

FARMA CI

AGGIORNAMENTO CONTINUO PER LA PRATICA CLINICA

Direttore Scientifico: Ercole Concia - Direttore Editoriale: Matteo Bassetti

Volume 17 - n. 1/2018

Gennaio-Aprile 2018

MEDIPRINT

Comitato Scientifico Editoriale:

ALLEGRA C.
ALTAMURA C.
AMBROSIONI E.
BASSETTI M.
BELLIA V.
BIANCHI PORRO G.

CACCIAPUOTI F.
CAMANNI F.
CARRATÙ L.
CARRUS P.
CHIESARA E.
CONCIA E.

CRINÒ L.
DAL PALÙ C.
DE GRANDIS D.
DI BIAGIO A.
ESPOSITO S.
FERRARA P.

FRASCHINI F.
LUISETTI M.
MALERBA M.
MANCINI M.
OLIVIERI D.
PUDDU P.

SCAGLIONE F.
SIRTORI C.
STERNIERI E.
TODESCO S.
VAIRA D.
VISCOLI C.

FARMACI

AGGIORNAMENTO CONTINUO PER LA PRATICA CLINICA

Direttore Responsabile: Antonio Guastella

©2018 **MEDIPRINT** S.r.l. a socio unico
Via Cossignano, 26-28 - 00138 Roma
Tel. 06.8845351-2 - Fax 06.8845354
mediprint@mediprint.it • www.mediprint.it

Vol. 17 - n. 1/2018 - gennaio-aprile
Reg. Trib. di Roma n. 238 del 23/5/2002
Poste Italiane S.p.A - Spedizione in A.P. 70% c/Roma/Aut. 72/2010
Periodicità quadrimestrale

Tutti i diritti sono riservati.
Nessuna parte può essere riprodotta in alcun modo
(comprese fotocopie), senza il permesso scritto dell'editore.

Stampa: CSC Grafica Srl
Via A. Meucci, 28 - 00012 Guidonia (Roma)

Finito di stampare nel mese di aprile 2018

FARMACI

AGGIORNAMENTO CONTINUO PER LA PRATICA CLINICA

Pubblicazione quadrimestrale - Volume 17 - n. 1 - gennaio-aprile 2018

Indice

La MRGE in Italia: risultati di una Survey multicentrica 3

Fabio Pace

**Le betalattamine orali: aspetti microbiologici e
farmacologici per un impiego razionale
nelle infezioni comunitarie** 13

*Stefania Stefani, Dafne Bongiorno, Maria Iris Cassetta,
Stefania Fallani, Andrea Novelli*

**Trattamento neoadiuvante con letrozolo in paziente
con carcinoma mammario in post-menopausa** 37

Mario Lo Mauro, Angela Di Palermo, Nicolò Borsellino

COMITATO SCIENTIFICO EDITORIALE

Prof. CLAUDIO ALLEGRA Primario Divisione Angiologia, Ospedale S. Giovanni Addolorata, Roma	Prof. ANTONIO DI BIAGIO Clinica Malattie Infettive Ospedale San Martino, Genova
Prof. ALFREDO CARLO ALTAMURA Direttore Cattedra di Psichiatria, Università di Milano	Prof. SILVANO ESPOSITO Dipartimento di Malattie Infettive, Seconda Università degli Studi di Napoli
Prof. ETTORE AMBROSIONI Direttore Divisione e Cattedra di Medicina Interna, Policlinico S. Orsola, Bologna	Prof. PIETRO FERRARA Dipartimento di Scienze Pediatriche, Università Cattolica del S. Cuore, Policlinico Universitario "A. Gemelli", Roma e Università Campus Bio-Medico, Roma
Dott. MATTEO BASSETTI Direttore Clinica Malattie Infettive, A.O.U. Santa Maria della Misericordia, Udine	Prof. FRANCO FRASCHINI Direttore Cattedra di Chemioterapia, Dipartimento di Tossicologia Medica, Università di Milano
Prof. VINCENZO BELLIA Titolare della Cattedra di Malattie dell'Apparato Respiratorio, Università di Palermo	Dott. MAURIZIO LUISETTI Clinica Malattie dell'Apparato Respiratorio, IRCCS, Policlinico San Matteo, Pavia
Prof. GABRIELE BIANCHI PORRO Direttore Cattedra di Gastroenterologia, Polo Universitario "L. Sacco", Milano	Dott. MARIO MALERBA Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università, Brescia
Prof. FEDERICO CACCIAPUOTI Cattedra di Medicina Interna, Facoltà di Medicina e Chirurgia, II Università, Napoli	Prof. MARIO MANCINI Direttore Dipartimento di Medicina Clinica Sperimentale, Università "Federico II", Napoli
Prof. FRANCO CAMANNI Direttore Cattedra di Endocrinologia, Università, Torino	Prof. DARIO OLIVIERI Direttore Istituto di Clinica delle Malattie dell'Apparato Respiratorio, Università di Parma
Prof. LUIGI CARRATÙ Direttore I Cattedra Malattie dell'Apparato Respiratorio, Università "Federico II", Napoli	Prof. PAOLO PUDDU Cattedra e Divisione di Reumatologia, Università di Padova
Dott. PIETRO CARRUS Libero Professionista, Roma	Prof. FRANCESCO SCAGLIONE Dipartimento di Biotecnologie Mediche e Medicina Traslazionale, Università degli Studi di Milano
Prof. ENZO CHIESARA Dipartimento di Farmacologia, Chemioterapia e Tossicologia Medica, Università di Milano	Prof. CESARE SIRTORI Direttore di Cattedra di Farmacologia Clinica, Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università di Milano.
Prof. ERCOLE CONCIA Unità Operativa di Malattie Infettive, Azienda Ospedaliera di Verona, Università degli Studi di Verona	Prof. EMILIO STERNIERI Professore Ordinario di Tossicologia, Università di Modena e Reggio Emilia
Prof. LUCIO CRINÒ Dipartimento Oncologia, Primario Unità Operativa di Oncologia, Ospedale Bellaria, Bologna	Prof. SILVANO TODESCO Cattedra e Divisione di Reumatologia, Università di Padova
Prof. CESARE DAL PALÙ Dipartimento di Medicina e Clinica Sperimentale, Università di Padova	Prof. DINO VAIRA Dipartimento di Medicina Clinica, Università di Bologna
Prof. DOMENICO DE GRANDIS Primario Divisione Neurologica, Ospedale Santa Maria della Misericordia, Rovigo	Prof. CLAUDIO VISCOLI Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Università di Genova

