
8. ANTIBIOTICI

Silvia Forni, Corrado Catalani, Sara D'Arienzo, Giovanna Paggi, Fabrizio Gemmi e Andrea Vannucci - ARS Toscana

DOMANDA

Quanto è appropriata la posologia nella prescrizione dei fluorochinoloni in Medicina generale?

CONTESTO DELLA DOMANDA

La resistenza ai farmaci antibatterici da parte di agenti infettanti patogeni è diventato uno dei principali problemi in sanità a livello mondiale. Il fenomeno, che riguarda vari microrganismi, ha acquisito dimensioni tali da mettere a rischio i grandi risultati storicamente acquisiti in questo ambito, manifestandosi oltre che nei “*setting*” ospedalieri anche in pazienti affetti da patologie infettive acquisite in comunità. In particolare, le infezioni di eziologia batterica rappresentano oggi una sfida aperta sia per l'industria farmaceutica sia per gli organi preposti al governo della sanità pubblica. Le implicazioni attribuibili al fenomeno dell'antibioticoresistenza risultano essere l'aumento dei costi sanitari, l'allungamento dei tempi di degenza ospedaliera ed un aumento della mortalità. Secondo stime recenti *Centre for Disease Prevention and Control* (CDC 2013) e dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO 2014) le infezioni da agenti batterici resistenti sono direttamente responsabili di 23.000 decessi/anno negli USA ovvero circa 25.000 decessi/anno in Europa. I dati riferiti al 2016 riportati nel report annuale dell'*European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC 2017), analogamente a quanto registrato negli anni precedenti, mostrano ampie variazioni delle resistenze in funzione delle diverse specie batteriche, sostanze ad azione antibatterica e aree geografiche.

Dal confronto tra i dati sulle resistenze pubblicati nel report dell'ARS su “Antibiotico-resistenza e uso di antibiotici in Toscana” a ottobre 2017 (ARS 2017) e quelli italiani ed europei pubblicati dall'ECDC (ECDC 2017), emerge come in Italia e Toscana i valori di resistenza agli antibiotici siano tra i più elevati in Europa per tutti i gruppi di antibatterici presi in esame. Incoraggianti sono i dati toscani che hanno messo in luce una leggera diminuzione nel 2016 rispetto al 2015 per alcuni profili di resistenza. Invece i profili di resistenza a fluorochinoloni in Toscana in batteriemie per *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae* si mantengono anche nel 2016 su livelli superiori al dato italiano ed europeo.

Relativamente al biennio 2015-2016, l'uso complessivo di antibatterici in Toscana, sia per quanto riguarda l'attività ospedaliera che per quella territoriale, è risultato

inferiore a quello registrato a livello nazionale. Pertanto, poiché l'unica sottoclasse ATC che in Toscana è sostanzialmente allineata agli elevati livelli di uso nazionale è costituita dai chinoloni (J01M) in ambito territoriale, si è ritenuta utile un'analisi descrittiva di carattere generale sull'utilizzo di questi farmaci.

In base al meccanismo di azione, i chinoloni sono antibatterici concentrazione-dipendenti. Essi agiscono inibendo l'attività di due enzimi, le Topoisomerasi II e IV, le quali partecipano alla regolazione dei processi metabolici del DNA batterico (Drlica 2003). Lo spettro di azione della maggior parte dei chinoloni attualmente disponibili è prevalentemente orientato ai bacilli GRAM - aerobi (in particolare *Enterobacteriaceae* ed *Haemophilus spp.*), cocchi GRAM - (*Neisseria spp.* e *Morax. catarrhalis*) ed agenti intracellulari (*Legionella*, *Mycoplasma*, *Ureaplasma*, *Chlamydia* ecc.) (Drlica 2008).

Tuttavia, questi organismi possono sviluppare resistenza ai chinoloni. Il meccanismo principale di resistenza è basato sull'effetto prodotto da mutazioni geniche (Jee 2016); che possono essere spontanee o indotte dall'esposizione ai chinoloni (Kim 2016): i meccanismi sono sostanzialmente gli stessi anche se agiscono con diverse prevalenze fra GRAM + e GRAM - così come fra diversi farmaci della stessa classe. È importante sottolineare che la frequenza delle mutazioni che innescano i diversi meccanismi di resistenza è concentrazione dipendente (Lewin 1991).

