UNIVERSITÀ DEGLI STUDI FIRENZE

FLORE
Repository istituzionale dell'Università degli Studi di Firenze

Nuove prospettive terapeutiche nel trattamento delle infezioni in comunità

Questa è la Versione finale referata (Post print/Accepted manuscript) della seguente pubblicazione:

Original Citation:

Nuove prospettive terapeutiche nel trattamento delle infezioni in comunità / F. Paradisi; GP. Corti. - In: LE INFEZIONI IN MEDICINA. - ISSN 1124-9390. - STAMPA. - 7:(1999), pp. 156-163.

Availability:

This version is available at: 2158/328340 since:

Terms of use:

Open Access

La pubblicazione è resa disponibile sotto le norme e i termini della licenza di deposito, secondo quanto stabilito dalla Policy per l'accesso aperto dell'Università degli Studi di Firenze (https://www.sba.unifi.it/upload/policy-oa-2016-1.pdf)

Publisher copyright claim:

(Article begins on next page)

20 April 2024

Le Infezioni in Medicina, n. 3, 156-163, 1999

Rassegna

Review

Nuove prospettive terapeutiche nel trattamento delle infezioni in comunità

New treatment perspectives for community acquired infections

Franco Paradisi, Gian Paolo Corti
Clinica Malattie Infettive, Università di Firenze

Le infezioni delle vie respiratorie ed urinarie rappresentano gran parte delle infezioni che il medico incontra al domicilio del paziente e, di conseguenza, di gran lunga le più frequenti cause di prescrizione antibiotica [1]. Poiché la terapia antimicrobica in ambito domiciliare è quasi invariabilmente empirica, la conoscenza delle caratteristiche epidemiologiche e farmacologiche è di fondamentale importanza per instaurare un corretto ed efficace trattamento antibiotico: nell'attuale, enorme panorama delle molecole ad azione antimicrobica la scelta dell'antibiotico sotto vari aspetti più adatto avrebbe infatti favorevoli ricadute non solo in termini economici ma ancor più "ecologici", intendendo con questo termine l'impatto che gli agenti antibatterici hanno sulla selezione delle resistenze batteriche.

PROBLEMI CONNESSI CON LE INFEZIONI RESPIRATORIE

Le infezioni delle vie aeree superiori (otite media, sinusite, faringotonsillite) rappresentano la stragrande maggioranza delle infezioni respiratorie in generale ma quelle delle vie inferiori (polmoniti, broncopolmoniti, riacutizzazioni di una bronchite cronica) rivestono un'importanza particolare per la loro potenziale gravità che le rende una delle principali cause di morte, soprattutto nell'anziano, e la prima causa di morte per infezione [2].
La terapia mirata rappresenta il "gold standard" di ogni trattamento antibiotico perché, a parità di attività in vitro, permette di impiegare l'agente con lo spettro d'azione più ristretto, dotato del miglior profilo tossicologico e del minor costo; la terapia mirata è fondata sulla diagnosi etiologica derivante dalle indagini microbiologiche, che, purtroppo, a livello respiratorio sono quasi sempre di difficile esecuzione ed interpretazione in ambito domiciliare e spesso anche in ambiente nosocomiale. Un'importantissima conseguenza di quest'affermazione è che la terapia antibiotica di un'infezione respiratoria domiciliare è invariabilmente empirica, essendo quindi fondata sulla conoscenza delle caratteristiche delle molecole da impiegare e dei fattori epidemiologici, generali o locali, che il medico pratico possiede circa i microrganismi più frequentemente in causa ed il loro grado di sensibilità agli agenti antimicrobici comunemente impiegabili.
L'etiologia delle infezioni delle vie aeree superiori è estremamente omogenea nel caso delle faringotonsilliti, che sono per circa il 60% dei casi ascrivibili a virus e per il restante 40% a *Streptococcus pyogenes* [3], mentre nel determinismo di una sinusite e di un'otite media sono in giuoco prevalentemente *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* (50-80%) e solo secondariamente *Moraxella catarrhalis, S. pyogenes, Staphylococcus aureus* e virus [4, 5].
Nelle infezioni delle vie aeree inferiori la situazione etiologica è invece molto più articolata, a seconda dell'età del paziente e della presenza o meno di malattie preesistenti. Ad esempio, in giovani adulti senza malattie di fondo le polmoniti possono essere causate sia da agenti classici (*S. pneumoniae*) che da patogeni "atipici" (*Mycoplasma pneumoniae, Legionella* sp., *Chlamydia pneumoniae*) mentre in pazienti ultrasessantenni e/o con patologie preesistenti (compresa la bronchite cronica) si assiste ad una netta prevalenza di patogeni classici con la presenza, oltre a pneumococco, di *H. influenzae*, bacilli aerobi gram-negativi, *M. catarrhalis, S. aureus* e *Legionella* sp. [6].
Un importante fattore da considerare nella scelta dell'antibiotico e che varia anche considerevolmente in base alla localizzazione geografica è rappresentato dall'insorgenza di resistenze batteriche. Attualmente la principale fonte di preoccupazione sul piano delle resistenze da