La MRGE in Italia: risultati di una Survey multicentrica

GERD in Italy: results of a multicenter Survey

Fabio Pace

Università di Milano e Ospedale "Bolognini" di Seriate (BG)

Abstract

GERD is a very common disease, with a significant impact on the quality of life and work of patients. This article highlights the preliminary results of a national and multicentric Survey conducted to monitor the real diffusion of GERD clinical problems in Italy and detect prescriptive habits and management strategies. The most common symptoms are retrosternal pain and burning, acid regurgitation, epigastric burning (pain) pharyngodynia or hoarseness; were also assessed, the impact on sleep and nutrition, the "presenteeism", the compliance towards hygienic-dietetic suggestions provided by the physicians, the type of pharmacological treatment taken previously or at the time of the current survey, the treatment typology "monotherapy vs. combination therapy" and drug dosage. Considering that GERD therapy is not entirely satisfactory not even with PPIs, new scenarios have been opened, with a growing interest towards "add-on therapies", realized with the use of alginates or so called "mucosal protectors", such as mixtures of alginic acid-hyaluronic acid or hyaluronic acid-chondroitin sulphate. The Survey provides us with epidemiological, clinical and management data of great national interest.

Epidemiologia, clinica e fisiopatologia della MRGE

La malattia da reflusso gastro-esofageo (MRGE) rappresenta la più frequente patologia del tratto gastroenterico superiore. Sino a pochi anni fa essa veniva di fatto sostanzialmente identificata con l'esofagite peptica; tale concetto è oggi da ritenere erroneo, poiché la MRGE presenta, invece, un ampio spettro clinico. La definizione proposta nel 2006 dal Working Team di Montreal è la

Riassunto

La MRGE è una patologia molto diffusa, con un notevole impatto sulla qualità di vita e sull'attività lavorativa dei pazienti. In questo articolo vengono evidenziati i risultati preliminari di una Survey nazionale e multicentrica condotta per monitorare la reale diffusione della problematica clinica della MRGE in Italia e rilevare abitudini prescrittive e strategie di management. I sintomi rilevati più frequentemente sono dolore e bruciore retrosternale, rigurgito acido, bruciore (dolore) epigastrico, faringodinia o raucedine; sono stati valutati anche l'impatto sul sonno e sull'alimentazione, il "presenteeismo", la compliance verso i suggerimenti igienico-dietetici forniti dai Medici e la tipologia di trattamento farmacologico assunta in precedenza o al momento della rilevazione attuale, la tipologia di trattamento "monoterapia vs terapia di associazione" e il dosaggio dei farmaci. Considerando che la terapia della MRGE non è del tutto soddisfacente, nemmeno con IPP, si sono aperti scenari nuovi, con un interesse crescente verso le "terapie add-on", realizzate con l'uso degli alginati oppure i cosiddetti "protettori di mucosa", come le miscele acido alginico-acido ialuronico o acido ialuronico-condroitin solfato. La Survey eMeRGE ci fornisce quindi dati epidemiologici, clinici e di management di grande interesse nazionale.

seguinte: "la MRGE è una condizione clinica che si sviluppa quando il reflusso di contenuto gastrico in esofago determina sintomi e/o complicanze fastidiose" (1).

La definizione di Montreal distingue le varie forme cliniche in 2 grandi gruppi (Tab. I): sindromi esofagee e sindromi extra-esofagee. Le prime sono ulteriormente classificate, poi, in sindromi con e senza danno mucosale, mentre le seconde in forme per cui la associazione con la MRGE è sufficientemente provata verso

forme in cui tale associazione è al momento solo ipotetica. Non è più utilizzata la suddivisione in forme tipiche e atipiche e le forme contrassegnate da dolore toracico simil-anginoso sono fatte rientrare tra le varie sindromi cliniche in cui è assente il danno mucosale. Quest'ultimo è in generale presente solo in una minoranza di casi, probabilmente inferiore al 30-35%; pertanto la manifestazione più prevalente di MRGE è costituita dalla NERD (Non Erosive Reflux Disease) (2). A sua volta, all'interno delle forme con danno mucosale, il quadro più frequente è costituito dall'esofagite non complicata, mentre solo una piccola parte dei pazienti presenta complicanze ulteriori, quali la stenosi, l'ulcera, la metaplasia colonnare (o "esofago di Barrett", dal nome del chirurgo inglese che lo descrisse per primo) o l'adenocarcinoma. Quest'ultima neoplasia, pur essendo ancora molto rara in assoluto, ha manifestato un cospicuo aumento di incidenza negli ultimi 15 anni, in conseguenza dell'aumentata prevalenza della MRGE.

