

I fluorochinoloni respiratori nel trattamento della CAP

Respiratory fluoroquinolones for the management of community acquired pneumonia

Summary

The "respiratory fluoroquinolones" offer coverage of the likely pathogens in community-acquired pneumonia (CAP) and have been shown to be safe and effective drugs. The agents currently marketed and new molecules in pipeline have a broad spectrum, excellent oral bioavailability, and once-daily dosing. This overview focuses on the use of fluoroquinolones in community-acquired pneumonia.

Cogo R. Respiratory fluoroquinolones for the management of community acquired pneumonia. *Trends Med* 2007; 7(1):15-28.

© 2007 Pharma Project Group srl

Key words:
fluoroquinolone(s)
pneumonia
switch therapy

La polmonite rimane a tutt'oggi fra le prime sei cause di morte nel mondo e la prima causa di morte per malattie infettive nei paesi occidentali^{1,2}. Nei pazienti anziani (> 65 anni) residenti in aree geografiche con sistemi sanitari meno evoluti (Europa orientale, Medio-Oriente, Sud Est Asiatico), la polmonite costituisce di gran lunga la prima causa di morte. Nel 1999 in Italia sono stati ricoverati oltre 130.000 pazienti con polmonite acquisita in comunità (Community Acquired Pneumonia -CAP-). Con circa 3 casi/1.000 abitanti/anno, l'incidenza italiana di ospedalizzazione per CAP risulta la più bassa fra quelle dei Paesi europei limitrofi: nello stesso periodo in Francia sono stati registrati 5 casi/1.000 abitanti/anno e nel Regno Unito sono riportati circa 9 casi/1.000 abitanti/anno³. I tassi di mortalità si attestano in Europa su valori abbastanza simili

per i vari Paesi, con un trend progressivamente crescente Sud→Nord, con 12-20 decessi/100.000 abitanti in Italia ed altri Paesi mediterranei contro i 48 decessi/100.000 residenti nei Paesi scandinavi. I tassi di mortalità aumentano con l'aumentare dell'età e, nella fascia 65-80 anni, la mortalità si attesta in Europa occidentale intorno a 70 decessi/100.000 pazienti/anno^{4,5}.

L'impatto economico della CAP in Italia è stimabile esclusivamente sulla base del tariffario DRG: per le sole polmoniti ospedalizzate è stato stimato un costo pari a 500 milioni di Euro. A questo ammontare si deve aggiungere il costo dei trattamenti domiciliari: se meno del 5% delle CAP è gestito in ospedale si può intuire quanto il costo del trattamento domiciliare sia ragguardevole: si stima per esempio che la spesa per i soli trattamenti antibiotici sia pari a 500.000-700.000 euro/anno⁶.



Roberto Cogo

U.O. Riabilitazione Cardio-Respiratoria
 Ospedale A. Zappatoni
 via Q. Di Vona
 20062 Cassano d'Adda -MI-

Definizioni ed obiettivi

La polmonite infettiva è classificabile con diversi criteri, benché il luogo o la modalità di acquisizione del contagio (comunità, nosocomio o procedura diagnostica/terapeutica) siano quelli più frequenti. Le polmoniti contratte in famiglia o sul luogo di lavoro sono perciò definite “comunitarie” e sono distinte da quelle acquisite in ambito ospedaliero (Hospital Acquired Pneumonia - HAP). Inoltre, la definizione di polmonite comunitaria assume che il paziente non sia stato ricoverato nei 14 giorni precedenti l'esordio della malattia, circostanza che indurrebbe il sospetto di un contagio in ambito nosocomiale. Viceversa, sono definite nosocomiali le polmoniti che insorgano in corso di degenza ospedaliera o nelle due settimane successive alla dimissione da un reparto ospedaliero. In questo caso, il patogeno sarà quello prevalente nel reparto presso il quale il paziente si trovava al momento del contagio. Fino alla prima metà degli anni '90 questa suddivisione era considerata adeguata per descrivere le modalità di acquisizione del patogeno. Tuttavia, l'esperienza clinica dimostra l'esistenza di polmoniti a decorso più benigno (mortalità < 5%) se contratte in reparti medici, più severe se contratte in reparti chirurgici (mortalità compresa fra 5% e 15%) e molto severe (mortalità > 15%) se contratte in Unità di Terapia Intensiva (UTI). A partire dalla fine degli anni '90 questa differenziazione è stata sempre più spesso adottata in letteratura e sono state redatte specifiche Linee Gui-

da per le polmoniti in UTI, da ventilazione assistita (Ventilator Associated Pneumonia - VAP) o più in generale da procedure diagnostiche e terapeutiche invasive (Health Care Associated Pneumonia - HCAP)^{7,8}.

Infine, con il progressivo aumento della popolazione anziana e la conseguente diffusione delle case di cura per lungodegenti (Nursing Home) si è proceduto ad un'ulteriore distinzione nosografica, differenziando le polmoniti che occorrono negli anziani istituzionalizzati dalle altre precedentemente riportate e, anche in questo caso sono state rilasciate specifiche indicazioni circa la diagnosi, la prognosi ed il trattamento^{9,10}.

Obiettivo della presente trattazione è valutare le acquisizioni più recenti in tema di gestione del paziente con CAP, in modo particolare da parte del medico di Medicina Generale (MMG), tentando una sintesi pratica ed aderente alla realtà italiana delle numerose Linee Guida internazionali.

Gestire il paziente sulla base del rischio

Il primo aspetto che il clinico si trova a gestire nel momento in cui ha posto diagnosi di CAP è valutare se il paziente può essere adeguatamente trattato in ambito domiciliare o se non sia prudente provvedere al ricovero ospedaliero. La consuetudine è quella di iniziare un trattamento antibiotico empirico e monitorare strettamente il paziente per i successivi tre giorni: in presenza di risposta clinica soddisfacente si proseguirà con il regime antibiotico già instaurato,

viceversa si opterà per il ricovero in un reparto ospedaliero.