parte dei patogeni respiratori è rappresentata dalla penicillino-resistenza di *S. pneumoniae*, che si va via via diffondendo in tutto il mondo e che comporta spesso una resistenza anche a penicilline protette e cefalosporine recenti nonché a macrolidi, tetracicline e cotrimossazolo. Fortunatamente questo fenomeno, particolarmente diffuso in paesi come Stati Uniti, Francia, Spagna e diverse aree dell'Europa orientale e dell'Estremo Oriente, rappresenta, almeno per il momento, un problema del tutto trascurabile in Italia con percentuali inferiori al 5% [7]. Altri due classici patogeni respiratori quali *H. influenzae* e *H. catarrhalis* riconoscono come principale meccanismo di resistenza la produzione di β-lattamasi con conseguente perdita di attività da parte di molecole quali ampicillina e derivati. Mentre l'espressione di tali enzimi inattivanti è ubiquitariamente diffusa ormai in oltre il 90% degli stipiti di *M. catarrhalis*, la frequenza di ceppi di *H. influenzae* β-lattamasi-produttori varia da oltre il 25% in Stati Uniti e Spagna a meno del 10% in Italia [8, 9]. Nel nostro Paese si sta invece diffondendo più che altrove la resistenza di *S. pyogenes* all'eritromicina e, per meccanismi crociati, anche a derivati più recenti come azitromicina e claritromicina: in alcune aree (Veneto, Lombardia, Toscana) essa varia dal 30 al 50% degli stipiti isolati [10].
La terapia di una faringotonsillite prevede l'impiego della penicillina-benzatina (o della corrispondente formulazione orale) poiché lo streptococco di gruppo A è ancor oggi totalmente sensibile o, in alternativa, di una penicillina semi sintetica (amoxicillina) eventualmente associata all'inibitore delle beta-lattamasi o di una cefalosporina orale di II o III generazione. Stante l'elevato rischio di fallimento terapeutico e, soprattutto, di mancata eradicazione batterica con i macrolidi per il motivo appena ricordato, opzioni alternative, che diventano di prima scelta in soggetti allergici alle beta-lattamine, sono rappresentate dal cotrimossazolo e dai nuovi fluorochinoloni con aumentata attività nei confronti dei cocchi Gram-positivi, tra cui la levofloxacina. Nel trattamento di un'otite media o di una sinusite è da considerare preferibile il ricorso ad una penicillina semisintetica eventualmente protetta dall'associazione con un inibitore delle beta-lattamasi, ad una cefalosporina orale oppure, in caso di allergia alle beta-lattamine, ad un macrolide, al cotrimossazolo o ad uno dei nuovi fluorochinoloni [11, 12].
Molto più articolata si presenta la terapia di un'infezione delle vie aeree inferiori. Nel soggetto infrasessantenne senza patologie preesistenti l'opzione terapeutica di scelta è rappresentata da un macrolide con l'eventuale associazione di una beta-lattamina mentre nel paziente ultrasessantenne e/o con malattia di fondo si rende generalmente necessaria la combinazione tra beta-lattamina e macrolide per coprire l'eventualità sia di un patogeno classico sia di germi atipici come *Legionella* sp. [13].
La mancanza, nell'armamentario antibiotico attuale per il trattamento delle infezioni delle basse vie aeree, di molecole pienamente attive in vitro sia verso gli agenti batterici classici sia verso patogeni atipici come *Legionella* è oggi superata dai nuovi fluorochinoloni, tra cui levofloxacina: essi associano ad un'efficacia verso i principali microrganismi Gram-negativi causa di polmonite (*H. influenzae, M. catarrhalis, Enterobacteriaceae, Legionella* sp.) e ad una penetrazione tissutale ed intracellulare sovrapponibili a quelle di ciprofloxacina, molecola di riferimento del gruppo, un'attività superiore nei confronti dei cocchi Gram-positivi tipicamente responsabili di infezioni respiratorie (pneumococco, streptococco e, in minor misura, stafilococco). In tal modo si rende possibile un'efficace monoterapia che nel campo delle polmoniti rappresenta una situazione del tutto nuova [14].