Uno studio condotto sulla popolazione adulta di due comuni emiliani (Lojano e Monghidoro), riguardante circa 1.000 soggetti, mostra una prevalenza di pirosi isolata di circa il 13% e di pirosi dominante il quadro clinico di circa il 38%. Una lesione endoscopica è stata reperita soltanto in circa il 22% dei soggetti che avevano eseguito un'esofagoscopia. La prevalenza di esofagite, sintomatica o asintomatica, era di circa il 15% della popolazione sottoposta a indagine (3). Recenti revisioni sistematiche e meta-analisi hanno documentato un trend temporale di aumento della prevalenza (circa + 50% in 15 anni) sia della malattia che dei tassi di ospedalizzazione, in particolare nel mondo occidentale (4). La prevalenza della malattia, un tempo rara in Asia, è oggi in forte incremento anche in questo continente, a causa delle intervenute modificazioni alimentari. In generale vari elementi, sia epidemiologici che fisiopatologici, legano l'aumento epidemico globale di obesità (definito dalla OMS "globesity") all'epidemia della MRGE. Non sono disponibili dati di popolazione riguardanti l'epidemiologia delle forme atipiche o delle complicanze. Negli USA si stima che una percentuale compresa tra il 12% e il 36% dei pazienti con MRGE sia affetta da esofago di Barrett (5). Dati provenienti dai Centri Italiani di Endoscopia indicano una prevalenza molto inferiore. L'evoluzione in senso neoplastico della metaplasia colonnare è stimabile in una percentuale di circa lo 0,5% per anno (6); studi retrospettivi condotti in Svezia hanno indicato che tale evoluzione è favorita da una lunga durata di malattia e/o presenza di sintomi frequenti o severi e che è linearmente correlata con l'estensione della metaplasia (segmenti lunghi di Barrett, ossia superiori ai 6 cm, cancerizzano più frequentemente di segmenti brevi) (7). Per quanto riguarda la storia naturale dei pazienti con MRGE, esi-

stano dati convincenti che indicano una naturale evolutività delle forme tipiche "non erosive" verso quelle "erosive", pur in corso di terapia antisecretiva, stimabile in circa il 10-12% per anno. La progressione da NERD a forme erosive è rappresentata, per la maggior parte dei casi (80%), da esofagiti di lieve-moderata entità, corrispondenti ai gradi A-B della classificazione endoscopica di Los Angeles (8). La MRGE presenta una scarsa tendenza alla remissione spontanea di sintomi e lesioni e una elevata tendenza alla loro cronicizzazione, con una consistente necessità di terapia di mantenimento. Dati provenienti da numerosi trial clinici, condotti tanto nelle forme erosive che nella NERD, hanno mostrato una tendenza alla recidiva sintomatica in circa i 2/3 dei pazienti alla sospensione della terapia d'attacco (9).

Si è detto prima come lo spettro clinico della MRGE sia piuttosto ampio e costituito da presentazioni esofagee ed extra-esofagee (Tab. I) (1).

Per queste ultime si pongono due questioni essenziali:

1. quanto frequenti siano i vari segni e sintomi come l'asma, la laringite o la tosse cronica associati al RGE?
2. qual è la relazione di causa ed effetto?

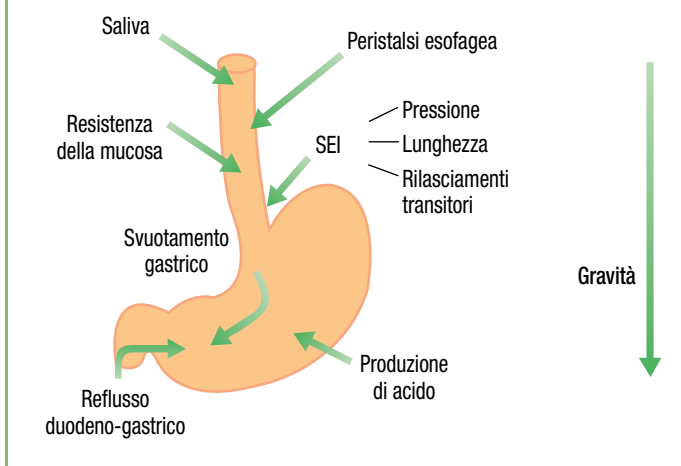
Riguardo al primo punto, uno studio (ProGERD), condotto su diverse migliaia di pazienti con sintomatologia tipica per MRGE e poi sottoposti a esofagoscopia, ha mostrato che la probabilità di presentare almeno un sintomo extraesofageo associato è molto elevata (circa un terzo dei casi), che essa è leggermente superiore in pazienti con esofagite, che asma e dolore toracico sono i sintomi extra-esofagei più frequenti e che i più rilevanti fattori di rischio per sintomi o manifestazioni "atipiche" sono la durata e la severità dei sintomi tipici di MRGE (8).

Riguardo al secondo punto, va premesso che la coincidenza di sintomi e reflusso non implica alcuna natura causale nella rela-

Tabella I. Spettro clinico della MRGE in accordo con la consensus di Montreal (da: Vakil N. 2006; mod.).