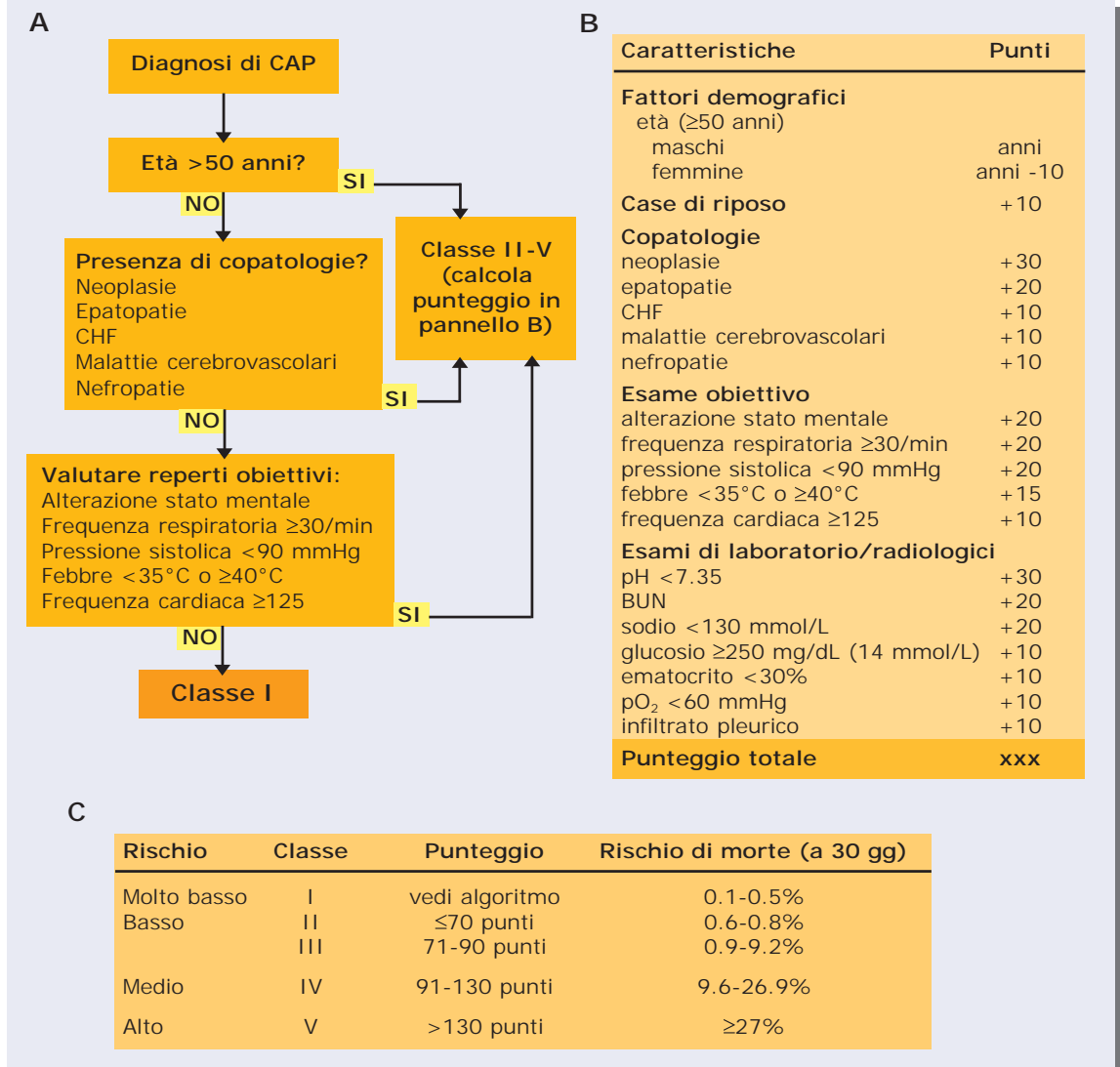
La decisione relativa a quale trattamento adottare (domiciliare o ospedaliero) è “critica” sia sotto il profilo clinico sia sotto il profilo economico. In un contesto di risorse sanitarie sempre più esigue, la decisione di ricoverare un paziente che potrebbe essere adeguatamente trattato a domicilio deve essere basata su dati prognostici sensibili e ben validati, che da una parte consentano un sufficiente controllo dei costi e dall'altra garantiscano un elevato tasso di successi clinici. Per tali motivi sono stati messi a punto vari sistemi di valutazione del rischio, di semplice esecuzione e validati da una vasta esperienza clinica.

Stratificazione del rischio

Questi sistemi di stratificazione del rischio sono dotati di elevata predittività e quindi capaci di indirizzare precocemente la decisione del clinico circa il “dove” ed il “come” trattare in modo ottimale *quel singolo paziente*. I due sistemi maggiormente adottati per stratificare il rischio di morte, e sulla base dei quali optare per il trattamento domiciliare o per quello ospedaliero, sono il Pneumonia Severity Index (PSI) ed il CURB-65^{11,12}.

La stratificazione del rischio, ovvero la diagnosi di gravità della polmonite è misura necessaria per decidere il luogo dove trattare (domicilio o ospedale) e come trattare (intensità del trattamento).

Figura 1. Valutazione quantitativa del rischio di morte a 30 giorni in pazienti adulti con CAP secondo il modello di Fine (Pneumonia Severity Index). Un modello di questo tipo è utile sia per stabilire l'opportunità del ricovero ospedaliero sia per definire l'aggressività del trattamento. (Adattata da Fine et al 1997¹¹).



Pneumonia Severity Index (PSI) o algoritmo di Fine

Il PSI si basa su un complesso studio retrospettivo eseguito da Fine e collaboratori sulle cartelle cliniche dettagliate di 14.199 pazienti con diagnosi di CAP¹¹. Sulla base dei dati contenuti nelle cartelle cliniche, i pazienti furono suddivisi in cinque classi di rischio di morte nei 30 giorni successivi al ricovero. Per ciascuna di queste 5 classi sono stati valutati tutti i parametri clini-

ci, biochimici e microbiologici riportati in cartella. L'analisi di questi parametri ha permesso di stabilire che 21 di essi costituivano fattori di rischio forti per decesso entro un mese dall'esordio. Sulla base di questi parametri è stato costruito un sistema a punti che definisce la gravità della polmonite ed è in grado di predire con buona sensibilità il rischio di morte (figura 1).

I pazienti con un punteggio ≤90 hanno una probabilità di

morte ad un mese molto bassa (<1%) e possono quindi essere trattati in regime ambulatoriale. Un punteggio >90 e progressivamente crescente si associa ad un rischio di morte compreso fra l'8% ed oltre il 27%. Come si può osservare, i pazienti giovani e senza patologie concomitanti, appartengono alla classe I e si caratterizzano per un basso rischio. I pazienti appartenenti alla classe di rischio I ed alla classe II (≤70 punti) possono

essere trattati in regime ambulatoriale.

I pazienti in classe III (71-90 punti) costituiscono quelli più "critici" sotto il profilo decisionale: per i pazienti che ricadono in questa classe, l'algoritmo di Fine si affida prevalentemente al giudizio ed all'esperienza maturata dal clinico. Per le classi IV (91-130 punti) e V (> 130 punti) si impone il ricovero ospedaliero. Il Pneumonia Severity Index è stato validato in modo prospettico su 2.287 pazienti, confermando una elevata sensibilità soprattutto nei pazienti fino a 65 anni di età; viceversa nei pazienti con età > 65 anni il PSI perde parte del suo valore prognostico. In questi casi, il CURB-65 si è rivelato un sistema prognostico più sensibile (e semplice) rispetto al PSI.

CURB-65

L'acronimo CURB-65 origina dalle iniziali dei 5 sintomi/segni più fortemente correlati al rischio di morte a 30 giorni:

1. Confusion (disorientamento spaziale o temporale);
2. Urea (valore >7mmol/L);

3. Respiratory (frequenza respiratoria > 30 battiti/min);
4. Blood pressure (pressione sistolica < 90 o diastolica ≤60 mmHg);
5. 65 anni (età > 65 anni).