La Commissione Terapeutica della Regione Toscana, in data 12/7/2017, ha licenziato le "Le linee di indirizzo di terapia antibiotica nella pratica del medico di Medicina generale (paziente adulto)". Le indicazioni in esso contenute delineano con chiarezza il posizionamento dei chinolonici nelle strategie terapeutiche più appropriate per la Medicina generale. Sostanze di questo gruppo vengono indicate come prima scelta solo nella broncopneumopatia cronica riacutizzata di media gravità (levofloxacina e moxifloxacina) e nella polmonite in presenza di comorbidità (levofloxacina). In tutti gli altri casi sono indicate o come farmaci di seconda scelta o come ulteriore opzione in caso di allergia ad altre molecole di prima scelta o di scarsa risposta al primo trattamento. Significativamente la ciprofloxacina compare solo come seconda scelta nella prostatite acuta e cronica.

Per quanto sopra esposto è sembrato opportuno avviare un'analisi che prendesse in considerazione il dosaggio di tali farmaci come elemento critico alla base dell'azione battericida *in vivo*.

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Per valutare l'appropriatezza prescrittiva dei chinoloni sono stati presi in considerazione i due principi attivi appartenenti a questa classe maggiormente prescritti, ovvero ciprofloxacina e levofloxacina. La dose di principio attivo prescritta è stata messa a confronto con quella indicata dalle schede tecniche dei farmaci stessi.

Sono stati calcolati il numero di cicli terapeutici e la quantità principio attivo prescritto in mg per ciascuna molecola. Dalle schede tecniche di tali farmaci sono stati individuati e messi a confronto il quantitativo minimo e massimo per singola patologia, escludendo le patologie di pertinenza ospedaliera.

Dalla scheda tecnica sono state ricavate le indicazioni terapeutiche dei due farmaci, le rispettive dosi e la durata delle terapie. Di seguito abbiamo riportato tali indicazioni per ciascun farmaco includendo le patologie più comuni e tipicamente trattate in ambito domiciliare. Inoltre abbiamo specificato le dosi minime e massime di farmaco indicate per il completamento del ciclo terapeutico.

Tabella 1 - Levofloxacin: posologia e dose totale raccomandata per ciclo terapeutico nei pazienti con funzionalità renale normale*

Indicazioni	Dose giornaliera (mg)	Durata del trattamento (giorni)	Dose minima totale per ciclo (mg)	Dose massima totale per ciclo (mg)
Sinusite acuta	500 mg una volta al giorno	10-14	5000	7000
Esacerbazioni acute di bronchite cronica	da 250 a 500 mg una volta al giorno	7-10	1750	5000
Polmoniti acquisite in comunità	500 mg una o due volte al giorno	7-14	3500	14000
Infezioni non complicate delle vie urinarie	250 mg una volta al giorno	3	750	
Infezioni della pelle e dei tessuti molli	250 mg una volta al giorno o 500 mg una o due volte al giorno	7-14	1750	14000

* clearance della creatinina > 50 ml/min

Tabella 2 - Ciprofloxacina: posologia e dose totale raccomandata per ciclo di terapeutico nei pazienti con funzionalità renale normale*