Sindrome esofagea		Sindrome extraesofagea	
Sindrome sintomatica	Sindrome con danno esofageo	Associazione stabilita	Associazione ipotizzata
<ul style="list-style-type: none"> • Sindrome tipica da reflusso • Sindrome da reflusso con dolore toracico 	<ul style="list-style-type: none"> • Esofagite • Stenosi • Es. Barrett • AdenoCa esofageo 	<ul style="list-style-type: none"> • Tosse da reflusso • Laringite da reflusso • Asma da reflusso • Erosione dentale 	<ul style="list-style-type: none"> • Faringite • Sinusite idiopatica • Fibrosi polmonare idiopatica • Otite media ricorrente da reflusso

Figura 1. Patogenesi della MRGE. Modello multifattoriale. Fattori difensivi vs fattori aggressive.



zione. Nonostante una letteratura molto vasta, la relazione di causa ed effetto tra MRGE e sintomi atipici, in particolare manifestazioni respiratorie e otorinolaringoiatriche (ORL), non è accertata se non in una minoranza di pazienti.

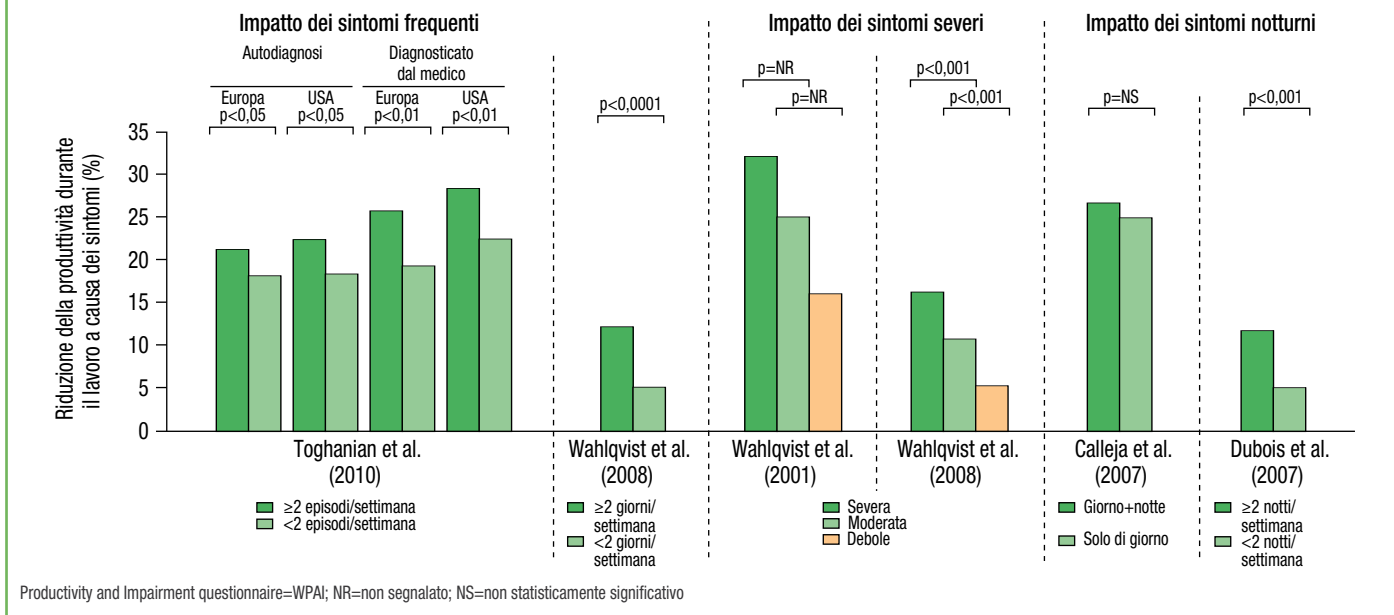
La MRGE ha una patogenesi multifattoriale, esemplificabile come uno squilibrio tra i normali fattori difensivi e quelli aggressivi (Fig. 1); tra i primi vanno ricordati l'effetto chimico della saliva, la

contiguità dello strato cellulare epiteliale ("tight junctions"), la capacità tampone intra- ed extracellulare degli ioni idrogeno refluiti, il turnover cellulare, la produzione di muco e bicarbonato, la attività peristaltica esofagea, la competenza dello sfintere esofageo inferiore (SEI) e il suo "accoppiamento" anatomico con la porzione crurale del diaframma (sfintere esterno) (Fig. 2) (10) e, infine, un adeguato svuotamento gastrico. Tra i secondi vanno innanzitutto considerati l'acidità del materiale gastrico refluito, il suo volume, l'attività della pepsina (che si inattiva a pH >4), la contemporanea presenza di componenti duodenali, come bile ed enzimi pancreatici, legati a un reflusso duodeno-gastro-esofageo.

Va sottolineato che la MRGE, pur appartenendo al gruppo di patologie acido-correlate, non è patogeneticamente legata a un'ipersecrezione acida gastrica; il fattore di maggiore importanza patogenetica è rappresentato dal rilasciamento transitorio, inappropriato (cioè non post-deglutitivo) dello SEI. Tale rilasciamento, il cui stimolo principale è dato dalla distensione del fondo gastrico, ha fisiologicamente la funzione di permettere il passaggio in senso orale di gas intragastrico ("venting") e così di evitare la sovradistensione dello stomaco; nel paziente con MRGE esso è più frequente che nel normale e si associa più frequentemente a episodi di reflusso acido di durata patologica (11).

L'importanza patogenetica dell'ernia jatale, tradizionalmente considerata assai rilevante ma poi trascurata negli anni tra il

Figura 2. Effetto della frequenza e della gravità del sintomo "reflusso" e dei sintomi del reflusso notturno sul "presenteismo" in studi che hanno riportato la percentuale di produttività ridotta durante il lavoro a causa di sintomi (da: Tack J. 2012; mod.).