PROBLEMI CONNESSI CON LE INFEZIONI URINARIE

Le infezioni delle vie urinarie (IVU) costituiscono un'entità nosologica molto frequente, seconde, in campo infettivo, soltanto alle infezioni respiratorie. Le donne sono colpite con una frequenza nettamente superiore rispetto al sesso maschile e, nell'arco della loro vita, oltre il 40% sperimenta almeno un episodio infettivo dell'apparato urinario [15].
I bacilli aerobi Gram-negativi appartenenti alla famiglia delle *Enterobacteriaceae*, ed in particolare *Escherichia coli*, da tempo causano la stragrande maggioranza delle IVU, siano esse contratte in ambito nosocomiale che, soprattutto, a domicilio [16]. Questo quadro etiologico è facilmente comprensibile se si considera che dei due principali meccanismi patogenetici che stanno alla base di un'IVU, ossia la via ascendente o retrograda e la via ematogena, la prima è responsabile di oltre il 95% dei casi [17]. Fortunatamente *E. coli* è rimasto sensibile ad un gran numero di agenti antimicrobici e la sua sensibilità alle aminopenicilline, che è stata recentemente osservata in diminuzione [18], è pienamente reintegra-

ta dall'associazione con un inibitore suicida delle βlattamasi (acido clavulanico per amoxicillina e ticarcillina, sulbactam per ampicillina, tazobactam per piperacillina). Altre *Enterobacteriaceae*, quali *Proteus mirabilis* e bacilli del gruppo KES, hanno rappresentato fino a non molti anni fa i restanti agenti responsabili di IVU domiciliari [19] ed oggi sono meno frequenti che in passato.

Da almeno 15 anni stiamo tuttavia assistendo ad una crescente importanza dei cocchi Gram-positivi, in particolare degli enterococchi: un nostro studio ha evidenziato come nell'arco del ventennio 1970-1990 la prevalenza dei microrganismi Gram-positivi sia significativamente aumentata nell'etiologia delle infezioni urinarie domiciliari (dal 10 al 19%). Maggiori responsabili dell'aumentata frequenza dei cocchi Gram-positivi erano soprattutto gli enterococchi, il cui isolamento in 20 anni è cresciuto dal 4 al 10% [20], similmente a quanto osservato anche da altri Autori [21].

Da un punto di vista terapeutico le maggiori innovazioni del campo delle infezioni urinarie sono state apportate dall'entrata nella pratica clinica dei fluorochinoloni. Patologie relativamente banali come la cistite acuta della donna, che fino a non molti anni fa prevedevano tradizionalmente la somministrazione di un antibiotico per via orale per 7-14 giorni, oggi si giovano di cicli terapeutici molto più brevi, ossia di soli tre giorni, introdotti con i fluorochinoloni. Queste molecole, insieme all'amoxicillina eventualmente protetta dall'inibitore suicida, alle cefalosporine orali di II e III generazione ed al cotrimossazolo, rappresentano attualmente la terapia standard *short-term* delle infezioni non complicate delle basse vie urinarie [22].

RUOLO DELLA LEVOFLOXACINA NELLA TERAPIA DELLE INFEZIONI RESPIRATORIE ED URINARIE

La levofloxacina è il levo-isomero (o enantiomero S) otticamente attivo dell'ofloxacina. Come tutti gli altri fluorochinoloni, agisce inibendo la DNA-girasi batterica, un enzima topoisomerasico di tipo II, di un gran numero di microrganismi, Gram-negativi e Gram-positivi, atipici ed intracellulari [23]. La sua attività antibatterica nei confronti delle *Enterobacteriaceae* è generalmente inferiore a quella della ciprofloxacina, molecola di riferimento del gruppo [24]: tuttavia la maggior parte delle specie risulta sensibile alla levofloxacina con valori di MIC_{90} variabili da 0,03 a 2 mg/L, se si eccettua un certo numero di stipiti di *Providencia*, il genere *Serratia*, suscettibile solo in grado intermedio, ed i ceppi produttori di beta-lattamasi a spettro espanso ceftazidime-resistenti, che sono resistenti anche ai fluorochinoloni [25]. Tra i non fermentanti anche *Pseudomonas aeruginosa* ed *Acinetobacter* sp. mostrano solo una modesta sensibilità mentre le altre *Pseudomonadaceae* sono resistenti. Come le altre molecole del gruppo, la levofloxacina mostra un'elevata attività in vitro nei confronti di patogeni Gram-negativi responsabili di infezioni respiratorie (*H. influenzae, Legionella pneumophila, M. catarrhalis*) nonché di altri agenti batterici causa di polmoniti atipiche (*C. pneumoniae, M. pneumoniae*). Ma la principale novità della levofloxacina rispetto ai precedenti fluorochinoloni consiste nella migliorata attività verso cocchi Gram-positivi quali stafilococchi meticillino-sensibili, *Enterococcus faecalis* ed in particolare streptococchi (beta-emolitici, pneumococchi sia penicillino-sensibili che -resistenti) agenti di infezioni respiratorie, che farà di questa molecola un caposaldo della terapia ambulatoriale od ospedaliera della polmonite contratta in comunità. L'attività antibatterica *in vitro* della levofloxacina in confronto con quella della ciprofloxacina è riassunta nella tabella 1 [26].

