

Moxifloxacina ... ci sono novità?

Intervista di Alessandro Rossi

Testo raccolto dalla Redazione Medica Pacini Editore

La moxifloxacina nel 2009 compirà 10 anni di presenza sul mercato farmaceutico mondiale, 9 anni in Italia.

Non è pertanto un antibiotico nuovo, ma un antibiotico con il quale sono stati trattati al mondo quasi 100 milioni di pazienti.

Bene, cosa è successo a moxifloxacina di recente?

A fronte di 8 casi fatali di epatotossicità e 2 di necrosi epidermica tossica, con una possibile correlazione a moxifloxacina, su quasi 90 milioni di pazienti esposti, la scheda tecnica è stata aggiornata (dicembre 2007) al fine di includere, tra gli effetti indesiderati "molto rari", questi due effetti collaterali, peraltro già descritti e inclusi nelle schede tecniche di altri antibiotici comunemente utilizzati. Di tale aggiornamento di scheda tecnica i medici sono stati informati mediante una nota informativa importante, concordata tra Bayer e le Autorità Regolatorie.

Nel frattempo è iniziata una procedura di complessiva revisione critica del profilo rischio/beneficio di moxifloxacina orale, dapprima da parte di BfArM (ente regolatorio tedesco) e successivamente di EMEA (secondo l'articolo 107 del Codice Comunitario), nelle indicazioni di sinusite batterica acuta, riacutizzazione di bronchite cronica e polmonite acquisita in comunità.

I risultati di questa revisione (da parte del Comitato tecnico per i prodotti medicinali a uso umano di EMEA, il 24 luglio 2008, successivamente ratificato in data 24 ottobre 2008 da EMEA stessa) hanno confermato che la moxifloxacina possiede un profilo beneficio/rischio favorevole in tutte le indicazioni, quando impiegata secondo le nuove raccomandazioni aggiornate. Questo conferma quanto peraltro già riportato in letteratura¹: sulla base delle segnalazioni spontanee pervenute alla *Food Drug Administration* (FDA) di effetti collaterali da antibiotici è risultato che il profilo di tollerabilità della moxifloxacina non differisca sostanzialmente da quello di altri farmaci antibatterici comunemente utilizzati; anzi il rischio relativo di effetti collaterali epatici associato a moxifloxacina è inferiore a quello di antibiotici di diffuso impiego, quale amoxicillina clavulanato (Tab. I).

Le raccomandazioni dell'EMA prevedono che moxifloxacina

venga utilizzata per il trattamento di queste infezioni (di sinusite batterica acuta, riacutizzazione di bronchite cronica e polmonite acquisita in comunità), una volta che le stesse siano accuratamente diagnosticate, qualora gli antibiotici comunemente raccomandati per il trattamento iniziale siano ritenuti inappropriati o abbiano fallito.

È quindi opportuno effettuare alcune precisazioni: quali sono i farmaci normalmente raccomandati per il trattamento iniziale della infezioni respiratorie?

Tetracicline, amoxicillina. A volte macrolidi e cefalosporine.

E ancora: quando le linee guida delle principali società scientifiche internazionali^{2,3} indicano i "trattamenti iniziali" come inappropriati o a rischio di fallimento terapeutico?

Nelle linee guida GOLD² i fluorochinoloni respiratori sono indicati in alternativa ad amoxicillina-acido clavulanico nei pazienti con esacerbazione acuta di broncopneumopatia cronica ostruttiva di grado moderato con fattori di rischio ad esito sfavorevole, quali frequenti esacerbazioni, eventuali comorbidità o altri fattori come precedente utilizzo di antibiotici.

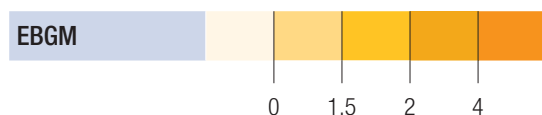
Le linee guida ERS (*ERS Task Force in collaboration with ESCMID. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections*) indicano nelle infezioni delle basse vie respiratorie ambulatoriali i fluorochinoloni come farmaco di scelta (insieme a macrolidi e amoxicillina-acido clavulanico) in caso di intolleranza/allergia o in caso di alti livelli di resistenza ad amoxicillina e tetracicline.

La valutazione locale dell'epidemiologia delle resistenze è fondamentale. Ad esempio *Streptococcus pneumoniae*, uno dei patogeni più spesso isolati in caso di infezioni respiratorie, presenta livelli elevati di resistenza che si possono attestare tra il 20 e circa il 50% nei confronti della penicillina e dei macrolidi⁶, in molti paesi del bacino mediterraneo (Tab. II).

TABELLA I
Segnalazioni spontanee pervenute all'FDA di effetti collaterali da antibiotici.