Questo modello prognostico costituisce il miglioramento del precedente CRB-65 ed è il nucleo di valutazione prognostica accettato ed inserito come standard di riferimento nelle Linee Guida della British Thoracic Society (BTS)^{13,14}. Questo modello presenta numerosi vantaggi ed è particolarmente utile per la valutazione del rischio in Geriatria poiché è: 1) sensibile (soprattutto nella popolazione anziana); 2) semplice da utilizzare; 3) semplice da ricordare. In tabella 1 è riportato, a fianco a ciascun punteggio, il rischio di morte a 30 giorni.

Come già accennato, rispetto al Pneumonia Severity Index, il CURB-65 è di più semplice applicazione e dotato di maggior predittività nei pazienti anziani. La presenza di almeno due dei cinque criteri summenzionati, conferisce un rischio di morte > 10% e corrisponde ad un PSI di classe IV

(91-130 punti) e, come tale, impone un trattamento in regime ospedaliero.

Gestire la CAP fra Linee Guida e pratica clinica

Nel corso degli ultimi anni sono stati "rilasciati" gli aggiornamenti delle più importanti Linee Guida internazionali. In questo contesto ricorderemo solo quelle più recenti e verificheremo il peso da esse esercitato nella formulazione del documento di consenso italiano pubblicato nel 2002 dal gruppo multidisciplinare FADOI (Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti)¹⁵. In linea generale si può affermare che le raccomandazioni del FADOI sono state influenzate dai quattro maggiori documenti di consenso internazionali, di cui si è tentata una sintesi pratica ed aderente al contesto italiano: 1) Linee Guida della European Respiratory Society (ERS) del 1998¹⁶; 2) Linee Guida della Infectious Disease Society of America (IDSA) del 2000¹⁷; 3) Linee Guida della Canadian Infectious Disease Society - Canadian Thoracic Society (CIDS-CTS) del 2000¹⁸; 4) Linee Guida della American Thoracic Society (ATS) del 2001¹⁹. Più recentemente sono state pubblicati gli aggiornamenti dei documenti di consenso IDSA (2003)²⁰ e della British Thoracic Society (BTS) (2004)¹⁴.

Analogie e differenze fra guidelines

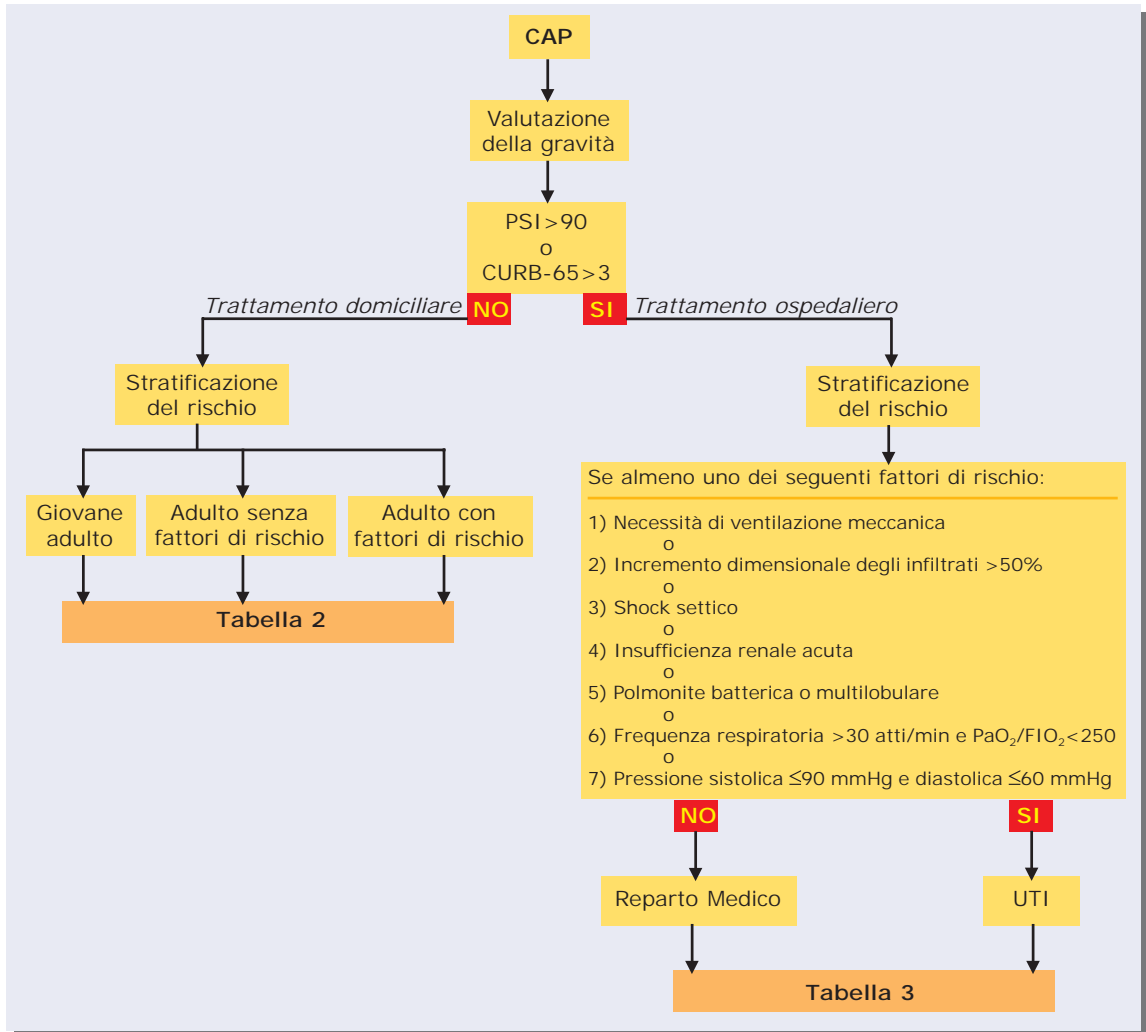
Oltre ai documenti summenzionati, ritenuti lo standard di riferimento a livello mondiale, molte Istituzioni di malat-

Tabella 1. Score prognostico di mortalità a 30 giorni in pazienti con diagnosi di polmonite comunitaria secondo il modello CURB-65. In presenza di più di due marker si suggerisce l'ospedalizzazione (Dati da Lim WS 2003¹²).

Marker	Punteggio	Mortalità (%)
Nessuno	0	≤0.7
1	1	0.8-3.2
2	2	3.3-13
3	3	14-17
4	4	18-41.5
5	5	41.6-57

Legenda: i 5 marcatori prognostici presi in considerazione sono: 1) confusione definita come disorientamento spaziale e/o temporale; 2) Urea (valore >7mmol/L); 3) frequenza respiratoria >30 battiti/minuto; 4) pressione arteriosa sistolica <90 mmHg o diastolica ≤60 mmHg; 5) età >65 anni.