Da un punto di vista farmacodinamico la levofloxacina ha dimostrato valori di MBC simili alle MIC verso numerosi microrganismi [23] e, in particolare, un più prolungato effetto postantibiotico rispetto alla ciprofloxacina verso i cocchi Gram-positivi [27] ed un'attività di *killing* più rapida che non ciprofloxacina e ofloxacina nei confronti di *S. aureus* e *S. pneumoniae* [28, 29]. Come con gli altri fluorochinoloni, anche con la levofloxacina il killing batterico sia *in vitro* che *in vivo* è dose-dipendente e ben correlata con il rapporto C_{max}/MIC; in particolare, è stato osservato che un rapporto C_{max}/MIC >12,2 è predittore quasi certo di una favorevole risposta terapeutica [30].

Sotto il profilo farmacocinetico la levofloxacina mostra una cinetica lineare meglio descritta da un modello aperto a due compartimenti. Dopo una dose orale di 500 mg la biodisponibilità è prossima al 100% e non è alterata dall'assunzione di un pasto ricco di grassi, che tende invece a ritardare la comparsa ed a ridurre l'intensità, seppur in forma lieve, dei picchi ematici (normalmente T_{max} e C_{max} sono nell'ordine di 1-1,5 ore e 5-6 mg/L, rispettivamente). Questi - che comunque sono generalmente ben superiori alle

Tabella 1 - Attività antibatterica in vitro (MIC90 media espressa in mg/L) di levofloxacina e ciprofloxacina (MIC breakpoint per la sensibilità = 2 mg/L e 1 mg/L, rispettivamente) [26]

Microrganismo	*Levofloxacina*	*Ciprofloxacina*
Staphylococcus aureus meticillino-sensibile	0,5	0,75
Staphylococcus aureus meticillino-resistente	16	32
Staphylococcus epidermidis meticillino-sensibile	1,25	1,5
Staphylococcus epidermidis meticillino-resistente	15	16
Streptococcus pneumoniae penicillino-sensibile	1	2
Streptococcus pneumoniae penicillino-resistente	1	2
Streptococcus pyogenes	1	1
Enterococcus faecalis	2	3,13
Citrobacter freundii	1	0,375
Citrobacter diversus	0,03	0,015
Enterobacter aerogenes	0,35	0,055
Enterobacter cloacae	0,5	0,185
Escherichia coli	0,12	0,12
Klebsiella pneumoniae	0,5	0,25
Klebsiella oxytoca	0,l2	0,03
Morganella morganii	0,2	0,06
Proteus mirabilis	0,16	0,06
Proteus vulgaris	0,12	0,05
Providencia stuartii	0,5-32	0,12-2
Providencia rettgeri	0,2-4	2-12,5
Serratia sp.	4	2
Pseudomonas aeruginosa	4	2
Altre *Pseudomonadaceae*	8	32
Acinetobacter sp.	4	2
Haemophilus influenzae	0,032	0,016
Legionella pneumophila	0,03-0,125	0,015-0,03
Moraxella catarrhalis	0,06	0,03
Chlamydia pneumoniae	0,05	-
Mycoplasma pneumoniae	0,5	-

MIC per microrganismi Gram-positivi e gram-negativi che rientrano nello spettro d'azione - aumentano in modo proporzionale alla dose somministrata ed appaiono più elevati in regimi di dosaggio multipli, caratteristiche peraltro osservabili anche con l'area sotto la curva. Il legame farmaco-proteico, che appare dose-indipendente, è del 24-38% e la diffusibilità nell'albero respiratorio, nelle urine, nella cute e, a livello intracellulare, nei fagociti (leucociti polimorfonucleati, macrofagi alveolari) è ottima, con concentrazioni generalmente superiori quelle plasmatiche e di gran lunga maggiori delle MIC per le *Enterohacteriaceae* e per molti cocchi gram-positivi. Al contrario la levofloxacina diffonde scarsamente nel liquido cefalorachidiano e nell'umor acqueo. La prolungata emivita d'eliminazione (7-8 ore) permette la monosomministrazione giornaliera. L'escrezione è prevalentemente renale (>70% in forma inalterata e <5% sotto forma di metaboliti) e solo minimamente fecale (2%). I parametri farmacocinetici non sono significativamente alterati dal sesso, dalla razza, dall'età, dall'infezione da HIV e dalla funzionalità epatica mentre le modificazioni osservate in caso di insufficienza renale (aumento dell'emivita e dell'area sotto la curva, ridotta eliminazione) rendono necessario un aggiustamento posologico in questi pazienti onde evitare fenomeni di accumulo. La levofloxacina non è rimossa sostanzialmente dall'emodialisi né dalla dialisi peritoneale, per cui non occorrono dosi supplementari dopo l'esecuzione di queste procedure terapeutiche. Le principali caratteristiche farmacocinetiche del farmaco sono riassunte nella tabella 2 [31].