Indicazioni		Dose giornaliera	Durata del trattamento [^]	Dose minima totale per ciclo (mg)	Dose massima totale per ciclo (mg)
Infezioni delle basse vie respiratorie		da 500 mg 2 volte al giorno a 750 mg 2 volte al giorno	7-14 giorni	7000	21000
	Riacutizzazione di sinusite cronica	da 500 mg 2 volte al giorno a 750 mg 2 volte al giorno	7-14 giorni	7000	21000
Infezioni delle alte vie respiratorie	Otite media cronica purulenta	da 500 mg 2 volte al giorno a 750 mg 2 volte al giorno	7-14 giorni	7000	21000
	Otite esterna maligna [^]	750 mg 2 volte al giorno	28 giorni-3 mesi	42000	135000
Infezioni delle vie urinarie	Cistite non complicata	da 250 mg 2 volte al giorno a 500 mg 2 volte al giorno [^] Nelle donne prima della menopausa, può essere usata una dose singola di 500 mg	3 giorni	1500	3000
	Cistite complicata, pielonefrite non complicata*	500 mg 2 volte al giorno	7 giorni	7000	
	Prostatite	da 500 mg 2 volte al giorno a 750 mg 2 volte al giorno	da 2-4 settimane (acuta) a 4-6 settimane (cronica)	14000	63000
Infezioni dell'apparato genitale	Uretrite e cervicite gonococciche	500 mg come dose singola	1 giorno (dose singola)	500	
Infezioni della cute e dei tessuti molli		da 500 mg 2 volte al giorno a 750 mg 2 volte al giorno	7-14 giorni	7000	21000

* clearance della creatinina >50 ml/min

[^]patologia di ambito prevalentemente ospedaliero; [^]comprensiva di un'eventuale terapia parenterale iniziale con ciprofloxacina

Le dosi di principio attivo effettivamente prescritte sono state stimate dai dati di dispensazione per persone adulte (età maggiore di 14 anni) e residenti in Toscana nel 2016. Al fine di considerare per ogni persona l'intero ciclo terapeutico sono state escluse le prescrizioni effettuate nel mese precedente e successivo ad un ricovero in ospedale e quelle precedute nei trenta giorni da un'erogazione dello stesso principio attivo da una farmacia ospedaliera. Infine sono stati definiti i cicli terapeutici come l'insieme delle prescrizioni effettuate entro 30 giorni dalla prima per ogni persona. In tal modo è stato

possibile stimare il numero di cicli terapeutici, le persone trattate e il numero totale di milligrammi prescritti per ogni ciclo nella popolazione in studio.

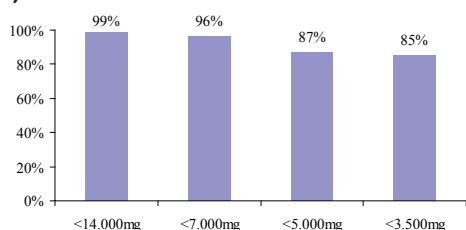
Nel 2016, entrambi i farmaci considerati sono stati prescritti più frequentemente tra le donne e nei pazienti anziani. Il numero totale di milligrammi di levofloxacin prescritta nella popolazione in studio è stato pari a 640.288.750, mentre quelli di ciprofloxacina sono pari a 721.071.250 mg.

Tabella 3 - Cicli terapeutici e soggetti trattati per principio attivo, età>14, residenti in Toscana, 2016

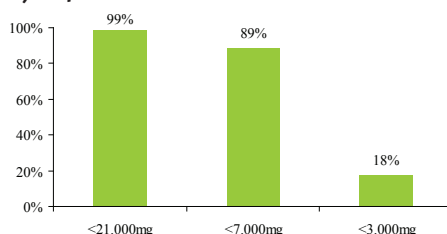
	Cicli terapeutici				Soggetti trattati			
	Levofloxacin		Ciprofloxacina		Levofloxacin		Ciprofloxacina	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Totale	206.094	100%	175.532	100%	166.563	100%	143.407	100%
Maschi	101.460	49%	75.203	43%	81.343	49%	61.232	43%
Femmine	104.634	51%	100.329	57%	85.220	51%	82.175	57%
14-30	9.909	5%	14.941	9%	9.066	5%	13.787	10%
31-45	26.328	13%	24.664	14%	23.304	14%	21.896	15%
46-65	59.504	29%	50.455	29%	49.836	30%	42.704	30%
66-85	89.031	43%	68.695	39%	68.704	41%	53.077	37%
86+	21.322	10%	16.777	10%	15.653	9%	11.943	8%

Figura 1 - Percentuale di cicli terapeutici in cui il dosaggio prescritto è inferiore a una soglia definita, età>14, residenti in Toscana, 2016

A) levofloxacin



B) ciprofloxacina



Nell'83% dei cicli terapeutici di levofloxacin la dose totale ricevuta è stata pari a 2500 mg. Inoltre con riferimento ai dosaggi massimi indicati per patologia da scheda tecnica (Tabella 1) è interessante notare che nel 99% dei cicli terapeutici il dosaggio prescritto è inferiore a 14000 mg, nel 96% è inferiore a 7000 mg e nell'87% inferiore a 5000 mg. Con riferimento ai dosaggi minimi oltre l'85% dei cicli terapeutici ha un dosaggio inferiore a 3500 mg. Tutte le percentuali sono state più elevate nelle donne.