Figura 2. Trattamento empirico della CAP in pazienti adulti sulla base delle Linee Guida CIDS-CTS interpretate ed adottate del gruppo multidisciplinare FADOI.



tie infettive e/o respiratorie hanno pubblicato a livello nazionale Linee Guida locali, sostanzialmente adattate ai profili infettivi esistenti in quel determinato Paese ed alle politiche sanitarie in essere. A questa quantità di documenti non corrisponde, purtroppo, una loro piena applicazione nella pratica clinica, ed essi sono anzi fonte di confusione. A fronte delle molte sovrapposizioni fra i vari documenti, esistono infatti anche alcune significative differenze: per esempio le Linee Guida ERS del 1998 definiscono l'approc-

cio alle infezioni delle basse vie respiratorie in modo unitario, senza distinzione fra bronchite e polmonite; inoltre, nell'ambito della polmonite non sono stati editati documenti specifici per la polmonite comunitaria o per quella nosocomiale. Diversamente, le Linee Guida ATS e CIDS-CTS sono più dettagliate e sono stati rilasciati documenti specifici per la CAP, per la HAP, per la VAP, etc. Nel documento FADOI sono stati integrati i quattro principali documenti prima menzionati, adattandoli alla realtà epi-

demologica italiana. In figura 2 è riassunto un algoritmo per la diagnosi ed il trattamento del paziente adulto con polmonite comunitaria che tiene conto delle raccomandazioni FADOI.

Si può rilevare che il contesto nel quale matura il trattamento (domicilio o ospedale), e l'intensità del trattamento stesso, sono proporzionali e direttamente correlati al rischio di morte. Inoltre, definito il setting nel quale eseguire il trattamento, vengono imposte ulteriori suddivisioni.

Trattamento domiciliare della CAP

Posto come adeguato e sicuro il trattamento della CAP in ambito domiciliare, il documento FADOI, analogamente ai suggerimenti IDSA e CIDS-CTS, suggerisce l'ulteriore stratificazione in tre fasce di rischio:

1. giovane adulto;
2. adulto senza fattori di rischio;
3. adulto con fattori di rischio.

Per ciascuna di queste tre condizioni si suggeriscono un approccio diagnostico ed un trattamento antibiotico di intensità progressivamente crescente (tabella 2).

Il trattamento in regime domiciliare è sostanzialmente em-

pirico, non dovendo il clinico attendere i risultati dell'esame colturale. Una radiografia del torace, un campione di escreato ed un'emocoltura dovrebbero essere raccolti prima di iniziare il trattamento antibiotico, ciò anche per il successivo monitoraggio della risposta. Nella maggior parte dei casi un miglioramento si osserva entro il terzo giorno e, entro questa data dovrebbero essere disponibili i risultati dell'antibiogramma. In presenza di miglioramento clinico significativo (defervescenza e sintomi respiratori) il trattamento va continuato, *anche se l'esame colturale dovesse risultare negativo*, circostanza che si verifica in oltre la metà dei casi.

In presenza di ceppi sensibili

In presenza di miglioramento clinico, il trattamento empirico della CAP va proseguito per la durata di 10-14 giorni anche in presenza di esame colturale negativo.

si prosegue con la terapia già impostata per almeno 10 giorni, in relazione alle condizioni generali del paziente ed al germe isolato. Viceversa, si modificherà il trattamento impostato sulla base dell'antibiogramma.

Trattamento della CAP in regime ospedaliero

Se sulla base del punteggio PSI o del CURB-65 il medico di Medicina Generale opta per

Tabella 2. Trattamento empirico della CAP in regime domiciliare.

Paziente/setting	Trattamento
Giovane adulto	<ul style="list-style-type: none"> • Fluorochinoloni respiratori (moxifloxacina, levofloxacina) • Macrolidi (azitromicina, claritromicina) • Ketolidi (telitromicina)
Adulto	
Senza fattori di rischio	<p>Monoterapia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fluorochinoloni respiratori (moxifloxacina, levofloxacina) (valutare per terapia sequenziale) • Ketolidi (telitromicina) <p>Terapia combinata</p> <ul style="list-style-type: none"> • Amoxicillina/clavulanato <ul style="list-style-type: none"> o • Cefalosporina orale II generazione + • Macrolide (azitromicina, claritromicina)
Con fattori di rischio	<p>Monoterapia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fluorochinoloni respiratori (moxifloxacina, levofloxacina) (valutare per terapia sequenziale) <p>Terapia combinata</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cefalosporina parenterale (cefotaxime, ceftriaxone, cefepime) <ul style="list-style-type: none"> + (in caso di sospetta infezione da atipici) macrolide (azitromicina, claritromicina) • Amoxicillina/clavulanato <ul style="list-style-type: none"> + (in caso di sospetta infezione da atipici) macrolide (azitromicina, claritromicina)

Tabella 3. Trattamento empirico della CAP nel paziente ospedalizzato. Indipendentemente dall'antibiotico utilizzato, la via iniettiva è preferita alla via orale fino a miglioramento sensibile del quadro clinico (3-5 giorni).

Setting	Trattamento
Reparto medico	<ul style="list-style-type: none"> • Cefalosporina iniettabile (cefotaxime, ceftriaxone, cefepime) oppure Amoxicillina/clavulanato e.v./os + Macrolide e.v./os (in caso di sospetta infezione da <i>Legionella</i>, <i>Chlamydia</i> o <i>Mycoplasma</i>) • Fluorochinolone respiratorio* e.v./os
Sospetta polmonite da aspirazione	<ul style="list-style-type: none"> • Amoxicillina/clavulanato e.v. oppure • Fluorochinolone respiratorio* e.v. + clindamicina/metronidazolo
UTI Senza fattori di rischio per <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Cefalosporina iniettabile e.v. (cefotaxime, ceftriaxone, cefepime) + Macrolide o • Fluorochinolone respiratorio* e.v.
Con fattori di rischio per <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Beta-lattamina ad attività anti-<i>Pseudomonas</i> (ceftazidime, cefepime, imipenem, meropenem, piperacillina/tazobactam) + Aminoglicoside o fluorochinolone (ciprofloxacina, levofloxacina, moxifloxacina)

*Moxifloxacina, levofloxacina

l'ospedalizzazione del paziente, esistono due possibilità: 1) ospedalizzazione in un reparto medico, laddove il paziente presenti un PSI di classe III-IV o un CURB-65 con punteggio < 4, ovvero con rischio di morte < 17% a 30 giorni; 2) ospedalizzazione in Unità di Terapia Intensiva (UTI) per pazienti con PSI di classe V o CURB-65 con punteggio > 4 (rischio di morte a 30 giorni > 17%). In tabella 3 sono sintetizzate le due condizioni.

Il gap fra Linee Guida e "mondo reale"

A fronte delle numerose Linee Guida summenzionate, vari studi di sorveglianza indicano che la loro applicazione nella

pratica clinica è ancora assai modesta²¹. I motivi per i quali vi è una bassa ricaduta dei documenti di consenso nella pratica clinica sono riconducibili a tre fattori: 1) minore disponibilità di diagnostica rapida ed avanzata nella pratica ambulatoriale rispetto a quanto si verifica negli studi clinici controllati; 2) abbondanza di "suggerimenti" provenienti da documenti di consenso non sempre univoci; 3) diffusione non capillare del documento presso la classe medica.