1980 e 1990, è stata di recente rivalutata, anche grazie agli studi di manometria e di pH-impedenzometria esofagea; è stato dimostrato, infatti, che essa determina un disaccoppiamento spaziale dei 2 componenti dello SEI (quello interno, costituito da muscolo liscio e quello esterno, il pilastro diaframmatico, costituito da muscolo striato) riducendone la pressione effettiva. Inoltre la disponibilità di un "reservoir" di acido intratoracico potenzia il persistere di acido subito dopo un episodio di reflusso (cosiddetto re-reflusso) (12).

Gli episodi di reflusso, che si verificano durante la notte, sono maggiormente pericolosi e lesivi, sia perché avvengono quando la posizione corporea non consente l'effetto di clearing legato alla gravità per allontanare passivamente il reflusso, sia perché manca la stimolazione cosciente ("arousal") che attiva la deglutizione di saliva e la peristalsi dell'esofago.

I disturbi del sonno legati alla MRGE rappresentano una manifestazione clinica di recente riconoscimento, ma estremamente impattante, sulla qualità di vita dei pazienti.

Un ruolo importante è svolto dal cosiddetto "acid pocket", una piccola area gastrica prossima al cardias fortemente acida, che si crea nel periodo post-prandiale e che, probabilmente, è il principale fattore di reflusso acido in tale fase (13).

Per ciò che attiene alle nostre conoscenze in merito all'origine dei sintomi, in particolare la piroisi, è evidente che essi sono più facilmente giustificabili in presenza di un danno infiammatorio mucosale esofageo; in questa situazione il materiale chimico refluito, in particolare l'acido, raggiunge direttamente le terminazioni sensoriali sottomucose (chemocettori), che veicolano lo stimolo nocicettivo alle strutture nervose superiori.

In assenza di danno anatomico macroscopico (NERD) è stato evidenziato, in molti pazienti, un patologico allargamento microscopico delle giunzioni intercellulari tra le cellule epiteliali (14), e attraverso questo varco si suppone che possano infiltrarsi gli ioni idrogeno refluiti, stimolando i chemocettori esofagei. È stato inoltre recentemente dimostrato che, nel NERD, un fattore determinante nell'originare la nocicezione è l'estensione prossimale del reflusso (15). Nel caso di pazienti con sintomi, assenza di danno mucosale ed esposizione acida nella norma (pazienti con cosiddetta "pirosi funzionale"), è ipotizzata l'esistenza di iperalgesia viscerale (16), simile a quella descritta nella sindrome dell'intestino irritabile: in questi casi, anche un reflusso acido non patologico per durata può essere in grado di scatenare una sintomatologia rilevante. È interessante osservare che l'uso della pH-impedenzometria ha smentito il vecchio assunto secondo il quale la piroisi è sempre legata al reflusso acido ("no

acid, no heartburn"); vari studi hanno infatti documentato con chiarezza che la piroisi può essere indotta, oltre che dal reflusso acido, dal reflusso debolmente acido o anche non acido, dalla infusione di lipidi intraduodenali, dalla distensione luminale e infine anche da fattori extraluminari, di tipo psicologico, come l'ansia e la depressione (17).

Un concetto di grande importanza clinica è che la severità dei sintomi non è predittiva della presenza/gravità delle lesioni macroscopiche. Esiste, invece, una discreta correlazione tra l'entità dell'esposizione esofagea all'acido e la frequenza/durata dei sintomi (18). Vari studi, anche condotti su pazienti italiani, hanno dimostrato che la MRGE determina una compromissione della qualità di vita (19,20), probabilmente proporzionale alla severità dei sintomi (ma non all'entità delle lesioni mucosali, se presenti), con un impatto paragonabile a quello provocato da patologie croniche generalmente considerate più gravi, quali ad esempio asma bronchiale o diabete mellito (21). La valutazione della qualità di vita legata allo stato di salute può essere effettuata mediante questionari generici o specifici per la MRGE; i primi sono utili per confrontare patologie diverse, i secondi per valutare l'effetto di un trattamento tra prima e dopo l'inizio della terapia (22). I più frequentemente usati strumenti generici sono ad esempio SF-36 e PGWB, mentre tra gli strumenti specifici si può ricordare il QOLRAD (10,23) e il GIS (Gastroesophageal Reflux Symptom Impact Scale), che è anche uno strumento utile per la rilevazione, mediante questionario, dei vari sintomi indotti dalla MRGE (24). La MRGE impatta sia sull'assenteismo dal lavoro sia sul cosiddetto "presenteismo", ossia la riduzione di lavoro svolto o la ridotta performance lavorativa (Fig. 2).

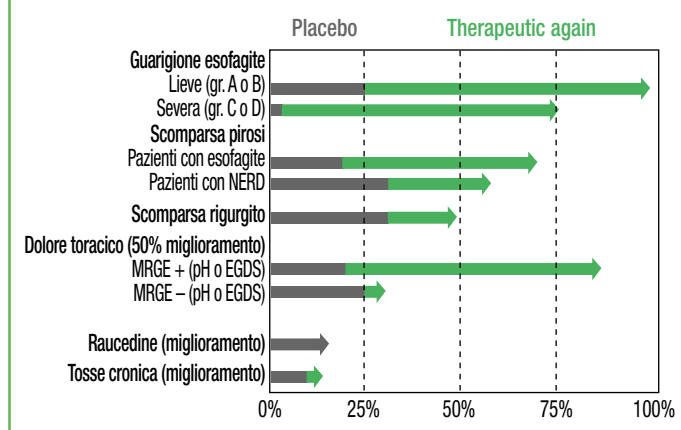
Elementi di terapia

La terapia della MRGE si pone principalmente due diversi obiettivi:

- attenuare o far regredire la sintomatologia causata dal reflusso con conseguente miglioramento della qualità di vita;
- ottenere la guarigione delle eventuali lesioni mucose riscontrate endoscopicamente, prevenendone la recidiva o le complicanze.