Nel 62% dei cicli terapeutici di ciprofloxacina il dosaggio è pari a 3000 mg. Inoltre con riferimento ai dosaggi massimi indicati per patologia da scheda tecnica (Tabella 2) è interessante notare che nel 99% dei cicli terapeutici il dosaggio prescritto è stato inferiore a 21000 mg, nell'89% è inferiore a 7000 mg e nel 18% è inferiore a 3000 mg. La maggior parte dei dosaggi minimi è stata compresa in quelli massimi riportati. Tutte le percentuali sono state più elevate nelle donne.

RISPOSTA

Da quanto esposto si evince come in Toscana l'elevato utilizzo dei farmaci chinoloni si associ a un'alta percentuale di cicli di trattamento in cui la dose totale ricevuta risulta sensibilmente minore rispetto a quella raccomandata per entrambi i farmaci considerati, ciprofloxacina e levofloxacina. Il problema, sommato alla bassa *compliance* ai trattamenti effettuati in ambito territoriale, ci orienta verso un'attenzione al dosaggio come elemento rilevante nell'approccio alla gestione del fenomeno delle resistenze batteriche.

Referenze

- (CDC 2013) Antibiotic resistance threats in the United States. <https://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/index.html>
- (WHO 2014) Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014, WHO. <http://www.who.int/antimicrobial-resistance/publications/surveillancereport/en/>
- (ECDC 2017) Surveillance of antimicrobial resistance in Europe: 2017, ECDC. <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2017>
- (ARS 2017) Antibiotico-resistenza e uso di antibiotici in Toscana - Report 2016. Ottobre 2017, ARS Toscana. <https://www.ars.toscana.it/it/pubblicazioni/rapporti-relazioni-e-sintesi/2017/3855-report-2016-su-antibiotico-resistenza-e-uso-di-antibiotici-in-toscana.html>
- (Drlica 2003) Drlica K, Hooper DC Mechanism of quinolone action. In Hooper DC, Ribistein E eds. *Quinolone antimicrobial agents*. Qashington D.C.: ASM Press 2003:19-40.
- (Drlica 2008) Drlica K, Malik M, Kern RJ et al. Quinolone mediated bacteria death. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2008; 52:385-392.
- (Lewin 1991) Lewin CS, Morrise Y I, Smith JT. The mode of action of quinolones: the paradox in activity of low and high concentrations and activity in anaerobic environmet. *Eur. J. Clin. Microbiol.* 1991; 10:240-48.
- (Strahilevitz 2005) Strahilevitz J, Hooper DC. Dual targeting of topoisomerase IV and gyrase to reduce mutant selection: direct testing of the paradigm by using WCK-1734, a new fluoroquinolone and ciprofloxacin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2005;47:274-282.
- (Sinel 2017) Sinel C, Cacaci M, Meignen P et al. Subinhibitory concentrations of ciprofloxacin enanche antimicrobial resistanceand pathogenicity of *E. faecium*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2017; 10: 1128.

(Kim 2016) Kim J, Jo A, Chukeatirote E et al. Assessment of antibiotic resistance in *K. Pneumoniae* exposed to sequential in vitro antibiotic treatments. *Ann. Clin Microbiol. Antimicrob.* 2016; 15 (1): 60.

(Jee 2016) Justin Jee, Aviram R, Ilya S et al. Rates and mechanism of bacterial mutagenesis from maximum-depth sequencing. *Nature* 2016; 534(7609): 693-696.

(OsMed 2013) L'uso dei farmaci in Italia - Rapporto OsMed 2013, AIFA 2014 <http://www.aifa.gov.it/content/luso-dei-farmaci-italia-rapporto-osmed-2013>