

## Quali pazienti trattare con terapia antibiotica nelle infezioni delle vie respiratorie

Alessandro Rossi

Area Infettivologica, SIMG

Gli antibiotici sono tra i farmaci più prescritti, rappresentando circa il 10% delle prescrizioni ambulatoriali e la quarta classe di farmaci per spesa<sup>1</sup>. Le infezioni respiratorie comunitarie (ARI) rappresentano il principale motivo di prescrizione di un antibiotico<sup>2</sup>. Sappiamo come tra esse, le infezioni di origine virale e comunque autolimitanti siano la maggior parte. Risulta quindi evidente che la selezione dei pazienti da trattare con antibiotici risulti di particolare importanza ai fini di un uso appropriato del farmaco e delle conseguenze in termini di diffusione delle resistenze, effetti collaterali e costi.

D'altra parte, strategie di intervento volte a ridurre l'utilizzo di antibiotici hanno talvolta portato a risultati controversi. Alcuni studi hanno registrato un'associazione tra la riduzione della prescrizione di antibiotici e l'aumento della mortalità da polmoniti<sup>3,4</sup> (Fig. 1). Tutto ciò mette in evidenza la necessità di identificare con accuratezza i pazienti che beneficiano di un trattamento antibiotico per le infezioni respiratorie.

Le ultime Linee Guida del NICE (*National Institute for Clinical Excellence*)<sup>5</sup> hanno la prerogativa di avere un taglio particolarmente pratico e fondato sull'osservazione clinica, che si attaglia molto bene alla pratica professionale della Medicina Generale (MG). Una delle raccomandazioni riguarda appunto l'identificazione di quei pazienti che sono a rischio di sviluppare complicanze e

quindi ai quali può essere prescritto un antibiotico, subito o dopo accertamenti. Essi sono:

- quelli che stanno cronicamente male (*unwell*);
- quelli che hanno segni o sintomi suggestivi di una malattia o di una complicanza grave (polmonite, mastoidite, ascesso peritonsillare, complicazioni retroorbitali o intracraniche);
- quelli che sono a rischio di complicanze per malattie preesistenti (cardiache, polmonari, renali, epatiche, neuromuscolari, immunitarie, fibrosi cistica);
- quelli che hanno più di 65 anni affetti da tosse insorta acutamente e minimo due dei seguenti criteri oppure più di 80 anni ed uno dei seguenti criteri: ospedalizzazione nell'anno precedente, diabete, scompenso cardiaco, terapia steroidea.

In tutti questi pazienti le linee guida raccomandano di non prendere in considerazione la mancata o ritardata somministrazione di antibiotici, quindi è raccomandata la somministrazione immediata di un antibiotico.

In un contesto epidemiologico come quello attuale, ad elevata incidenza di sindromi influenzali (*Influenza-like Illness*, ILI) rappresentate da influenza stagionale, influenza pandemica, altre forme virali di tipo similinfluenzale, esse costituiscono un fattore di confondimento e di dubbio nell'eventuale prescrizione di un antibiotico. Come sappiamo e come ribadito anche dalle ultime Linee Guida dell'Istituto Superiore della Sanità (ISS) sulla gestione della sindrome influenzale<sup>6</sup> "non è raccomandato l'uso degli antibiotici nella sindrome influenzale senza complicanze". Sappiamo altresì che esiste un picco di prescrizione di antibiotici nel corso di tutte le epidemie influenzali<sup>7</sup>, sia per gli adulti che per i bambini. È verosimile ritenere che non tutte siano correlate ad una diagnosi di polmonite secondaria o comunque di complicazioni batteriche. Possiamo anche in questo caso fare riferimento a linee guida internazionali per ricorrere ad un uso appropriato dell'antibiotico. Secondo uno studio curato dalla *British Infection Society*, *British Thoracic Society* e dalla *Health Protection Agency*<sup>8</sup>, possiamo suddividere i pazienti con diagnosi clinica di influenza nelle seguenti categorie:

- *pazienti senza gravi malattie preesistenti*. Non è indicato l'uso di antibiotici. Se, in questi pazienti, la febbre persiste oltre la normale durata dell'influenza o ricompare o peggiora la sintomatologia respiratoria, allora possiamo prendere in considerazione la prescrizione di un antibiotico. Nelle medesime Linee Guida viene presa favorevolmente in considerazione quella

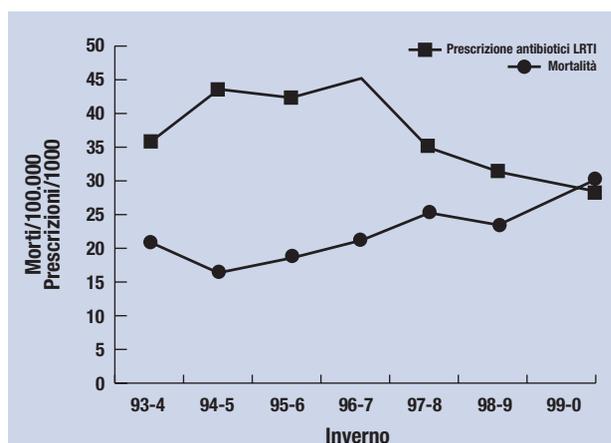


Figura 1

Mortalità per polmoniti e prescrizione di antibiotici.

che è una prassi abituale del medico di medicina generale (MMG) e cioè quella di indicare, nel corso della prima visita, una prescrizione "ritardata" di antibiotici, istruendo adeguatamente il paziente su quando cominciare l'antibiotico ad un peggioramento dei sintomi;

- *pazienti con broncopneumopatie cronico ostruttive (BPCO) o altre gravi malattie preesistenti*. L'uso di un antibiotico è da prendere fortemente in considerazione alla prima visita. La prima scelta va verso un antibiotico orale.

## Il problema delle riacutizzazioni di bronchite cronica

La diagnosi di riacutizzazione di bronchite cronica è quasi esclusivamente clinica. Essa viene definita come "un prolungato peggioramento dello stato del paziente rispetto alle condizioni di base, al di là delle normali variazioni giornaliere, a esordio acuto e che richiede un trattamento aggiuntivo".

La maggior parte dei pazienti affetti da bronchite cronica hanno un qualche grado di ostruzione delle vie aeree bronchiali e quindi possono essere classificati come affetti da BPCO<sup>9</sup>. Di fatto, in molti studi, i pazienti che rispondono ai criteri clinici di bronchite cronica vengono equiparati a quelli che hanno una valutazione spirometrica (quindi con BPCO accertata) ai fini della valutazione dell'evoluzione clinica e dei costi<sup>10</sup>.