A fronte di questa frattura fra "mondo reale" e "mondo dei trial", esistono chiare evidenze che la mancata applicazione delle Linee Guida nelle fasi precoci della CAP (valutazio-

ne diagnostica), e nelle fasi successive (trattamento acuto e dimissione), determina un consistente aumento della mortalità, il prolungamento della degenza ed, in ultima analisi, un ingente aumento dei costi²². *Una maggiore implementazione dei documenti di consenso nella gestione del paziente con polmonite comunitaria è quindi un obiettivo fortemente auspicabile, soprattutto in Medicina Generale, il contesto nel quale è trattata la maggior parte dei pazienti con polmonite comunitaria.*

L'antibiotico ideale

Tutte le Linee Guida più recenti suggeriscono di iniziare

il trattamento in modo empirico e con aggressività proporzionale al rischio di morte stimato con uno degli algoritmi citati. Per ciascuna fascia di rischio sono suggerite una o più classi di antibiotici, senza indicare necessariamente una priorità di classe e, nell'ambito di ciascuna classe, senza indicare una priorità di molecola. La scelta dell'antibiotico è quindi demandata al giudizio del singolo clinico, ed essa dovrebbe basarsi su vari parametri: età del paziente, patogeno presunto, comorbidità, farmaci assunti ed esperienza personale. In linea di principio l'antibiotico ideale per il trattamento della polmonite comunitaria dovrebbe essere dotato di cinque proprietà fondamentali:

- 1) elevata attività battericida verso i patogeni più frequentemente coinvolti;
- 2) elevata penetrazione nei fluidi e nei tessuti respiratori;
- 3) poche interferenze farmacologiche, ovvero elevata sicurezza;

- 4) poche somministrazioni, ottimale la monosomministrazione;
- 5) possibilità di attuare una "terapia sequenziale".

Sulla base di queste necessità dovrebbero essere individuate di volta in volta le molecole che meglio rispondono a questo profilo. Gli antibiotici più utilizzati in regime domiciliare sono i fluorochinoloni respiratori (moxifloxacina e levofloxacina), i macrolidi (azitromicina e claritromicina) e l'amoxicillina/acido clavulanico. Nel paziente ospedalizzato, o con PSI di classe III trattato a domicilio, tornano utili le cefalosporine iniettive di III generazione (ceftriaxone e cefotaxime) eventualmente associate ad un aminoglicoside (*P. aeruginosa*) o ad un macrolide (germi atipici). I fluorochinoloni respiratori presentano tuttavia caratteristiche molto favorevoli, quale che sia il setting, e di seguito esamineremo in quale misura essi sposano le caratteristiche summenzionate.

I fluorochinoloni respiratori nella CAP

Per "fluorochinoloni respiratori" si intendono i fluorochinoloni di penultima generazione (levofloxacina) e di ultima generazione (moxifloxacina). Queste molecole sono definite fluorochinoloni respiratori perché particolarmente attive sui principali patogeni respiratori ed approvate (quasi) esclusivamente per le infezioni respiratorie (sinusite, riacutizzazioni della bronchite cronica, polmonite).

Attività antimicrobica dei fluorochinoloni

Le caratteristiche microbiologiche e farmacocinetiche dei fluorochinoloni respiratori ne fanno i farmaci di elezione nel trattamento delle infezioni respiratorie, soprattutto quando la gestione del paziente avviene in regime domiciliare. In tabella 4 sono riportate le MIC₉₀, espressioni di efficacia intrinseca di moxifloxacina e levofloxacina rispetto ad un macrolide di riferimento (claritromicina). Come si può osservare i fluorochinoloni sono efficaci contro tutti i principali patogeni respiratori, ivi compresi gli atipici, un gruppo etiologico di importanza crescente e sui quali le penicilline sono sostanzialmente inattive.

Moxifloxacina. Moxifloxacina presenta uno spettro particolarmente ampio, con MIC bassissime per gli atipici e molto basse anche per i Gram positivi, il punto di debolezza dei fluorochinoloni di I e II generazione. Essa presenta la miglior attività dell'intera classe verso *S. pneumoniae*, il patogeno più frequentemente isolato nelle infezioni delle

Tabella 4. Efficacia intrinseca (MIC₉₀ range) di moxifloxacina (MXF), levofloxacina (LVX) e claritromicina (CLT). (Dati da Saravolatz RD 2003²³, Keating GM 2004²⁴, Kanatani SM 1994²⁵).

Patogeno	MIC ₉₀ (µg/mL)		
	MXF	LVX	CLT
Gram positivi			
<i>S. pneumoniae</i>	0.12-0.5	1.0	0.015-0.06
<i>S. pyogenes</i>	0.12-0.25	0.5-1.0	
<i>S. aureus</i> (MS)	0.06-0.12	0.25	0.12
<i>S. aureus</i> (MR)	2.0-4.0	4.0-8.0	
Gram negativi			
<i>H. influenzae</i>	0.01-0.06	0.01-0.06	2.0-8.0
<i>K. pneumoniae</i>	0.03-0.25	0.12	
<i>M. catarrhalis</i>	0.03-0.13	≤0.03-0.13	0.12-0.25
Atipici			
<i>L. pneumophila</i>	0.015	0.032	0.25
<i>C. pneumoniae</i>	0.03-1.0	0.25-0.50	0.007
<i>M. pneumoniae</i>	0.06-0.12	0.5	0.5

L'impiego di molecole dotate di elevata attività battericida intrinseca, e con accumulo preferenziale nei fluidi e nei tessuti respiratori, costituisce una garanzia per ottenere elevati tassi di risposta (clinica e microbiologica) e per ridurre l'induzione di ceppi resistenti.

basse vie respiratorie (50-60%). In termini di MIC su *S. pneumoniae* moxifloxacina risulta 16 volte più attiva di ciprofloxacina ed 8 volte più attiva di levofloxacina. A fronte della maggior attività sui Gram positivi, non è stata compromessa l'efficacia sui Gram negativi (*H. influenzae*, *K. pneumoniae* e *M. pneumoniae*). Anche su *P. aeruginosa* moxifloxacina si dimostra molto efficace (8 volte più di levofloxacina).

Fluorochinoloni vs altre classi

L'amoxiclavulanato, pur dotato di un'elevata efficacia nei confronti di Gram positivi e Gram negativi tipici non è attivo su clamidie e micoplasmii, che stime recenti indicano come responsabili del 15-20% di tutti i casi di CAP in Europa e di un elevato numero di riacutizzazioni della BPCO^{26,27}. Per queste ragioni, qualora si sospetti una polmonite atipica, il trattamento di scelta è co-

stituito dai fluorochinoloni o dai macrolidi, e questi ultimi devono essere aggiunti alle penicilline o alle cefalosporine se è già stata impostata una terapia con questi farmaci o si ritiene prudente una terapia combinata.