La terapia medica della MRGE consiste nella somministrazione degli inibitori di pompa protonica (IPP), che sono attualmente i farmaci di scelta per la maggior efficacia che hanno dimostrato su tutti gli aspetti della MRGE. Gli IPP sono in grado di alleviare i sintomi, di cicatrizzare le lesioni esofagiche nell'80-90% dei casi dopo 4-8 settimane di trattamento e di prevenire e ridurre le complicanze (stenosi, ulcere, esofago di Barrett). Tutti i farmaci appartenenti a questa classe hanno efficacia sostanzialmente simile. Il meccanismo d'azione degli IPP consiste nel legame covalente che instaurano con la pompa protonica della cellula parietale gastrica, bloc-

Figura 3. Efficacia degli IPP nelle varie possibili manifestazioni di MRGE (dati provenienti da trials clinici) (da: Kahrilas P. 2012; mod.).



candone irreversibilmente il funzionamento. Tuttavia, in media, circa il 10-15% dei pazienti adulti con esofagite erosiva non raggiunge la guarigione completa delle lesioni dopo 8 settimane di terapia. Come già detto, circa i due/terzi dei pazienti con esofagiti erosive e NERD recidivano entro 6 mesi dalla sospensione della terapia. Inoltre circa il 40% dei casi con NERD continua a lamentare sintomi da reflusso, nonostante la terapia antisecreta. Il trattamento delle manifestazioni extraesofagee della MRGE, anche con farmaci efficaci come gli IPP, si è peraltro dimostrato deludente dal punto di vista clinico, specie per la carenza di studi rigorosi che possano suggerire le modalità di gestione più adeguate per questi pazienti. Una sinopsi dell'effetto acuto degli IPP sullo spettro delle manifestazioni della MRGE (25) è presentato nella figura 3.

Un ruolo sempre più interessante, sia in terapia di supporto agli IPP che come monoterapia, è quello svolto dagli alginati e dai protettori di mucosa, che rappresentano una classe di farmaci e medical device di grande interesse (per una rassegna completa, vedi ref. 32).

La survey eMeERGE

La MRGE è, come detto, una patologia molto diffusa, che ha un notevole impatto sulla qualità di vita e sull'attività lavorativa dei pazienti. Proprio la valutazione di quest'ultimo aspetto è stato uno degli obiettivi principali di una Survey nazionale, multicentrica (56 Centri con una distribuzione completa sul territorio italiano hanno completato l'indagine) (Fig. 4), denominata progetto eMeERGE (eMerging from RGE), condotta per monitorare la reale diffusione della problematica clinica rappresentata dalla MRGE in Italia e rilevare abitudini prescrittive e strategie di management nella pratica.

Per la raccolta dei dati del paziente è stato impiegato un "Qua-

derno di attività". I pazienti hanno compilato, poi, un Diario per la valutazione dei sintomi del reflusso gastroesofageo al basale e al follow-up (1 mese). Qui di seguito vengono riportati esclusivamente i dati relativi all'osservazione basale. I dati relativi al follow-up, eventualmente, saranno oggetto di altro report.

I questionari di rilevazione dei sintomi e della compromissione della qualità di vita sono stati rispettivamente il GIS (24) e il RSI (Reflux Symptom Questionnaire), che è usato prevalentemente in ambito di reflusso con componente extra-esofagea (laringo-faringeo) (26). L'analisi *ad interim* che qui presentiamo riguarda i risultati delle Osservazioni provenienti da 56 dei 106 Centri che hanno aderito al progetto; la stima delle Osservazioni attese, al completamento della raccolta dati dai restanti 50 centri, è di 4.100 unità.

L'analisi che segue è condotta quindi su un totale di 2.082 pazienti, di cui sono stati poi utilizzati i dati relativi a 1.776, essendo i restanti 306 incompleti. Il campione di pazienti era composto per il 53,5% da donne, presentava un'età media di 49 anni (Fig. 5) e un peso medio pari a 71,2 kg. Il 47% del campione aveva già diagnosi nota di RGE al basale; intuitivamente, la percentuale di pazienti in cui la MRGE era già nota cresce al crescere dell'età (Fig. 6). I sintomi da RGE più frequentemente rilevati (con frequenza giornaliera o comunque elevata) sono rappresentati da: dolore retrosternale (35,3%), bruciore retrosternale (55,3%), il rigurgito acido (57%) il bruciore (dolore) epigastrico (58%); anche i sintomi potenzialmente riferibili al RLF sono risultati frequenti: il 40% del campione riferiva faringodinia o raucedine "ogni giorno/spesso" (Tab. II).

Figura 4. Distribuzione geografica dei Centri Partecipanti alla Survey.



Figura 5. Distribuzione della popolazione per decadi di età nella survey EMERGE.

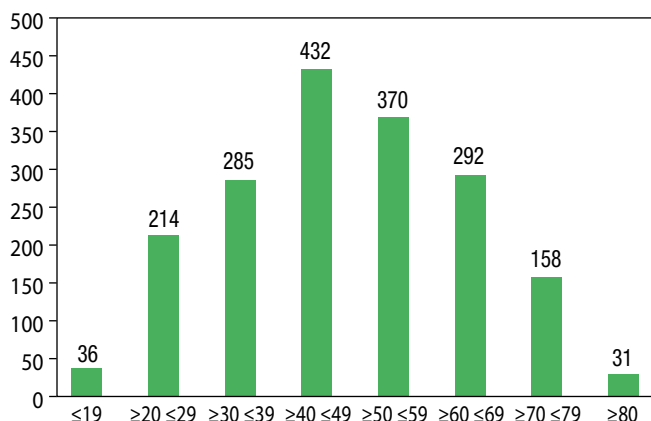


Figura 6. Distribuzione percentuale in base all'età tra sintomi di RGE già noti o meno. I numeri nelle colonne rappresentano i valori assoluti.