A fini pratici, possiamo dire di essere in grado di eseguire una diagnosi in presenza di:

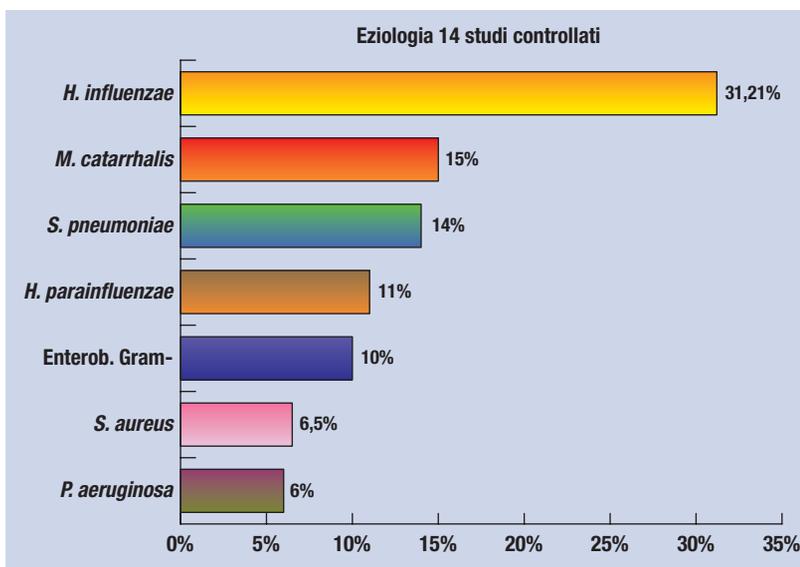
- *sintomi maggiori* (incremento della dispnea e dell'espettorato, espettorato purulento);
- *sintomi minori* (tosse, sibili, senso di costrizione toracica, respiro corto).

La frequenza delle riacutizzazioni di bronchite cronica è stata messa in relazione al declino della funzionalità respiratoria ed al peggioramento della qualità di vita del paziente<sup>10,11</sup>. Il ruolo degli antibiotici nella loro terapia è stato oggetto di numerose discussioni e controversie scientifiche. Oggi possiamo affermare che numerosi studi clinici ne hanno dimostrato l'efficacia. Il primo in questo senso è stato quello storico di Anthonisen<sup>11</sup>, in cui si dimostrò che i pazienti trattati con antibiotici avevano una risoluzione dei sintomi più veloce ed una più alta percentuale di successi terapeutici rispetto ai non trattati, con beneficio maggiore per quei pazienti con sintomi più gravi (incremento della dispnea, dell'espettorato ed espettorazione purulenta). Più recentemente, Saint<sup>12</sup> ha condotto una metanalisi prendendo in considerazione nove studi clinici sulla terapia delle riacutizzazioni di bronchite cronica (pubblicati dal 1957 in poi) e giungendo alle medesime conclusioni rispetto all'utilità degli antibiotici nel migliorare il tasso dei successi clinici. I soggetti affetti da bronchite cronica presenta-

no una alterazione significativa dei meccanismi di difesa polmonare e per questo motivo le loro secrezioni bronchiali possono contenere batteri potenzialmente patogeni in alte concentrazioni. Tale colonizzazione ha dimostrato di avere un impatto negativo sulla storia naturale della malattia<sup>13</sup>. La colonizzazione batterica costituisce pertanto il presupposto patogenetico dell'efficacia degli antibiotici. Tra i fattori di virulenza legati alla colonizzazione batterica, riveste un ruolo di particolare importanza la produzione del *biofilm*, una sorta di conglomerato di germi inclusi in un substrato polimerico, che aderisce alla superficie delle mucose dell'albero respiratorio (ed anche di altri apparati, come quello urinario)<sup>14</sup>.

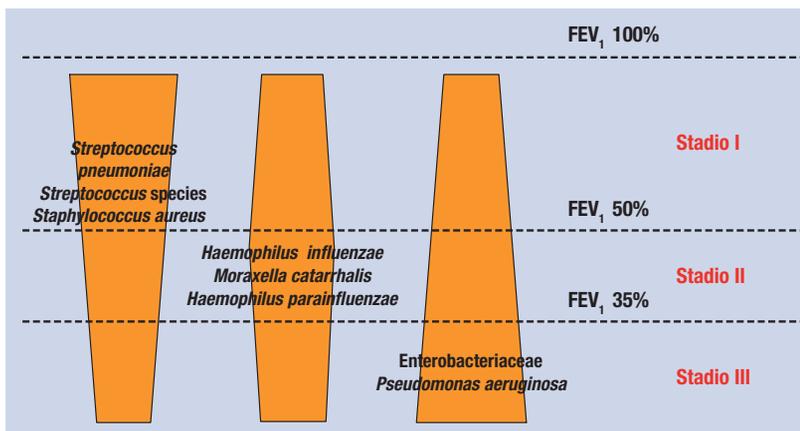
Naturalmente anche altri fattori, intrinseci al paziente (fumo, età, comorbilità) od estrinseci (specie batteriche e resistenze, inquinamento ambientale) concorrono a ridurre progressivamente nel tempo la funzione polmonare.

Le specie batteriche più frequentemente interessate nelle riacutizzazioni di bronchite cronica sono rappresentate nella Figura 2. Diagnosticare correttamente una riacutizzazione di bronchite cronica significa per il MMG anche valutarne la gravità, non solo ai



**Figura 2**

Riacutizzazioni batteriche di bronchite cronica (adattato da Sethi e Murphy, 2001)<sup>15</sup>.



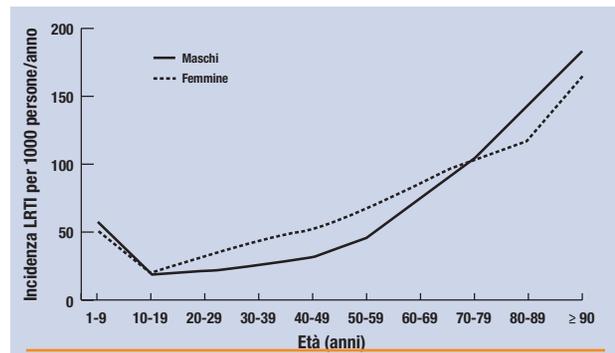
**Figura 3**

Patogeni batterici in funzione della gravità della BPCO (da Eller et al., 1998, mod.)<sup>16</sup>.

fini della decisione di un eventuale ricovero, ma anche per impostarne nel modo più appropriato la terapia. Infatti, ad ogni stadio di malattia si associa una diversa gravità delle riacutizzazioni ed anche una diversa eziologia dei germi che le sostengono, come illustrato in Figura 3.