Claritromicina presenta buona attività su *S. pneumoniae* ma il suo impiego deve essere prudente a causa degli elevati tassi di resistenza registrati (~30% in Italia). Grazie al suo metabolita 14-idrossilato è attiva sul 20-25% dei ceppi di *H. influenzae* ed è attiva sugli atipici.

Diffusione tissutale dei fluorochinoloni e risposta clinica

L'attività battericida dei fluorochinoloni è concentrazione-dipendente. Ne consegue che oltre alla MIC, l'altro parametro direttamente correlato alla batteriocidia è la concentrazione raggiunta dalla molecola nel focolaio infettivo, ovvero nei fluidi e nei tessuti adiacenti. Per ottenere quindi un'elevata efficacia clinica e microbiologica, a MIC molto basse si devono associare anche elevate concentrazioni locali del farmaco, ovvero elevati valori locali di C_{max} ed AUC. Elevate concentrazioni plasmatiche del farmaco non sono necessariamente un buon indicatore di efficacia se la molecola non penetra e non si accumula soprattutto

nei tessuti e nei fluidi respiratori. Per queste ragioni il rapporto AUC/MIC₉₀ ed il rapporto C_{max} /MIC₉₀, più che la sola MIC₉₀ costituisce un indicatore più sensibile di efficacia microbiologica. Quanto maggiore è il rapporto fra AUC, C_{max} e MIC tanto maggiore è quindi l'azione battericida. In tabella 5 sono riportati i principali parametri farmacocinetici e farmacodinamici dei fluorochinoloni respiratori oggi disponibili in Italia, rispetto alla ciprofloxacina. Come si rileva dalla tabella 5, i rapporti fra C_{max} /MIC₉₀ ed AUC/MIC₉₀ sono molto elevati per tutti e tre i farmaci, ma moxifloxacina supera di gran lunga sia ciprofloxacina sia levofloxacina per entrambi i parametri. Il rapporto fra MIC₉₀ per *S. pneumoniae* e C_{max} di moxifloxacina è 5 volte maggiore rispetto a levofloxacina e oltre 16 volte maggiore di quello registrato per ciprofloxacina. Poiché questi valori sono stati calcolati sui parametri plasmatici di AUC e C_{max} , si deduce che in corso di batteriemia, *S. pneumoniae* si trova esposto a concentrazioni di farmaco 16 volte maggiori se il paziente è trattato con moxifloxacina rispetto ad un paziente trattato con ciprofloxacina, ciò indipendentemente dalla MIC, ovvero dall'azione antibatterica intrinseca del farmaco.

Tabella 5. Rapporto fra concentrazione plasmatica di picco (C_{max}), area sotto la curva (AUC) e MIC₉₀ dopo una singola dose. I valori di MIC si riferiscono a quelli relativi ad *S. pneumoniae* per ciascuna molecola. (Dati da Saravolatz RD 2003²³).

Molecola	Dose (mg)	C_{max} (µg/mL)	AUC (mg x h/L)	MIC ₉₀ (µg/mL)	C_{max} /MIC ₉₀	AUC/MIC ₉₀
Moxifloxacina	400	4.5	48	0.125	30	384
Ciprofloxacina	750	3.6	32.6	2.0	1.8	16
Levofloxacina	500	5.7	48	1.0	5.7	48

Rapporti farmacodinamici e prevenzione dei ceppi resistenti

Ancora più significativo sembra essere, sotto il profilo microbiologico, il rapporto fra AUC/MIC_{90} e C_{max}/MIC_{90} all'interno del singolo tessuto. Purtroppo ad oggi, la relazione esistente fra questi due rapporti farmacodinamici ed i tassi di risposta clinica sono stati esaminati in pochi studi e con risultati non sempre coerenti²⁸⁻³⁰. Per gli antibiotici dotati di attività battericida concentrazione-dipendente, quali sono i fluorochinoloni, è fondamentale che nei tessuti target le concentrazioni della molecola non scendano mai al di sotto di un valore soglia, definito MPC (Mutant Prevention Concentration).

La MPC costituisce la concentrazione minima in grado di prevenire la crescita dei primi ceppi mutanti, e quindi la lenta diffusione di stipiti a bassa resistenza. La differenza fra MIC_{90} ed MPC costituisce quella che Dong e collaboratori hanno definito la "finestra di selezione dei mutanti"³¹. In tabella 6 è riportato il più importante marcatore di effica-

cia microbiologica (C_{max}/MIC_{90}) nei confronti di *S. pneumoniae*. Moxifloxacina e levofloxacina si concentrano abbondantemente sia nel liquido di contatto degli epitelii bronchiali (Epithelial Lining Fluid -ELF-) sia nei macrofagi alveolari (MA).

I tassi di risposta clinica delle CAP ai fluorochinoloni respiratori sono molto elevati, generalmente superiori al 90%, con tassi di eradicazione microbiologica compresi fra il 75% ed il 90%, in relazione ai patogeni isolati^{33,34}. In tabella 7 sono riassunti i principali trial condotti con i due fluorochinoloni respiratori disponibili in Italia rispetto a vari antibiotici comparatori.

Interferenze farmacologiche dei fluorochinoloni

Il profilo tossicologico dei nuovi fluorochinoloni è contrassegnato da elevata sicurezza e maneggevolezza in mani esperte, con decine di milioni di pazienti trattati a livello mondiale³². Gli effetti avversi più frequenti sono quelli a carico dell'apparato digerente, soprattutto nausea (4-8%) e diarrea (4-5%); cefalea e vertigini sono presenti nel 2-4% dei

trattati. La rottura del tendine è un evento temibile ma relativamente raro, soprattutto con le molecole di ultima generazione³⁹. Questo rischio può essere aumentato dalla contemporanea assunzione di cortisonici per via sistemica, che va dunque evitata.

Prudenza deve essere posta nell'impiego dei fluorochinoloni in pazienti ad elevato rischio di aritmie a causa del prolungamento dell'intervallo QT. Questo rischio aumenta sensibilmente nei pazienti anziani, in quelli trattati con protocolli antibiotici contenenti macrolidi ed in presenza di ipopotassiemia e/o ipomagne- siemia.

Terapia sequenziale

Nei pazienti con forme severe o che richiedano il trattamento in regime ospedaliero la possibilità di passare dalla via parenterale a quella orale costituisce un'interessante opportunità clinica, cui si associano vantaggi economici non trascurabili^{40,41}. Sia moxifloxacina sia levofloxacina sono dotate di curve cinetiche e di biodisponibilità sostanzialmente equivalenti fra la formulazione endovenosa e quella orale: ciò consente il passaggio dalla prima alla seconda via di somministrazione mantenendo le concentrazioni plasmatiche e tissutali poco alterate. Nei pazienti ospedalizzati, la via parenterale può essere sostituita da quella orale dopo i primi 3-4 giorni di terapia ed in presenza di miglioramento sensibile dei parametri respiratori e vitali. In questo caso, il paziente può essere dimesso con proseguimento della terapia a domicilio. Varie valutazioni cliniche e farmacoeconomiche indica-

Tabella 6. Valori farmacodinamici dei principali macrolidi nei confronti di *S. pneumoniae*. I valori si riferiscono al rapporto fra C_{max}/MIC_{90} misurato in due siti respiratori rilevanti, i fluidi bronchiali (ELF) ed i macrofagi alveolari (MA). Dati analoghi possono essere ottenuti dopo dosaggio del farmaco in altri distretti corporei. (Dati da Shams WE 2005³²).