In virtù delle caratteristiche microbiologiche e farmacocinetiche ricordate la levofloxacina è una promettente molecola nella terapia antibiotica delle infezioni respiratorie ed urinarie. Due studi comparativi coinvolgenti complessivamente oltre 700 pazienti adulti con polmonite domiciliare hanno evidenziato come questo nuovo fluorochinolone, somministrato alla monodose giornaliera di 500 mg per os o per via e.v. per 7-14 giorni, abbia ottenuto percentuali di successo cli-

Tabella 2 - Parametri farmacocinetici della levofloxacina [31]

Biodisponibilità (%)	*99*
C_{max} (mg/L)	3-6 (dose singola) 6-8 (dosi multiple)
T_{max} (h)	1-1,5
AUC (mg/L.h)	30-50 (dose singola) 50-60 (dosi multiple)
Legame farmaco-proteico (%)	24-38
Volume di distribuzione (L/kg)	1-1,5
Emivita d'eliminazione (h)	7-8
Escrezione (%)	>70 renale 2 fecale

nico (87-95%) e batteriologico (87-98%) del tutto sovrapponibili ad agenti beta-lattamici di riferimento (amoxicillina/acido clavulanico 625 mg tid per os, ceftriaxone 2 g bid per via e.v.) [32, 33].
Importanti sono i risultati di un trial condotto su oltre 450 pazienti in cui la levofloxacina al consueto dosaggio di 500 mg/die e.v. o per os si è dimostrata significativamente più efficace di ceftriaxone 1-2 g uid o bid e/o cefuroxima axetil 500 mg bid sia sul piano clinico (96% vs. 90%) che batteriologico (98% vs. 85%); è interessante notare che nel medesimo studio si è reso necessario associare eritromicina o doxiciclina nel 22% dei pazienti trattati con la cefalosporina per il sospetto o la certezza di trovarsi di fronte ad un microrganismo "atipico" [34].
In altri due trial comparativi su 750 soggetti con riacutizzazione di una bronchite cronica, levofloxacina 500 mg/die per os per 5-7 giorni ha prodotto tassi di successo clinico (92-95%) e batteriologico (94-97%) superiori, anche se non in maniera statisticamente significativa, a quelli ottenuti con cefuroxima axetil 250 mg bid (93% e 95%) o cefaclor 250 mg tid (92% e 87%) somministrati più a lungo (7-10 giorni) [35, 36]. Nella terapia per 10-14 giorni della sinusite mascellare acuta nell'adulto la levofloxacina 500 mg/die evidenzia ancora percentuali di risposta clinica (88-96%) nonché di recidiva (2%) migliori, anche se non in modo significativo, rispetto alla terapia standard con amoxicillina/clavulanato 625 mg tid (87% e 3%, rispettivamente) e claritromicina 500 mg bid (93%) [37, 38]. È importante sottolineare come la levofloxacina sia particolarmente efficace nell'eradicare specifici patogeni causa di infezioni respiratorie: laddove siano disponibili dati sull'efficacia microbiologica di questa molecola, infatti, i tassi di eradicazione di agenti sia "classici" (pneumococco, emofilo, *M. catarrhalis, K. pneumoniae, E. coli*) che "atipici" (*M. pneumoniae, C. pneumoniae, L. pneumophila*) variano dall'89 al 100% [26].
Infine, in quasi 600 pazienti con infezioni urinarie complicate, compresa la pielonefrite acuta, la levofloxacina 250 mg/die per 10 giorni è stata confrontata con altre terapie fluorochinoloniche ormai standardizzate (ciprofloxacina 250 mg bid o lomefloxacina 400 mg/die per 10-14 giorni): sia i tassi di successo clinico (92-93%) che batteriologico (94-95%) erano generalmente superiori con la levofloxacina [39, 40].
Sul piano tossicologico la levofloxacina appare una molecola molto ben tollerata. Una rassegna sulla sicurezza d'impiego dei fluorochinoloni ha evidenziato come essa sia associata alla minor incidenza sia di reazioni avverse (3,3%) che di sospensioni del trattamento (1,3%) fra tutti i farmaci presi in considerazione [41].
Le reazioni secondarie alla levofloxacina, generalmente transitorie, di intensità da lieve a moderata e dose-dipendenti, si compendiano soprattutto in disturbi gastrointestinali (principalmente nausea e diarrea, secondariamente flatulenza e dolori addominali) e del sonno (più spesso sonnolenza che non insonnia) mentre con molta minor frequenza rispetto ad altre molecole del gruppo si osservano convulsioni e fototossicità.
Il preparato per uso endovenoso è associato ad una bassa incidenza (1-3%) di flebiti nel sito d'iniezione. Per quanto concerne gli effetti sugli esami di laboratorio, un'anormalità dei test di funzionalità epatica si riscontra raramente (3%) mentre relativamente frequente appare solo l'incidenza di trombocitosi (10%) [26].
Uno studio di sorveglianza post-marketing effettuato in Giappone ha evidenziato che l'incidenza delle reazioni avverse alla levofloxacina, seppure comunque bassa, è significativamente più elevata nella popolazione anziana (2,2%) rispetto a quella giovane (1,1%), sottolineando quindi l'opportunità di una particolare attenzione ai possibili effetti della terapia in soggetti geriatrici [42].
A differenza di altri fluorochinoloni la levofloxacina non sembra alterare la farmacocinetica di teofillina e farmaci antidiabetici. Inoltre essa non mostra interazioni significative con ranitidina, warfarina, digossina, ciclosporina, zidovudina e farmaci antinfiammatori non steroidei