## Il “burden of disease” delle infezioni delle basse vie respiratorie. I dati provenienti dalle cure primarie in Europa

Uno studio osservazionale recentemente pubblicato<sup>4</sup> offre una casistica ricca e particolarmente significativa in quanto tratto dal database della Medicina Generale britannica. Tale studio ha preso in considerazione tutti i casi di infezione delle basse vie respiratorie (bronchite acuta, riacutizzazione di bronchite cronica, polmoniti acquisite in comunità – CAP) nell'anno 2004, con un totale di 167.680 casi esaminati e con un tasso di consultazione diviso per sesso ed età come da Figura 4. Il tasso di diagnosi di infezione delle basse vie respiratorie è stato di 52,6 per 1000 persone/anno. Più di 20.000 (13,4%) pazienti sono stati ricoverati in ospedale nei tre mesi successivi alla registrazione della diagnosi. In caso di appropriatezza della correlazione tra registrazione della diagnosi e ricovero successivo, il tasso di ospedalizzazione corrisponderebbe a 0,40 per 1000 casi/anno. Sempre nei tre mesi successivi alla diagnosi, la mortalità è stata di 3964 pazienti, la maggior parte dei quali per polmonite (tasso del 2,6%).



**Figura 4**

Tasso di consultazione per la Medicina Generale in Gran Bretagna nel 2004 per infezioni delle basse vie respiratorie; suddivisione per età e sesso (da Winchester et al., 2009, mod.)<sup>4</sup>.

Da notare come l'unico fattore individuato come in grado di ridurre il rischio di ospedalizzazione da infezioni delle basse vie respiratorie si è rivelato esclusivamente la prescrizione di un antibiotico al momento della diagnosi. Il sesso femminile, la rinite allergica, la vaccinazione influenzale, la prescrizione di antibiotici al momento della diagnosi sono correlati ad un minor rischio di morte da infezioni delle vie respiratorie (Tab. I).

Naturalmente, trattandosi di studio osservazionale, questo dato necessita di conferma in ulteriori studi clinici controllati ma è stato già oggetto di ampia discussione all'interno della prestigiosa Rivista che lo ha pubblicato.

**TABELLA I**

**Associazione dei fattori demografici e stili di vita, comorbidità e ricorso a cure mediche, con le ospedalizzazioni dovute ad infezioni respiratorie entro 3 mesi dalla prima diagnosi di infezioni alle basse vie respiratorie (da Winchester et al., 2009, mod.)<sup>4</sup>.**

Fattori	Ricoverati per polmoniti o infezioni basse vie respiratorie (n = 1,147)		Non ricoverati per polmonite e infezioni basse vie respiratorie (n = 149,941)		OR (95% CI)	
	N.	%	N.	%	Analisi univariata	Analisi multivariata
<b>Gruppo età</b>						
1-19 anni	184	16,0	23,062	15,4	1	Continuous
20-39 anni	103	9,0	24,691	16,5	0,70 (0,48-1,01)	
40-59 anni	254	22,1	39,862	26,6	1,08 (0,80-1,45)	
60-79 anni	379	33,0	44,641	29,8	1,46 (1,10-1,92)	
≥ 80 anni	227	19,8	17,685	11,8	2,28 (1,67-3,10)	
<b>Sesso</b>						
Maschi	550	48,0	64,304	42,9	1	1 0,83 (0,69-1,01)
Femmine	597	52,0	85,635	57,1	0,86 (0,71-1,04)	
<b>Stato civile</b>						
Single	68	25,9	8,598	30,3	1	1,03 (0,72-1,45)
Con partner	195	74,1	19,796	69,7	1,03 (0,72-1,45)	
<b>BMI</b>						
≤ 19,9 kg/m <sup>2</sup>	76	10,0	7,990	7,8	1,20 (0,85-1,68)	1 0,65 (0,49-0,86) 0,72 (0,55-0,93)
20,0-24,9 kg/m <sup>2</sup>	305	40,1	36,460	35,5	1	
25,0-29,9 kg/m <sup>2</sup>	243	32,0	35,906	35,0	0,65 (0,49-0,86)	
≥ 30,0 kg/m <sup>2</sup>	136	17,9	22,344	21,8	0,72 (0,55-0,93)	

(continua)

**TABELLA I**  
**Associazione dei fattori demografici e stili di vita, comorbidità e ricorso a cure mediche, con le ospedalizzazioni dovute ad infezioni respiratorie entro 3 mesi dalla prima diagnosi di infezioni alle basse vie respiratorie (da Winchester et al., 2009, mod.)<sup>4</sup>.**

Fattori	Ricoverati per polmoniti o infezioni basse vie respiratorie (n = 1,147)		Non ricoverati per polmonite e infezioni basse vie respiratorie (n = 149,941)		OR (95% CI)	
	N.	%	N.	%	Analisi univariata	Analisi multivariata
<b>Fumatore</b>						
No	673	71,7	85,471	68,0	1	
Sì	265	28,3	40,212	32,0	0,85 (0,68-1,07)	
<b>Consumo alcol</b>						
No	185	21,9	22,344	20,2	1	
Sì	660	78,1	88,484	79,8	1,08 (0,85-1,37)	
<b>Altre comorbidità</b>						
Asma	153	13,3	19,986	13,3	1,14 (0,86-1,52)	
Rinite allergica	46	4,0	6,159	4,1	0,90 (0,57-1,42)	
<b>Vaccinazione</b>						
Influenza	509	44,4	57,255	38,2	0,92 (0,74-1,14)	
Pneumococco	276	40,1	27,398	30,6	1,03 (0,81-1,32)	
Prescrizione ICS	258	22,5	31,721	21,2	1,11 (0,89-1,38)	
<b>Prescrizione antibiotico</b>						
<i>Index date</i>	633	55,2	127,901	85,3	0,69 (0,55-0,85)	0,73 (0,58-0,92)
Nei 7 giorni precedenti	122	10,6	4,167	2,8	2,21 (1,57-3,12)	1,92 (1,24-2,96)
<b>Consultazioni</b>						
0-2	110	9,6	21,914	14,6	1	
3-10	413	36,0	62,701	41,8	1,06 (0,77-1,47)	
> 10	624	54,4	65,326	43,6	1,45 (1,06-1,97)	
<b>Ospedalizzazione</b>						
No	657	57,3	101,595	67,8	1	1
Sì	490	42,7	48,346	32,2	1,48 (1,19-1,84)	1,48 (1,20-1,83)
<b>Stagioni dell' <i>index date</i></b>						
Estate	202	17,6	25,220	16,8	1	
Autunno	250	21,8	33,083	22,1	1,00 (0,76-1,33)	
Inverno	422	36,8	56,555	37,7	0,89 (0,69-1,16)	
Primavera	273	23,8	35,083	23,4	0,86 (0,66-1,22)	