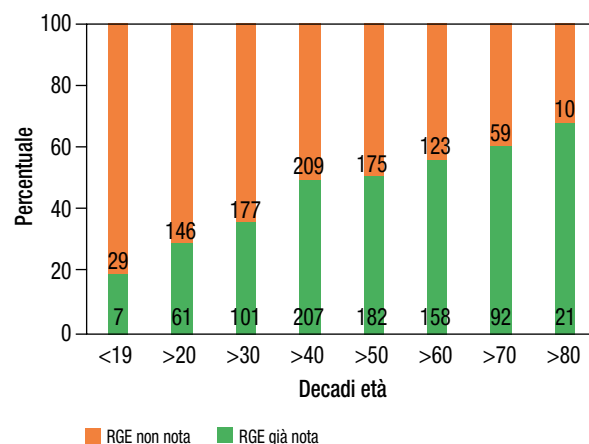


Tabella II. Sintomi nei pazienti della Survey rilevati mediante questionario GIS (il totale dei pazienti che hanno risposto al singolo quesito differisce da sintomo a sintomo, ed è pertanto riportato per ciascuna voce).

	Qualche volta/mai	Ogni giorno/spesso
Dolore retrosternale (N=1.829)	1.183 (64,7%)	646 (35,3%)
Brucciore retrosternale (N=1.835)	821 (44,7%)	1.014 (55,3%)
Rigurgito/sapore acido in bocca (N=1.824)	784 (43,0%)	1.040 (57,0%)
Dolore o bruciore epigastrico (N=1.828)	766 (42,0%)	1.062 (58,0%)
Faringodinia/raucedine (N=1.832)	1.101 (60,0%)	731 (40,0%)

Le manifestazioni sintomatiche del RGE avevano un impatto sul sonno con una frequenza pari a “ogni giorno/spesso” nel 31,5% dei pazienti intervistati e sull'alimentazione nel 31,6% di essi. Rilevante, anche se riguardante solo una minoranza dei pazienti, è il fenomeno del presentismo: il 14,2% dei pazienti riferiva un “ridotto rendimento lavorativo” frequente a causa del RGE.

Infine la Survey ha considerato la “compliance” verso i suggerimenti igienico-dietetici forniti ai pazienti dai loro Medici; relativamente alle “Norme Alimentari e alle Regole Comportamentali”, una considerevole percentuale (45%) dei pazienti in realtà mostra di non seguire le indicazioni ricevute, né dal punto di vista dell'assunzione di una dieta particolare (44,7%) né dal punto di vista delle norme comportamentali (43,5%).

Figura 7. Schema per l'autovalutazione dei sintomi mediante RSI.

Indice dei sintomi del reflusso: riportare il punteggio per ciascun sintomo utilizzando i punteggi: 1=nessun problema; 2=problema lieve; 3=problema medio; 4=problema moderato; 5=problema grave

	Inizio terapia
Disfonia	
Bisogno di raschiare la gola	
Eccesso di muco in gola	
Difficoltà nella deglutizione (solidi, liquidi)	
Tosse dopo i pasti o in posizione sdraiata	
Laringospasmo	
Tosse insistente, fastidiosa	
Sensazione di corpo estraneo	
Dolore al petto, rigurgito acido	
INDICE (somma dei punteggi)	

La rilevazione ha utilizzato, per la valutazione dei sintomi, anche l'autovalutazione che il paziente ha fatto mediante il RSI (26) (Fig. 7).

La Survey ha inteso fotografare la tipologia di trattamento farmacologico che i pazienti assumevano in precedenza (si è già detto che il 47% aveva infatti una pregressa diagnosi di MRGE) o al momento della rilevazione attuale. Questa ri-

Figura 8. Distribuzione dei trattamenti farmacologici (in atto o pregressi) e tipologia di quelli in corso.