[31]. Poiché la contemporanea somministrazione di levofloxacina e di antiacidi contenenti alluminio o magnesio o di prodotti contenenti ferro riduce significativamente l'assorbimento e, conseguentemente, i picchi ematici e l'area sotto la curva del fluorochinolone, questo deve essere somministrato a distanza di almeno due ore dall'assunzione dei farmaci appena ricordati [43].

CONCLUSIONI

Sulla base di tutta una serie di dati favorevoli sulle caratteristiche microbiologiche (elevata attività *in vitro* nei confronti dei principali patogeni respiratori, sia "classici" che "atipici", e della stragrande maggioranza delle *Enterobacteriaceae*), farmacocinetiche (ottima diffusibilità tissutale ed intracellulare, emivita prolungata che consente la monosomministrazione giornaliera) e tossicologiche (la minor incidenza di reazioni avverse tra tutti i fluorochinoloni) ed in seguito alle positive esperienze cliniche ormai accumulate su migliaia di pazienti (percentuali di successo clinico e di eradicazione batterica generalmente superiori al 90%), la levofloxacina rappresenta una molecola decisamente interessante nel campo della terapia antibiotica delle infezioni respiratorie ed urinarie acquisite in comunità. In particolare, l'efficacia nei confronti di tutti gli agenti batterici causa di polmonite domiciliare, ivi compreso pneumococco, la cui modesta sensibilità ai "vecchi" fluorochinoloni ha sempre rappresentato il principale limite al loro impiego in questo campo, e la possibilità di effettuare una terapia ospedaliera sequenziale con il passaggio, dopo alcuni giorni di somministrazione per via endovenosa, alla formulazione orale rendono la levofloxacina un fluorochinolone assolutamente innovativo capace di aprire prospettive finora impensate nella terapia antibiotica delle infezioni domiciliari delle vie aeree inferiori.

RIASSUNTO

Una delle problematiche che il medico ai trova ad affrontare nella pratica clinica quotidiana è rappresentata dalle infezioni delle vie respiratorie e delle vie urinarie, che rivestono grande importanza da un lato per la loro elevata incidenza, dall'altro, soprattutto nell'ambito delle basse vie respiratorie, per la loro potenziale gravità. In tali patologie, a livello domiciliare, la prescrizione di antibiotici è quasi sempre empirica, e deve quindi necessariamente tenere conto sia dell'epidemiologia locale, con le implicazioni di incidenza dei fenomeni di resistenze, che delle caratteristiche delle molecole da impiegare. In quest'ottica, la mancanza di molecole dotate di uno spettro antibatterico ampio, a copertura sia dei batteri classici che degli atipici, è oggi superata dai nuovi fluorochinoloni, tra cui levofloxacina. Le caratteristiche della molecola, in termini di attività antibatterica estesa ai Gram positivi (in particolare S. pneumoniae), di profilo farmacocinetico che rende possibile la monosomministrazione e l'applicazione di una corretta switch-therapy, e di tollerabilità, hanno trovato conferma in studi clinici internazionali realizzati su ampie casistiche e fanno di levofloxacina un farmaco innovativo e dalle grandi potenzialità.

SUMMARY

Respiratory and urinary tract infections, of great importance both for their high incidence and for their potential severity (particularly in the lower respiratory tract), represent one of the problems that doctors have to deal with in clinical practice. In outpatients the antibiotic prescription for such pathologies is most often empirical, and needs to consider the local epidemiology, including the incidence of antibiotic resistance, as well as the characteristics of drugs to be prescribed. From this point of view, the lack of drugs with a wide antibacterial spectrum, covering both classical and atypical bacteria, is now overcome by new fluoroquinolones, as levofloxacin. Its characteristics, such as the antibacterial activity extended to Gram positive (particularly S. pneumoniae), the pharmacokinetic profile allowing once daily administration and proper switch therapy, and safety, have been confirmed in wide international clinical studies and make levofloxacin an innovative drug with great potential.