Un altro studio, questa volta di tipo retrospettivo di coorte, tratto dal setting delle cure primarie ambulatoriali francesi<sup>17</sup>, ha dimostrato un tasso di fallimenti nella terapia delle riacutizzazioni di bronchite cronica piuttosto elevato. Infatti, dei 1180 casi individuati, 348 (29,5%) hanno esitato in un fallimento terapeutico, individuato come necessità di cambio di terapia, consultazione presso una struttura specialistica od invio in ospedale. Tale numero è decisamente maggiore di quelli riportati in letteratura (dal 12 al 21%)<sup>10</sup>. Questo potrebbe essere spiegato in base alla inclusione nello studio anche di casi più gravi. In molti studi infatti si tende a far rientrare nei criteri di esclusione dalla ricerca i casi più gravi o in fase di scompenso. Questo non corrisponde a quanto avviene nella realtà e può portare ad un bias di selezione della

popolazione che tende a sottostimare il reale "peso" (*burden of disease*) della patologia.

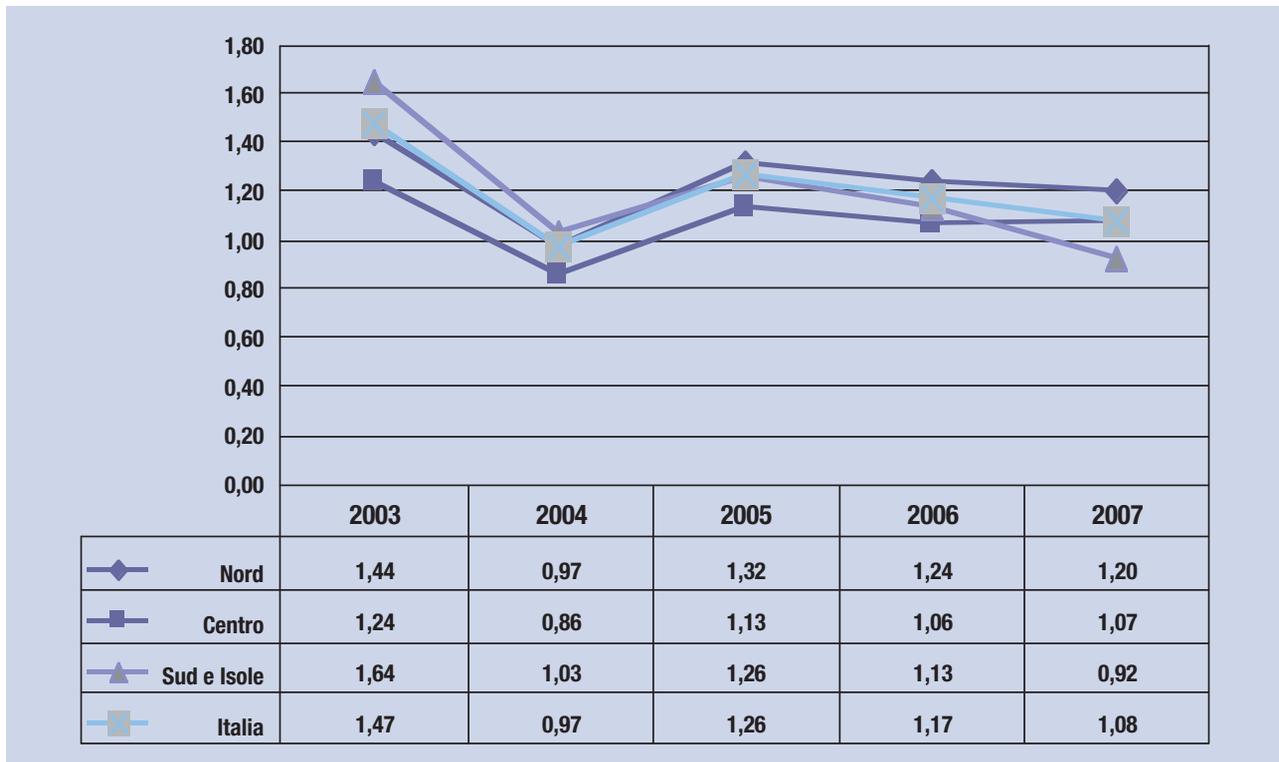
Il fallimento terapeutico, particolarmente quello che porta ad un ricovero ospedaliero, viene tra l'altro imputato come la maggiore fonte di spesa della bronchite cronica. In uno studio farmaco-economico spagnolo<sup>10</sup> si concludeva che il fallimento terapeutico aumentava di tre volte il costo del *management* delle bronchiti croniche riacutizzate.

Il dato italiano riguardante l'incidenza delle bronchiti acute e delle riacutizzazioni di bronchite cronica proviene dal database di Health Search<sup>18</sup> ed è stato presentato nel corso di un Congresso Nazionale di Antibiototerapia (Firenze, 2009).

