selezione di ceppi batterici resistenti.

Centro Documentazione Scientifica Pacini Editore

Bibliografia

- ¹ Wenzel RP. *The antibiotic pipeline – challenges, costs, and values*. N Engl J Med 2004;351:523-6.
- ² Jones ME, Blosser-Middleton RS, Critchley IA, Karlowsky JA, Thornsberry C, Sahm DF. *In vitro susceptibility of Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae and Moraxella catarrhalis: a European multicenter study during 2000-2001*. Clin Microbiol Infect 2003;9:590-9.
- ³ Spellberg B, Powers JH, Brass EP, Miller LG, Edwards JE Jr. *Trends in antimicrobial drug development: implications for the future*. Clin Infect Dis 2004;38:1279-86.
- ⁴ Blondeau JM, Hansen G, Metzler K, Hedlin P. *The role of PK/PD parameters to avoid selection and increase of resistance: mutant prevention concentration*. J Chemother 2004;16(Suppl 3):1-19.
- ⁵ Tillotson GS. *Deja-vu: a "new" approach to managing bacterial infections*. Pulmonary Perspectives 2003;20:7-9.
- ⁶ Scheld WM. *Maintaining fluoroquinolone class efficacy: review of influencing factors*. Emerg Infect Dis 2003;9:1-9.
- ⁷ Niederman MS. *Reexamining quinolone use in the intensive care unit: use them right or lose the fight against resistant bacteria*. Crit Care Med 2005;33:443-4.
- ⁸ Iannini P. *Fluoroquinolone toxicity: a review of class and agent specific adverse effects*.