BIBLIOGRAFIA

[1] McCaig L., Hughes J.M. Trends in antimicrobial drug prescribing among office-based physicians in the United States. JAMA 273, 214-219, 1995.
[2] Campbell G.D. Overview of community-acquired pneumonia: prognosis and clinical features. Med. Clin. North Am. 78, 1035-1048, 1994.
[3] Mac Millan J.A., Sandstrom C., Weiner L.B. Viral and bacterial organism associated with acute pharyngitis. J. Pediatr., 109. 747-752, 1986.
[4] Gwaltney J.M. Jr. Acute community-acquired sinusitis. Clin. Infect. Dis. 23, 1209-1225, 1996.
[5] Klein J.O. Otitis media. Clin. Infect. Dis. 19, 823-833, 1994.
[6] Bariffi F., Sanduzzi A., Ponticiello A. Epidemiology of lower respiratory tract infections. J. Chemother. 7, 263-276, 1995.
[7] Baquero F., Barrett J.F., Courvalin P., Morrissey I., Piddock L., Novick W.J. Epidemiology and mechanisms of resistance among respiratory tract pathogens. Clin. Microbiol. Infect. 4 (suppl. 2), S19-S26, 1998.
[8] Jacobs M.R. Respiratory tract infection: epidemiology and surveillance. J. Chemother. 9 (suppl. 3), 10-17, 1997.
[9] Schito G.C., Mannelli S., Pesce A. and the Alexander Project Group. Trends in the activity of macrolide and β-lactam antibiotics and resistance development. J. Chemother. 9 (suppl. 3), 18-28, 1997.
[10] Cornaglia G., Ligozzi M., Mazzariol A., et al. Resistance of Streptococcus pyogenes to erythromycin and related antibiotics. Clin. Infect. Dis. 27 (suppl. 1), S87-S92, 1998.
[11] Paradisi F., Corti G. Therapy of upper respiratory tract infections. Antibiotics for Clinicians 2, 15-18, 1998.
[12] Paradisi F., Corti O. Treatment of otitis media. Curr. Op. Infect. Dis. 11, 659-665, 1998.
[13] Niederman M.S., Bass J.B. Jr., Campbell G.D., et al. Guidelines for the initial management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, and initial antimicrobial therapy. Am. Rev. Respir. Dis. 148, 1418-1426, 1993.
[14] Bartlett J.G., Breiman R.F., Mandell L.A., File T.M. Jr. Community-acquired pneumonia in adults: guidelines for management. Clin. Infect. Dis. 26, 811-838, 1998.
[15] Schappert S.M. National ambulatory medical care survey: 1990 summary. Advance data from vital and health statistics no. 213, 1-12, 1992. Hyattsville, Maryland, National Center for Health Statistics.
[16] Teles E., Rocha H. Epidemiologia de bacteriuria: prevalencia em pacientes hospitalizados e de ambulatorio. In Temas de Nefrologia (Rocha H., Ed) 1967, pp 51-67. Salvador, Fundaçao Gonçalo Moniz.
[17] Sobol J.D. Bacterial etiologic agents in the pathogenesis of urinary tract infection. Med. Clin. North Am. 75, 253-273, 1991.
[18] Savoia D., Ricatto I., Millesimo M., De Intinis G., Daglio C. A one-year survey of respiratory and urinary pathogens and their antimicrobial susceptibility. Microbiologica 19, 59-66, 1996.
[19] Grüneberg R.N. Changes in the antibiotic sensitivities of urinary pathogens, 1971-1989. J. Antimicrob. Chemother. 26 (suppl. F), 3-11, 1990.
[20] Corti G., Giganti E., Paradisi F., Nicoletti P. Urinary tract infections in the city of Florence: epidemiological considerations over a twenty-year period. Eur. J. Epidemiol. 9, 335-340, 1993.
[21] Grüneberg R.N. Changes in urinary pathogens and their antibiotic sensitivities, 1971-1992. J. Antimicrob. Chemother. 33 (suppl. A), 1-8, 1994.
[22] Corti G., Messeri D., Paradisi F. Le infezioni delle vie urinarie nell'adulto. In Edit-Simposia Infettivologia, volume I (Moroni M. and Esposito R., Eds) 1998, pp 27-45 Castello d'Argile (BO), Editeam.
[23] Davis R., Bryson H.M. Levofloxacin: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetics and therapeutic efficacy. Drugs 47, 677-700, 1994.
[24] Fu K.P., Lafredo S.C., Foleno B., et al. In vitro and in vivo antibacterial activities of levofloxacin (l-ofloxacin), an optically active ofloxacin. Antimicrob. Agents Chemother. 36, 860-866, 1992.
[25] Bauernfeind A. Comparison of the antibacterial activities of the quinolones Bay 12-8039, gatifloxacin (AM 1155), trovafloxacin, clinafloxacin, levofloxacin and ciprofloxacin. J. Antimicrob. Chemother. 40, 639-651, 1997.
[26] Langtry H.D., Lamb H.M. Levofloxacin: its use in infections of the respiratory tract, skin, soft tissues and urinary tract. Drugs 56, 487-515, 1998.
[27] Fu K.P., Foleno B., Rosenthale M.E. The postantibiotic suppressive effect of L-ofloxacin, an optically active isomer of ofloxacin. Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 15, 375-378, 1992.
[28] Kang S.L., Rybak M.J., McGrath B.J., Kaatz G.W., Seo S.M. Pharmacodynamics of levofloxacin, ofloxacin, and ciprofloxacin, alone and in combination with rifampin, against methicillin-susceptible and -resistant Staphylococcus aureus in an in vitro infection model. Antimicrob. Agents Chemother. 38, 2702-2709, 1994.
[29] George J., Morrissey I. The bactericidal activity of levofloxacin compared with ofloxacin, Dofloxacin, ciprofloxacin, sparfloxacin and cefotaxime against Streptococcus pneumoniae. J. Antimicrob. Chemother. 39, 719-723, 1997.
[30] Preston S.L., Drusano G.L., Berman A.L., et al. Pharmacodynamics of levofloxacin: a new paradigm for early clinical trials. JAMA 279, 125-129, 1998.
[31] Fish D.N., Chow A.T. The clinical pharmacokjnetic of levofloxacin. Clin. Pharmacokinet. 32, 101-119, 1997.
[32] Carbon C. and Members of the International Study Group. Comparative study of levofloxacin (LVFX) and co-amoxiclav (Co-AC) in the treatment of community-acquired pneumonia (CAP) in adults. Abstracts of the 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto 1997, Abstract LM70, p. 377, American Society for Microbiology, Washington.
[33] Norrby R.S., Petermann W., Willcox P.A. et al. Levofloxacin versus ceftriaxone in the treatment of pneumonia in hospitalised patients. Antiinfect. Drugs Chemother. 16 (suppl. 1), 62, 1998.
[34] File T.M. Jr., Segreti J., Dunbar L. et al. A Multicenter, randomized study comparing the efficacy and safety of intraveous and/or oral lovofloxacin versus ceftriaxone and/or cefuroxime axetil in treatment af adults with community-acquired pneumonia. Antimicrob. Agents Chemother. 41, 1965-1972, 1997.
[35] De Abate C.A., Russell M., McElvaine P. et al. Safety and efficacy of oral levofloxacin versus cefuroxime axetil in acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis. Respir. Care 42, 206-213, 1997.
[36] Habib M.P., Gentry L.O., Rodriguez-Gomez G., et al. Multicenter, randomized study comparing efficacy and