Nel corso del periodo 2003-2007 sono stati estrapolati i dati rela-

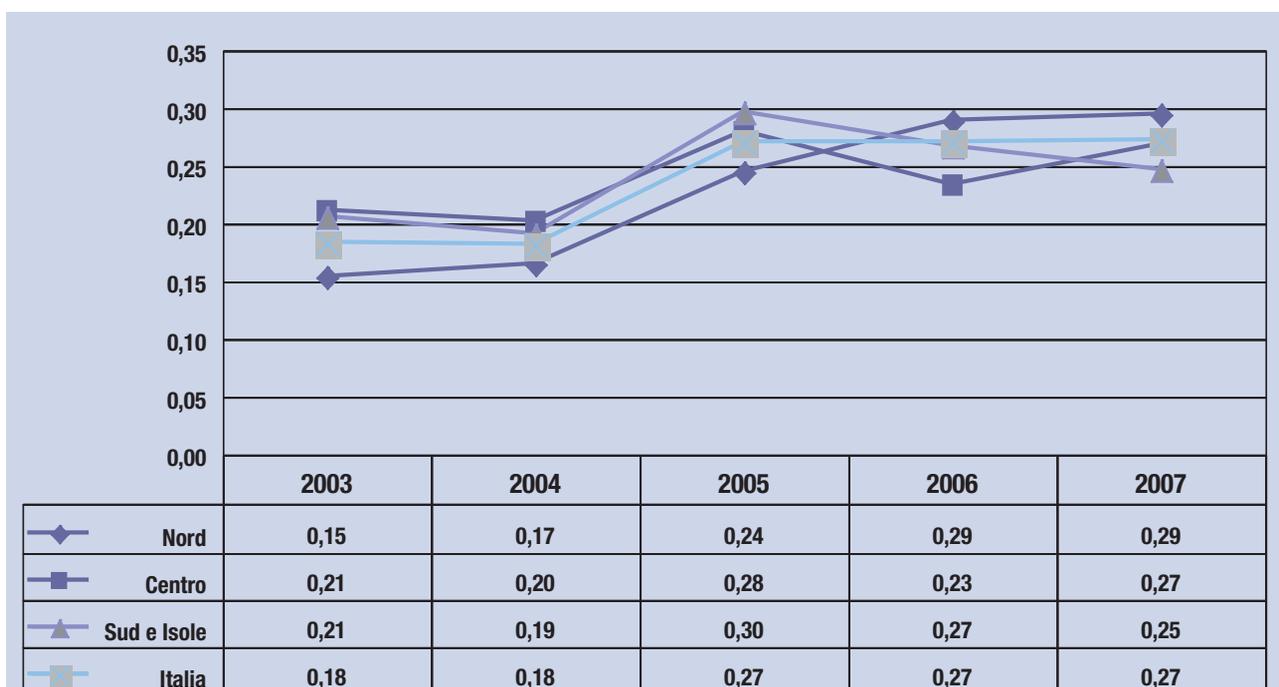
tivi ad una popolazione complessiva di 1.575.000 pazienti adulti. Le Figure 5 e 6 ci danno l'incidenza dei casi rispettivamente di bronchite acuta e riacutizzazione di BPCO, stratificata per area

geografica, nei cinque anni di osservazione. La somma delle due percentuali ci dà una cifra di incidenza (10,35 per 1000 persone/anno nel 2007) che è piuttosto distante da quella dello studio



**Figura 5**

Incidenza (% su totale popolazione per anno) di casi di bronchite acuta nel corso dei cinque anni di osservazione stratificato per area geografica.



**Figura 6**

Incidenza (% su totale popolazione per anno) di casi di riacutizzazione di BPCO nel corso dei cinque anni di osservazione stratificato per area geografica.

britannico (52,6), anche emendata dal fatto che nella osservazione di Health Search non erano state prese in considerazione le polmoniti. Questo è in parte spiegabile con la differente epidemiologia delle patologie respiratorie tra i due paesi. Rimane da fare un raffronto tra i codici ed i sistemi di registrazione nei database della Medicina Generale nei diversi paesi europei.

Un antibiotico viene prescritto in 5745 su 7457 casi di BPCO riacutizzata (77%), che pare essere un dato in linea con le raccomandazioni internazionali e la stratificazione di gravità dei pazienti, considerando che circa un quarto dei pazienti potrebbe appartenere alla classe 1 di BPCO ed aver avuto episodi lievi di riacutizzazione, per i quali non sempre è necessaria la terapia antibiotica.

### Quali antibiotici usare. Una nuova opportunità terapeutica: il cefditoren pivoxil

L'analisi delle indicazioni alla terapia antibiotica in corso di riacutizzazione di BPCO delle più accreditate Linee Guida internazionali ci offre alcuni brevi spunti di riflessione. Secondo le Linee Guida ERS (*European Respiratory Society*), gli antibiotici prescrivibili sono l'amoxicillina ± acido clavulanico, le tetracicline, i macrolidi, le nuove cefalosporine ed i fluorochinoloni (moxifloxacin e levofloxacin). Notiamo come le tetracicline siano di fatto molto poco usate in Italia; l'amoxicillina viene raccomandata al dosaggio di 1g x 3/die. I macrolidi presentano invece dati di resistenza dello

*Streptococcus pneumoniae* del 40% in Italia <sup>21</sup>. Per i fluorochinoloni c'è indicazione al trattamento (anche nelle Linee Guida canadesi) solo per le forme più gravi (*forced expiratory volume in one second* – FEV1 < 50% del predetto, quattro o più riesacerbazioni per anno, comorbidità). Ricordiamo inoltre che la moxifloxacin è stata sottoposta dall'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) dal febbraio 2008 a nota informativa precauzionale a causa dei suoi effetti tossici a carico del fegato.

Le Linee Guida GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) lasciano invece al medico la scelta dell'antibiotico in relazione alle sensibilità locali agli antibiotici principalmente connessi alla etiologia delle riacutizzazioni.

La Figura 7 riassume le suddette indicazioni.

	ERS (1995)	GOLD (2007)
Antibiotici di scelta	Amoxicillina Tetracicline Co-amoxicillina Nuove cefalosporine Macrolidi Fluorochinoloni (2)	(1)

(1) La scelta degli antibiotici più appropriati è determinata dalle sensibilità locali di *S. pneumoniae*, *H. influenzae* e *M. catarrhalis*; (2) Moxifloxacin, levofloxacin.

#### Figura 7

Raccomandazioni sull'uso di antibiotico in corso di riacutizzazione di BPCO.