Farmaco	Dose (mg)	C_{max}/MIC_{90}	
		ELF	MA
Ciprofloxacina	500	0.93	17.5
Ciprofloxacina	750	nv	nv
Levofloxacina	500	10	98
Levofloxacina	750	22	105
Moxifloxacina	400	83	227

Tabella 7. Efficacia clinica e microbiologica dei fluorochinoloni respiratori nella polmonite comunitaria.

Autore (anno)	Regime	Eradicazione (%)	Guarigione (%)
Petitpretz <i>et al</i> (2001) ³⁵	MFX 400 mg po uid x 10 gg	Globale=90 <i>S. pneumoniae</i> =90 <i>H. influenzae</i> =100	92
	vs Amoxicillina 1 g po tid x 10 gg	Globale=83 <i>S. pneumoniae</i> =85 <i>H. influenzae</i> =83	90
Finch <i>et al</i> (2002) ³⁶	MFX 400 mg ev uid x almeno 3 gg seguito da 400 mg po x 7-14 gg	Globale=94 <i>S. pneumoniae</i> =100 <i>C. pneumoniae</i> =100 <i>H. influenzae</i> =100 <i>M. pneumoniae</i> =100	93
	vs Amox/ac clav 1.2 g ev tid x massimo 3 gg seguito da amox/ac clav 625 mg po tid x 7-14 gg ± CLT 500 mg ev o po bid	Globale=82 <i>S. pneumoniae</i> =77 <i>H. influenzae</i> =89 <i>C. pneumoniae</i> =80 <i>M. pneumoniae</i> =94	85
Katz <i>et al</i> (2004) ³⁷	MFX 400 mg ev uid seguito da 400 mg po x 7-14 gg	Globale = 80 <i>S. pneumoniae</i> = 86 <i>H. influenzae</i> = 67	83
	vs CRO 1.2 g ev ± AZT 500 mg ev uid ± metronidazolo 500 mg ev qid fino a miglioramento, quindi passaggio a cefuroxime 500 mg po bid ± AZT 250 mg po uid ± metronidazolo 500 mg po quid.	Globale=69 <i>S. pneumoniae</i> =78 <i>H. influenzae</i> =50	80
Gottfried <i>et al</i> (2002) ³³	LVX 500 mg po uid x 7 gg	Globale=88 <i>S. pneumoniae</i> =91 <i>H. influenzae</i> =96 <i>C. pneumoniae</i> =85	86
	vs CLT a rilascio prolungato 500 mg po uid x 7 gg	Globale=87 <i>S. pneumoniae</i> =91 <i>H. influenzae</i> =96 <i>C. pneumoniae</i> =85	88
Fogarty <i>et al</i> 2004 ³⁸	LVX 500 mg ev quindi po uid x 7-14 gg		
	vs CRO 1.2 g ev + ERT 500-100 mg ev qid fino a miglioramento, quindi passaggio ad amoxiclavulanato 875 mg po bid + CLT 500 mg po bid x 7-14 gg	Globale=82 <i>S. pneumoniae</i> =95 <i>H. influenzae</i> =100 <i>C. pneumoniae</i> =40	83

CRO=ceftriaxone; Amox=amoxicillina; Ac clav=acido clavulanico; CLT=claritromicina; ERT=eritromicina; LVX=levofloxacina; tid=tre volte al giorno; bid=due volte al giorno; uid=una volta al giorno; po=per os; ev=endovena.

no che tale procedura è sicura e cost/effective. Nel recente studio di Katz e collaboratori la terapia sequenziale con moxifloxacina parenterale (di imminente introduzione in Italia), seguita dalla via orale si è dimostrata efficace e sicura almeno quanto la terapia combinata con ceftriaxone più azitromicina³⁷. I risparmi economici della terapia sequenziale sono facilmente intuibili se si considera che il paziente può essere dimesso in quarta o quinta giornata, con dimezzamento della degenza.

Conclusioni

I nuovi fluorochinoloni si delineano come farmaci di scelta nel trattamento della pol-

monite comunitaria, sia per la loro attività intrinseca nei confronti dei principali patogeni respiratori (tipici atipici) sia per le favorevoli caratteristiche farmacocinetiche e di penetrazione nei fluidi respiratori. Allo stato dei fatti, i tassi di resistenza a moxifloxacina e levofloxacina sono molto bassi, ma esiste la fondata preoccupazione che l'insorgenza di "rapidi ed elevati" bacini di resistenza possano essere preceduti da lunghi periodi di "bassi tassi di resistenza", come è avvenuto per gli enterococchi vancomicina-resistenti o per la penicillino-resistenza di *S. pneumoniae*⁴². Per evitare questo fenomeno, oltre ad un uso giudizioso delle terapie antibiotiche, è pre-

feribile utilizzare molecole con la massima capacità di eradicazione, ovvero con elevati rapporti farmacodinamici (C_{max}/MIC_{90} ed AUC/MIC_{90}) e con una ridotta finestra di selezione dei mutanti (MPC)⁴³. Sulla base di questi concetti, di recente acquisizione ed ancora poco diffusi nella pratica clinica, i fluorochinoloni con elevati rapporti farmacodinamici dovrebbero essere preferiti a quelli con bassi rapporti C_{max}/MIC_{90} ed AUC/MIC_{90} ; ciò al fine di garantire non solo elevati tassi di eradicazione batterica, e quindi di risposta clinica, ma anche e soprattutto per evitare lo sviluppo di popolazioni batteriche resistenti. **TiM**