safety of oral levofloxacin and cefaclor in treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. Infect. Dis. Clin. Pract. 7, 101-109, 1998.
[37] Adelglass J., De Abate C.A., McElvaine P., Fowler C.A. A comparison of levofloxacin (LVFX) QD and amoxicillin-clavulanate (amox/clav) TID for the treatment of acute bacterial sinusitis. Clin. Infect. Dis. 23, 913, 1996.
[38] Kahn J.B., Rielly-Gauvin K., Demartin E.L., Siu C.O. and the Ortho-McNeil Sinusitis Study Group. Multicenter, open-label, randomized study to compare the safety and efficacy of oral levofloxacin and BIAXIN in the treatment of acute maxillary sinusitis in adults. Clin. Infect. Dis. 25, 462, 1997.
[39] Klimberg I.W., Cox II C.E., Fowler C.L., King W., Kim S.S., Callery-D'Amico S. A controlled trial of levofloxacin and lomefloxacin in the treatment of complicated urinary tract infection. Urology 51, 610-615, 1998.
[40] Richard G.A., Childs S., Fowler C., Pitman W., Nicolle L., Callery-D'Amico S. A comparison of levofloxacin (LVFX) and ciprofloxacin (cipro) for the treatment of complicated urinary tract infections (cUTI). Clin. Infect. Dis. 23, 914, 1996.
[41] Ball P., Tillotson G. Tolerability of fluoroquinolone antibiotics: past, present and future. Drug Saf. 13, 343-358, 1995.
[42] Sawada M., Saishu Y., Hayashi S., et al. Post-marketing surveillance of levofloxacin in Japan. Can. J. Infect. Dis. 6 (suppl. C), 385C, 1995.
[43] Shiba K., Sakai O., Shimada J., Okazaki O., Aoki H., Hakusui H. Effects of antacids, ferrous sulfate, and ranitidine on absorption of DR-3355 in humans. Antimicrob. Agents Chemother. 36, 2270-2274, 1992.