**TABELLA II.**  
**Spettro d'azione ed attività antimicrobica di cefditoren nei confronti di altre cefalosporine <sup>19</sup>.**

Microrganismi	MIC90 (mg/L)					
	Cefditoren	Cefuroxima-axetil	Cefprozil	Cefixima	Ceftibuten	Cefpodoxima-proxetil
<b>Gram-positivi</b>						
<i>S. pyogenes</i>	0,015-0,03	0,06-0,5	0,04	0,12-0,25	0,51	≤ 0,12
<i>S. pneumoniae</i> <sup>e</sup>	0,12-1	0,5-8	0,25 > 16	0,5 > 16	4 > 16	0,1-24
– PS	0,015-0,25	≤ 0,03-0,25	0,25	1	4	≤ 0,03-0,12
– PI	0,25-0,5	2-4	8	16	8	2
– PR	0,5-2	4-16	> 16	> 16	> 8	4
<i>S. aureus</i> MS	0,5-1	1-4	8	32-64	64	12
<b>Gram-negativi</b>						
<i>H. influenzae</i>						
– β-lattamasi	0,015-0,06	1-4	8	0,12	0,25	0,12
– β-lattamasi +	0,015-0,06	1-2	16	0,12	0,25	0,25
<i>H. parainfluenzae</i> <sup>e</sup>	0,06	4	8	ND	ND	ND
<i>M. catarrhalis</i>	0,015-0,06	0,06-1	4	0,25	0,25	0,5
– β-lattamasi	0,12-0,5	0,06-4	4	0,25	4	2
– β-lattamasi +						
<i>E. coli</i>	0,51	8	8-16	3,1	0,5	0,5-1
<i>Shigella</i> spp.	0,2	0,5-4	ND	0,03-0,3	0,03-0,3	0,06-1
<i>Salmonella</i> spp.	0,51	32	ND	0,2	< 0,13	1,5
<i>Klebsiella</i> spp.	≤ 0,025-1	8	4-32	0,5	0,5	0,25-1
<i>Proteus</i> spp.	0,12-1	2-4	24	0,03	0,03	0,06-0,25

<sup>e</sup> non tipizzati; ND = dato non disponibile; PS = microrganismi sensibili alla penicillina; PI = sensibilità intermedia alla penicillina; PR = microrganismi resistenti alla penicillina; MS = microrganismi sensibili alla penicillina; β-lattamasi + = produttori di beta-lattamasi; β-lattamasi - = non produttori di beta-lattamasi.

## Il cefditoren pivoxil

“Il cefditoren è una nuova cefalosporina di terza generazione. È un profarmaco la cui forma attiva viene rapidamente resa disponibile ad opera di esterasi intestinali. L'assunzione delle compresse durante i pasti favorisce l'assorbimento e la biodisponibilità di cefditoren. È caratterizzata da un ampio spettro di azione nei confronti di germi Gram-positivi e Gram-negativi, con particolare riferimento ai patogeni respiratori, e da una spiccata stabilità rispetto all'azione delle betalattamasi.

Nel suo spettro di azione sono compresi i seguenti patogeni responsabili di infezioni respiratorie:

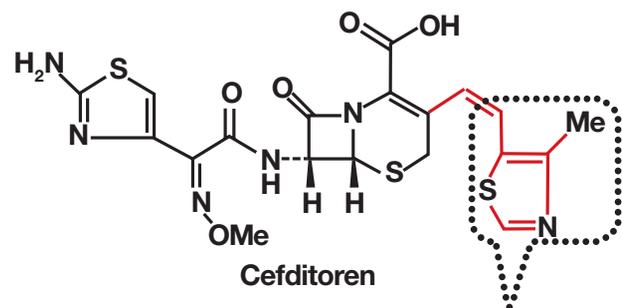
- *Streptococcus pyogenes*, anche resistente ai macrolidi<sup>21</sup>;
- *Streptococcus pneumoniae*, che è senza dubbio il patogeno più importante nelle infezioni delle alte e basse vie respiratorie. Le resistenze in Italia sono del 40% nei confronti dei macrolidi<sup>19,21</sup> e del 16-20% nei confronti delle penicilline<sup>21</sup>. Il cefditoren pivoxil si dimostra più attivo in vitro nei confronti dello pneumococco anche resistente a macrolidi e fluorochinoloni<sup>20</sup>;
- *Staphylococcus aureus* meticillino-sensibile;
- *Haemophilus influenzae* anche produttori di betalattamasi con valori di MIC (concentrazione minima inibente) inferiori a quelli di numerose cefalosporine<sup>21</sup> (Tab. II).
- *Moraxella catarrhalis*, vale quanto detto per l'*H. influenzae*.

Confrontando lo spettro d'azione e l'attività antimicrobica del cefditoren pivoxil, nei confronti di altre cefalosporine (Tab. II) si nota una superiore attività nei confronti particolarmente dei germi Gram-positivi, dell'*H. influenzae* e della *Moraxella*.

La maggior differenza nella struttura chimica di cefditoren rispetto alle altre cefalosporine è il gruppo metiltiazolico inserito nella posizione 3<sup>a</sup> dell'anello betalattamico.

Questo gruppo eterociclico conferisce a cefditoren una spiccata abilità ad interagire bene con i bersagli batterici<sup>28</sup>.

I bersagli da colpire sono proteine enzimatiche che provvedono al continuo modellamento della parete cellulare batterica in accrescimento. Esse sono state identificate a livello della membrana



**TABELLA III.**

**Efficacia di cefditoren pivoxil (CDN) in pazienti adulti ed adolescenti (età ≥ 12 anni) con infezioni delle basse vie respiratorie. Risultati di studi clinici multicentrici controllati in doppio cieco o singolo cieco in confronto con altri chemioterapici antimicrobici<sup>21</sup>.**

Studio	N. pazienti arruolati	Regime terapeutico (mg) (durata in giorni)	Tempo dalla conclusione del trattamento alla valutazione dell'efficacia (giorni)	Guarigione clinica <sup>a</sup> (% di pazienti clinicamente valutabili)	Risposta batteriologica <sup>b</sup> (% di patogeni eradicati) (n. di patogeni isolati inizio studio; n. di pazienti valutabili microbiologicamente)
<b>Esacerbazione acuta di bronchite cronica<sup>c</sup></b>					
Henry et al. (USA) <sup>23</sup>	182	CDN 200 BID [10]	7-14	82,0 [133]	72,6 [186; 142]
	177	CDN 400 BID [10]	7-14	86,2 [130]	77,3 [185; 136]
	178	CXM 250 BID [10]	7-14	79,1 [139]	71,8 [188; 148]
AlvarezSala et al. (UE) <sup>d,22</sup>	285	CDN 200 BID [5]	5-7	79,9 [264]	72,8 [103; 85]
	289	CXM 250 BID [10]	≤ 2	82,7 [277]	67,0 [94; 84]
Tucker et al. (USA) <sup>e,26</sup>	297	CDN 200 BID [10]	7-14	80,8 [213]	72,7 [271; 215]
	302	CDN 400 BID [10]	7-14	78,1 [210]	70,3 [276; 210]
	304	CLR 500 BID [10]	7-14	83,4 [223]	73,6 [292; 222]
<b>Polmonite acquisita in comunità, di grado lieve o moderato<sup>f</sup></b>					
Fogarty et al. (USA) <sup>27</sup>	266	CDN 200 BID [14]	7-14	86,5 [148]	77,3 [110; NR]
	269	CDN 400 BID [14]	7-14	86,8 [159]	81,3 [123; NR]
	267	AMC 875/125 BID [14]	7-14	87,8 [147]	79,8 [119; NR]
van Zyl et al. (USA e Sud Africa) <sup>25</sup>	292	CDN 200 BID [14]	7-14	88,4 [181]	80,0 [155; 153]
	280	CDN 400 BID [14]	7-14	87,2 [164]	85,7 [147; 141]
	279	CPD 200 BID [14]	7-14	90,4 [167]	91,7* [144; 153]