Tutti i casi	Telitromicina	Azitromicina	Claritromicina	Diritromicina	Eritromicina	Cefditoren	Cefixima	Cefpodoxima	Ceftibuten	Cefuroxima	Amoxicillina clavulanato	Gemifloxacin	Moxifloxacin	Trovafloxacin	Nitrofurantoin	Paracetamolo
Occhi	100,8	1,7	2,3		2,3	0,4	1,2	0,8	1,4	1,4	2,9	0,3	2,5	1,8	1,4	1,0
Miastenia	33,3	8,9	2,1		1,1		3,9	1,3		1,2	1,2		3,3	1,7	2,2	0,6
Sincope	4,2	2,0	1,6	1,0	2,0	0,3	1,1	0,9	1,1	2,8	1,4	1,1	4,8	3,2	1,5	1,6
Scopimento epatico	3,7	2,5	1,8		1,2	0,6	0,7	1,4		1,0	3,8	0,5	1,4	5,4	4,8	33,1
Epatiti	5,8	4,2	3,2	3,1	4,8	1,3	1,1	2,8	1,0	1,5	6,3	0,3	1,7	6,3	5,8	5,4
Colestasi	1,9	4,7	8,4	1,6	15,2	1,2	2,6	2,0	1,8	2,2	28,7	0,6	1,1	3,6	3,5	2,1
Interazione con i farmaci	3,4	4,5	5,9	1,0	6,3	0,7	0,9	1,2	0,8	1,4	1,4	0,8	1,6	1,8	1,1	4,3
Inefficacia del farmaco	0,8	19,1	0,5	0,8	0,5	72,2	1,6	0,9	2,4	0,5	0,5	0,5	0,3	0,6	0,3	2,5
Infezione da <i>Clostridium</i>	1,1	3,8	3,0		2,6	66,2	38,4	42,0	23,5	43,4	24,2	4,5	7,3	3,1	0,9	0,4
Intossicazione della pelle	2,2	5,5	2,7		3,5	12,5	3,2	15,4	2,3	5,5	24,1	1,8	2,9	1,2	2,5	5,2
Ipersensibilità	3,0	5,6	3,0	2,9	2,3	28,6	2,4	4,3	3,4	17,1	7,1	2,1	10,6	4,6	4,7	1,7

Min. ≤ 1,5 ≤ 2 ≤ 4 > 4



EBGM = Empirical Bayes Geometric Mean: punteggio che descrive la frequenza di reazioni avverse ai farmaci osservate/previste in funzione delle dimensioni del campione.

TABELLA II.
Resistenza dello *Streptococcus pneumoniae* (%)*.

Paese	Penicilline ¹	Macrolidi ²	Tetraciclina ²	MDR ³
Francia	49,2	50,1	41,1	40,8
Spagna	40,1	30,1	27,6	26,7
Italia	24,5	48,1	37,5	18,8
Paesi principali dell'Unità Europea	24,0	24,6	19,8	15,8

* Isolati pneumococchi (n = 1974) in pazienti con infezioni delle vie respiratorie acquisite in comunità in 15 paesi europei (Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2007;26:485-90);
¹ Livelli di resistenza intermedi ed alti (i livelli intermedi necessitano di alte dosi); ² Resistenza totale ed incrociata a tutti i macrolidi eccetto la telitromicina; ³ Penicillina (I o R) più resistenza a 2 o più altre classi di antibiotici.

Quindi, tornando alla domanda iniziale: moxifloxacina ... ci sono novità?

Le richieste di precisazioni in merito alle indicazioni testimoniano che non sono sostanzialmente cambiate le indicazioni di efficacia e di sicurezza di impiego di moxifloxacina. Queste stesse precisazioni vanno nella direzione dell'appropriatezza di impiego, che prenda sempre in considerazione un bilancio rischio-beneficio come guida per il medico nella prescrizione di qualunque farmaco.

La vera innovazione è l'invito ad utilizzare gli antibiotici, e tra questi moxifloxacina, nella maniera più appropriata: è sempre più doveroso, da parte delle Aziende Farmaceutiche, delle Autorità Regolatorie e delle Società Scientifiche e dei medici tutti, mettere in atto adeguate strategie mirate al contenimento dei fenomeni di resistenza, con indicazioni sempre più dettagliate relativamente al corretto impiego delle diverse molecole antibiotiche. Questo impegno condurrà sicuramente ad un migliore uso di risorse nell'interesse dei medici e dei pazienti.

Bibliografia

- 1 Shlaes D, Moellering R. *Telithromycin and the FDA: implications for the future*. Lancet Infectious Diseases 2008;8:83-5.
- 2 *Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease*. Update 2007. <http://www.goldcopd.com/>.
- 3 Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Huchon G, Ieven M, Ortqvist A, et al. *Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. ERS Task Force in Collaboration with ESCMID*. Eur Respir J 2005;26:1138-80.
- 4 Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Douglas Campbell G, Dean NC, et al. *Infectious Diseases Society of American/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults*. Clin Infect Dis 2007;44:S27-72.
- 5 Fokkens W, Lund V, Mullol J; on behalf of the European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps group. *European Position Paper on rhinosinusitis and nasal polyposis 2007*. Rhinol Suppl 2007;45(Suppl 20):1-13.
- 6 Riedel S, Beekmann SE, Heilmann KP, Richter SS, Garcia-de-Lomas J, Ferech M, Goosens H, Doern GV. *Antimicrobial use in Europe and antimicrobial resistance in Streptococcus pneumoniae*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2007;26:485-90.