Bibliografia

- Grossman C. Mortality rate of community-acquired pneumonia: 1944 and today. *Ann Intern Med* 1992; 116:427-428.
- Arias E, Anderson RN, Kung HC, et al. Deaths: final data for 2001. *Natl Vital Stat Rep* 2003; 52:1-115.
- Schaberg T, et al. An analysis of decisions by European general practitioners to admit to hospital patients with lower respiratory tract infections. The European Study Group of Community Acquired Pneumonia (ESOCAP) of the European Respiratory Society. *Thorax* 1996; 51:1017-1022.
- Armstrong GL, Conn LA, Pinner RW. Trends in infectious disease mortality in the United States during the 20th century. *JAMA* 1999; 281:61-66.
- Feldman C. Pneumonia in the elderly. *Med Clin North Am* 2001; 85:1441-1459.
- Blasi F. Polmoniti. Clinica e terapia. PPG Edizioni Scientifiche, Saronno, 2002:6-7.
- Dodek P, Keenan S, Cook D, et al; Canadian Critical Care Trials Group; Canadian Critical Care Society. Evidence-based clinical practice guideline for the prevention of ventilator-associated pneumonia. *Ann Intern Med* 2004; 141:305-313.
- American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:388-416.
- Hutt E, Kramer AM. Evidence-based guidelines for management of nursing home-acquired pneumonia. *J Fam Pract* 2002; 51:709-716.
- Muder RR, Aghababian RV, Loeb MB, et al. Nursing home-acquired pneumonia: an emergency department treatment algorithm. *Curr Med Res Opin* 2004; 20:1309-1320.
- Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997; 336:243-250.
- Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003; 58:377-382.
- BTS Pneumonia Guidelines Committee. Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Adults. *Thorax* 2001; 56:1-64.
- BTS Pneumonia Guidelines Committee. Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Adults. 2004 Update: <http://www.brit-thoracic.org.uk/c2/uploads/MACAPrevisedApr04.pdf>. Accessed March 3rd, 2006.
- Blasi F, Bulfoni A, concia E, et al. Gestione delle infezioni delle basse vie respiratorie in Medicina Interna. *Giorn Ital Med Int* 2002; 1/2(Suppl 2):1-69.
- ERS Task Force Report. Guidelines for management of adult community-acquired lower re-

- spiratory tract infections. European Respiratory Society. Eur Respir J 1998; 11:986-991.
17. **Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA, et al.** Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2000; 31:347-382.
 18. **Mandell LA, Marrie TJ, Grossman RF, et al; for the Canadian Community-Acquired Pneumonia Working Group.** Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: an evidence-based update by the Canadian Infectious Diseases Society and the Canadian Thoracic Society. Clin Infect Dis 2000; 31:383-421.
 19. **Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, et al.** Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163:1730-1754.
 20. **Mandell LA, Bartlett JG, Dowell SF, et al.** Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. Clin Infect Dis 2003; 37:1405-1433.
 21. **Flanders SA, Halm EA.** Guidelines for community-acquired pneumonia: are they reflected in practice? Treat Respir Med 2004; 3:67-77.
 22. **Dean NC, Silver MP, Bateman KA, et al.** Decreased mortality after implementation of a treatment guideline for community-acquired pneumonia. Am J Med 2001; 110:451-457.
 23. **Saravolatz RD, Leggett J.** Gatifloxacin, gemifloxacin, and moxifloxacin: the role of 3 newer fluoroquinolones. Clin Inf Dis 2003; 37:1210-1215.
 24. **Keating GM, Scott LJ.** Moxifloxacin. A review of its use in the management of bacterial infection. Drugs 2004; 64:2347-2369.
 25. **Kanatani SM, Guglielmo BJ.** The new macrolides-Azithromycin and Clarithromycin. West J Med 1994; 160:31-37.
 26. **Woodhead M.** Community acquired pneumonia in Europe: causative pathogens and resistance patterns. Eur Resp J 2002; 20 (Suppl): 20-27.
 27. **Blasi F, Damato S, Cosentini R, et al; Chlamydia InterAction with COPD (CIAC) Study Group.** Chlamydia pneumoniae and chronic bronchitis: association with severity and bacterial clearance following treatment. Thorax 2002; 57:672-676.
 28. **Forrest A, Chodosh S, Amantea MA, et al.** Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral grepafloxacin in patients with acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. J Antimicrob Chemother 1997; 40(Suppl A):45-57.
 29. **Thomas JK, Forrest A, Bhavnani SM, et al.** Pharmacodynamic evaluation of factors associated with the development of bacterial resistance in acutely ill patients during therapy. Antimicrob Agents Chemother 1998; 42:521-527.
 30. **Drusano GL, Preston SL, Fowler C, et al.** Relationship between fluoroquinolone area under the curve: minimum inhibitory concentration ratio and the probability of eradication of the infecting pathogen, in patients with nosocomial pneumonia. J Inf Dis 2004; 189:1590-1597.
 31. **Dong Y, Zhao X, Domagala J, et al.** Effect of Fluoroquinolone Concentration on Selection of Resistant Mutants of *Mycobacterium bovis* BCG and *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 1999; 43:1756-1758.
 32. **Shams WE, Evans ME.** Guide to selection of fluoroquinolones in patients with lower respiratory tract infections. Drugs 2005; 65:949-991.
 33. **Gotfried MH, Dattani D, Riffer E, et al.** A controlled, double-blind, multicenter study comparing clarithromycin extended-release tablets and levofloxacin tablets in the treatment of community-acquired pneumonia. Clin Ther 2002; 24:736-751.
 34. **Hoeffken G, Meyer HP, Win-**
 - ter J, et al.** The efficacy and safety of two oral moxifloxacin regimens compared to oral clarithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia. Respir Med 2001; 95:553-564.
 35. **Petitpretz P, Arvis P, Marel M, et al.** Oral moxifloxacin *vs* high-dosage amoxicillin in the treatment of mild-to-moderate, community-acquired, suspected pneumococcal pneumonia in adults. Chest 2001; 119:185-195.
 36. **Finch R, Schurmann D, Collins O, et al.** Randomized controlled trial of sequential intravenous (i.v.) and oral moxifloxacin compared with sequential i.v. and oral co-amoxiclav with or without clarithromycin in patients with community-acquired pneumonia requiring initial parenteral treatment. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46:1746-1754.
 37. **Katz E, Larsen LS, Fogarty CM, et al.** Safety and efficacy of sequential i.v. to p.o. moxifloxacin *versus* conventional combination therapies for the treatment of community-acquired pneumonia in patients requiring initial i.v. therapy. J Emerg Med 2004; 27:395-405.
 38. **Fogarty C, Kohler SR, File Jr TM, et al.** Multicenter, open-label, randomized study to compare the safety and efficacy of levofloxacin *versus* ceftriaxone sodium and erythromycin followed by clarithromycin and amoxicillin-clavulanate in the treatment of serious community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis 2004; 38(Suppl 1): S16:S23.
 39. **Grasela DM.** Clinical pharmacology of gatifloxacin, a new fluoroquinolone. Clin Inf Dis 2000; 31(Suppl 2):S51-S58.
 40. **Ramirez JA, Vargas S, Ritter GW, et al.** Early switch from intravenous to oral antibiotics and early hospital discharge: a prospective observational study of 200 consecutive patients with community-acquired pneumonia. Arch Intern Med 1999;

159:2449-2454.

41. Kuti JL, Capitano B, Nicolau DP. Cost-effective approaches to the treatment of community-acquired pneumonia in the era of resistance. *Pharmacoeconomics* 2002; 20:513-528.
42. Austin DJ, Kristinsson KG, Anderson RM. The relationship between the volume of antimicrobial consumption in human communities and the frequency of resistance. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96:1152-1156.
43. Aguilar L, Giménez MJ, Garcia-Rey C, *et al.* New strategies to overcome antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae* with β -lactam antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50(Suppl 2): 93-100.