<sup>a</sup> Risoluzione dei segni e sintomi, ritorno alle condizioni preinfettive o miglioramento senza necessità di ulteriore antibiotico terapia; <sup>b</sup> Eradicazione o presunta eradicazione del patogeno isolato; <sup>c</sup> Negli studi USA, l'equivalenza fra CDN e il farmaco di confronto è stata stabilita quando il 95% dell'intervallo di confidenza a due code della differenza fra i gruppi nella guarigione clinica è risultato essere compreso fra ±10% (Henry et al.; Tucker et al.); Negli studi europei la non inferiorità è stata stabilita nel caso in cui il limite inferiore del 95% dell'IC nella guarigione clinica è stato > 10% (Guillemot et al.); <sup>d</sup> Austria, Germania, Italia, Spagna e Svizzera; <sup>e</sup> Abstract e poster; <sup>f</sup> L'equivalenza fra CDN e il farmaco di confronto è stata stabilita quando il 95% dell'intervallo di confidenza a due code della differenza fra i gruppi nella guarigione clinica è risultato compreso fra ± 10% (Fogarty et al.; van Zyl et al.); AMC = amoxicillina/acido clavulanico; BID = due volte al giorno; CLR = claritromicina; CPD = cefpodoxima proxetil; CXM = cefuroxima axetil; NR = non riportato; \* p = 0,005 vs. CDN 200 mg BID.

citoplasmatica batterica e sono state chiamate PBP (*Penicillin Binding Proteins*), in quanto siti recettoriali degli antibiotici beta-lattamici.

L'affinità di cefditoren verso le PBP di *S. pneumoniae* e *H. influenzae* è superiore a quella di altre cefalosporine.

La particolare struttura di cefditoren è la principale ragione della sua elevata attività antimicrobica, con una batteriocidia particolarmente intensa e spesso superiore a quella dimostrata da altre cefalosporine di seconda e terza generazione come cefixima, cefpodoxima e cefuroxima<sup>29</sup>.

Dal punto di vista farmacodinamico, l'efficacia del ceftidoren pivoxil, come di tutte le betalattamine, è *tempo/dipendente*, vale a dire che necessita di mantenere per un tempo sufficientemente lungo livelli superiori alle MIC dell'agente batterico nella sede di infezione<sup>14</sup>. Di conseguenza, il parametro farmacodinamico più importante è il  $T > MIC$  (tempo di concentrazione superiore alle concentrazioni minime inibenti), espresso in percentuale di intervallo tra le dosi, che dovrebbe essere superiore al 40-50%. Il ceftidoren pivoxil rispetta ampiamente tale parametro ed è anche dotato di effetto post-antibiotico, non solo nei confronti dei Gram-positivi ma anche dei Gram-negativi, ad eccezione dello *Pseudomonas*.

La sua efficacia terapeutica è stata testata nel corso di numerosi studi clinici<sup>23-25</sup>. Le patologie trattate sono state le esacerbazioni acute di bronchite cronica, le polmoniti acquisite in comunità, la sinusite mascellare acuta, la faringotonsillite acuta e le infezioni non complicate della cute e dei tessuti molli. L'obiettivo terapeutico è stato verificato, a seconda dei diversi studi, al termine della terapia o a 7/14 giorni dalla sospensione. La guarigione clinica è stata generalmente definita come risoluzione dei segni e sintomi senza necessità di ulteriore terapia. Il fallimento terapeutico è stato definito come un peggioramento o un non miglioramento dei segni e sintomi clinici.

La Tabella III riassume i risultati di questi studi nei confronti delle infezioni delle basse vie respiratorie in pazienti adulti e adolescenti (> 12 anni). Si tratta di studi clinici controllati di confronto con altri chemioterapici antimicrobici.

Il profilo di tollerabilità del ceftidoren pivoxil, provato su oltre 6000 pazienti arruolati in studi clinici controllati è risultato essere molto buono, con lievi effetti collaterali.

Abbiamo già osservato come le linee guida indichino come farmaci di scelta pochi antibiotici. Tra essi, ci pare che debbano avere un ruolo preminente le betalattamine ed in particolare le cefalosporine.

Le tradizionali cefalosporine di prima generazione possiedono una buona attività nei confronti dei Gram-positivi ma molto scarsa nei confronti dei Gram-negativi ed inoltre richiedono somministrazioni più frequenti rispetto alle cefalosporine di seconda generazione, che sono più attive nei confronti dei Gram-negativi ma meno verso i Gram-positivi.

La scelta di un antibiotico non si basa solo sulla sua attività antibatterica e sullo spettro delle resistenze ma anche sulle sue caratteristiche farmacodinamiche, la tollerabilità, la compliance (numero di somministrazioni, assunzione orale o iniettiva) e sulla capacità di contenere i costi globali della gestione delle infezioni respiratorie.

Nell'ambito delle infezioni respiratorie ambulatoriali, il trattamento appropriato delle esacerbazioni acute di bronchite cronica e BPCO

è cruciale. Strategie disegnate per ridurre l'incidenza di recidive, come la scelta di un antibiotico appropriato, possono portare ad una diminuzione della morbilità e della mortalità e ridurre il peso economico della malattia.

In conclusione, il ceftidoren pivoxil, ha dimostrato la sua efficacia batteriologica e clinica in una ampia casistica di studi clinici e si propone come valida scelta per il trattamento delle infezioni a carico dell'apparato respiratorio dell'adulto e dell'adolescente.

## Bibliografia

- 1 Rapporto nazionale OS.MED, anno 2008 L'uso dei farmaci in Italia
- 2 Frischer M, Heatlie H, Norwood J, Bashford J, Millson D, Chapman S. *Trends in antibiotic prescribing and associated indications in primary care from 1993 to 1997*. J Pub Health Med 2001;23:69-73.
- 3 Price DB, Honeybourne D, Little P, Mayon-White RT, Read RC, Thomas M, Wale MC, et al. *Trends in antibiotic prescribing for lower respiratory tract infections and excess winter pneumonia mortality*. Resp Med 2004;98:17-24.
- 4 Winchester CC, Macfarlane TV, Thomas M, Price D. *Antibiotic prescribing and outcomes of lower respiratory tract infections in UK primary care*. Chest 2009;135:1163-72.
- 5 NICE Respiratory tract infections-antibiotic prescribing, July 2008.
- 6 SNLG. La gestione della sindrome influenzale Linee Guida, ISS, maggio 2008.
- 7 Mazzaglia G, Caputi AP, Rossi A, Bettoncelli G, Stefanini G, Ventriglia G, Nardi R, et al. *Exploring patient and doctor related variables associated with antibiotic prescribing for respiratory infections in primary care*. Eur J Clin Pharmacol 2003;59:651-7.
- 8 Lim WS. *Pandemic flu: clinical management of patients with an influenza like illness during an influenza pandemic*. Thorax 2007;62:1-46.
- 9 Blasi F, Ewig S, Torres A, Huchon G. *A review of guidelines for antibacterial use in acute exacerbations of chronic bronchitis* Pulm Pharmacol Ther 2006;19:361-9.
- 10 Miravittles M, Murio C, Guerrero T, Gisbert R; DAFNE Study Group. *Decisiones sobre Antibioticoterapia y Farmacoeconomía en la EPOC. Pharmacoeconomic evaluation of acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD*. Chest 2002;121:1449-55.
- 11 Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. *Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease*. Ann Intern Med 1987;106:196-204.
- 12 Saint S, Bent S, Vittinghoff E, Grady D. *Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. A meta-analysis*. JAMA 1995;27:957-60.
- 13 Anzueto A, Miravittles M, Wilson R. *Effetti degli antibiotici sugli intervalli privi di riacutizzazione nei pazienti con bronchite cronica e BPCO*. Topics Resp Med 2006;2.
- 14 Mazzei T, et al. In: Rossi F, Riccardi C, Cuomo V, a cura di. *Trattato di farmacologia, Principi di base ed applicazioni terapeutiche*. Milano: Edizioni Minerva Medica 2005.
- 15 Sethi S, Murphy TF. *Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease in 2000: a state-of-the-art review*. Clin Microbiol Rev 2001;14:336-63.
- 16 Eller J, Ede A, Schaberg T, Niederman MS, Mauch H, Lode H. *Infective exacerbations of chronic bronchitis: relation between bacteriologic etiology and lung function*. Chest 1998;113:1542-8.
- 17 Beauchesne MF, Julien M, Julien LA, Piquette D, Forget A, Labrecque M, et al. *Antibiotic used in the ambulatory management of acute COPD exacerbations*. Int Journ COPD 2008;3:319-22.
- 18 Health Search, Istituto di Ricerca della SIMG. Quinto Report anni 2007-2008.
- 19 Scaglione F, Schito GC, Principi N, Bettoncelli G. Ruolo di cefpodoxime

- proxetil tra le cefalosporine orali nella moderna antibioticoterapia delle infezioni respiratorie comunitarie. GIMMOC 2005;IX:39-52.
- <sup>20</sup> Clark CL, Nagai K, Dewasse BE, Pankuch GA, Ednie LM, Jacobs MR, et al. *Activity of cefditoren against respiratory pathogens*. J Antimicrob Chem 2002;50:33-41.
- <sup>21</sup> Mazzei T, Novelli A. *Cefditoren pivoxil. Una nuova cefalosporina orale per il trattamento delle infezioni respiratorie comunitarie*. Farmaci Terapia - International Journal on Drugs and Therapy 2008;XXV:1-20.
- <sup>22</sup> Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O, Rodriguez-Blanco T, Raga-Luria X, Gomez-Bertomeu F; EPIVAC Study Group. *Epidemiology of community acquired pneumonia in older adults: a population based study*. Resp Med 2009;103:309-16.
- <sup>23</sup> Henry DC, Poling TL, Bettis RB, Hunt BJ, Cyganowski M, Hom RC. *A double blind randomized study of cefditoren vs cefuroxime for AECB*. J Resp Dis 2001;22(Suppl. 8):69-74.
- <sup>24</sup> AlvarezSala JL, Kardos P, Martinez Beltran J, Coronel P, Aguilar L; The Cefditoren AECB Working Group. *Clinical and bacteriological efficacy in treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis with cefditoren-pivoxil vs. cefuroxime-axetil*. Antimicrob Agents Chemother 2006;50:1762-7.
- <sup>25</sup> van Zyl L, le Roux JG, LaFata JA, Volk RS, Palo WA, Flamm R, et al. *Cefditoren pivoxil vs. cefpodoxime proxetil for communityacquired pneumonia: results of a multicenter, prospective, randomized, double-blind study*. Clin Ther 2002;24:1840-53.
- <sup>26</sup> Tucker R, Rhudy J, Hunt B, Cyganowski M. *Safety and efficacy of cefditoren in acute exacerbation of chronic bronchitis (AECB) [abstract no. 836 plus poster]*. 40<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2000 September 17-20; Toronto (ON), 495;
- <sup>27</sup> Fogarty CM, Cyganowski M, Palo WA, Hom RC, Craig WA. *A comparison of cefditoren pivoxil and amoxicillin/clavulanate in the treatment of community-acquired pneumonia: a multicenter, prospective, randomized, investigator-blinded, parallel-group study*. Clin Ther 2002;24:1854-70.
- <sup>28</sup> Yamada M, Watanabe T, Miyara T, et al. *Crystal structure of cefditoren complexed with Streptococcus pneumoniae Penicillin-Binding Protein 2X: structural basis for its high antimicrobial activity*. Antimicrob Agents Chemother 2007;51:3902-90.
- <sup>29</sup> Mezzatesta ML, Gona F, Marchese G, Nicolosi D, Toscano MA, Stefani S, et al. *Attività battericida di cefditoren nei confronti di patogeni respiratori acquisiti in comunità*. J Chemotherapy 2009;21:378-82.