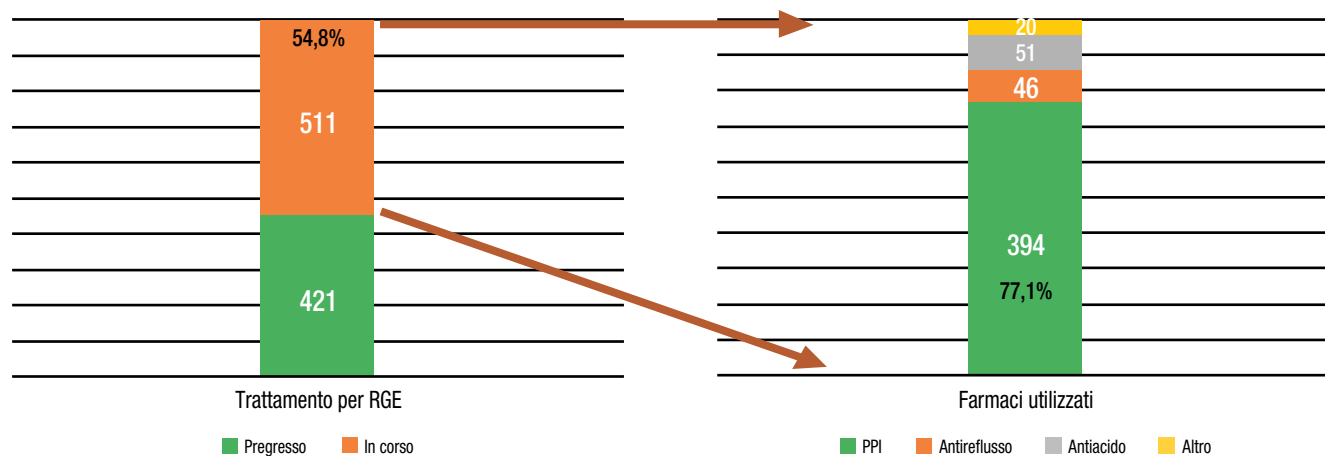
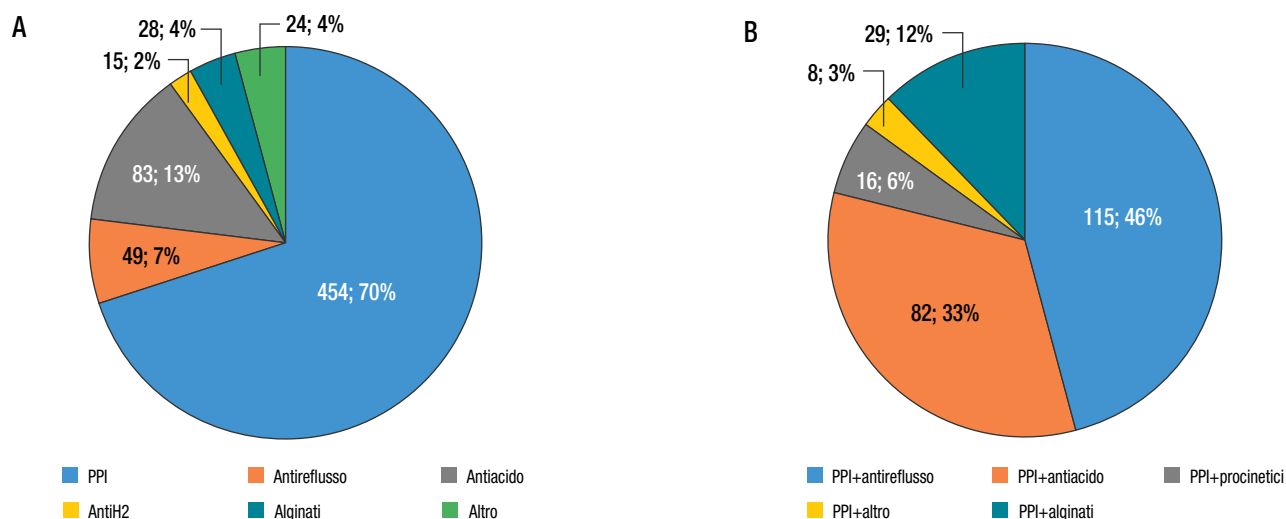


Figura 9. Tipologia di farmaci assunti in monoterapia (A) o in associazione con IPP (B).



levazione si limita a individuare pattern generali relativi all'uso di classi (ad esempio IPP o protettori di mucosa), ma non entra nel dettaglio delle singole molecole prescritte. In complesso, 974/1.779 pazienti (54,7%) avevano assunto o assumevano una terapia in atto al momento della rilevazione, mentre 805 pazienti non era mai stato sottoposto a terapia (Fig. 8). Un ulteriore punto è la tipologia "monoterapia vs terapia di associazione": dai dati della survey risulta che il 67,5% dei "trattamenti in corso" è costituito

da una monoterapia (che, in circa il 70% dei casi, è basata sulla terapia con IPP) (Fig. 9); le politerapie sono effettuate da un 32,5% dei pazienti e, in questo caso, sono costituite in quasi l'80% da un IPP in associazione ad altro farmaco). Ultimo punto è il dosaggio dei farmaci: lo studio ha indicato che, in circa un terzo dei casi, gli IPP sono assunti a dosaggi dimezzati, dosi solitamente preferite nella terapia di mantenimento, in fase di "step-down" rispetto al dosaggio iniziale.

Discussione

La MRGE è un problema clinico frequente, notevolmente impattante la qualità di vita, e la cui terapia, forse anche per l'etiologia multifattoriale, non è del tutto soddisfacente. Infatti, mentre il fenotipo di esofagite lieve risponde ottimamente sul piano sintomatico ed endoscopico al trattamento con farmaci antsecretivi potenti come gli IPP, la risposta è meno brillante e via via insoddisfacente man mano che si passa dall'esofagite al NERD, dalla piroisi al rigurgito (come sintomi dominanti), dalle manifestazioni esofagee a quelle extraesofagee (Fig. 3). Conseguentemente, e anche in parallelo alle crescenti segnalazioni di effetti indesiderati degli IPP (27), si sono aperti scenari nuovi per la terapia della MRGE, con un interesse crescente verso le terapie add-on, realizzate con:

- 1) l'uso di prodotti di uso consolidato, come gli alginati, di cui è stata recentemente però descritta un'azione muco-protettiva (28), quanto meno *ex-vivo*, nonché una capacità di neutralizzazione della tasca acida gastrica un fattore potenzialmente importante nel determinare sintomi in fase post-prandiale (29);
- 2) i cosiddetti "protettori di mucosa", come le miscele "acido alginate-acido ialuronico" (30) o "acido ialuronico-condroitin solfato" (31). Tali farmaci, come terapia add-on, vengono proposti nei pazienti (parzialmente) refrattari agli IPP e nei pazienti con mani-

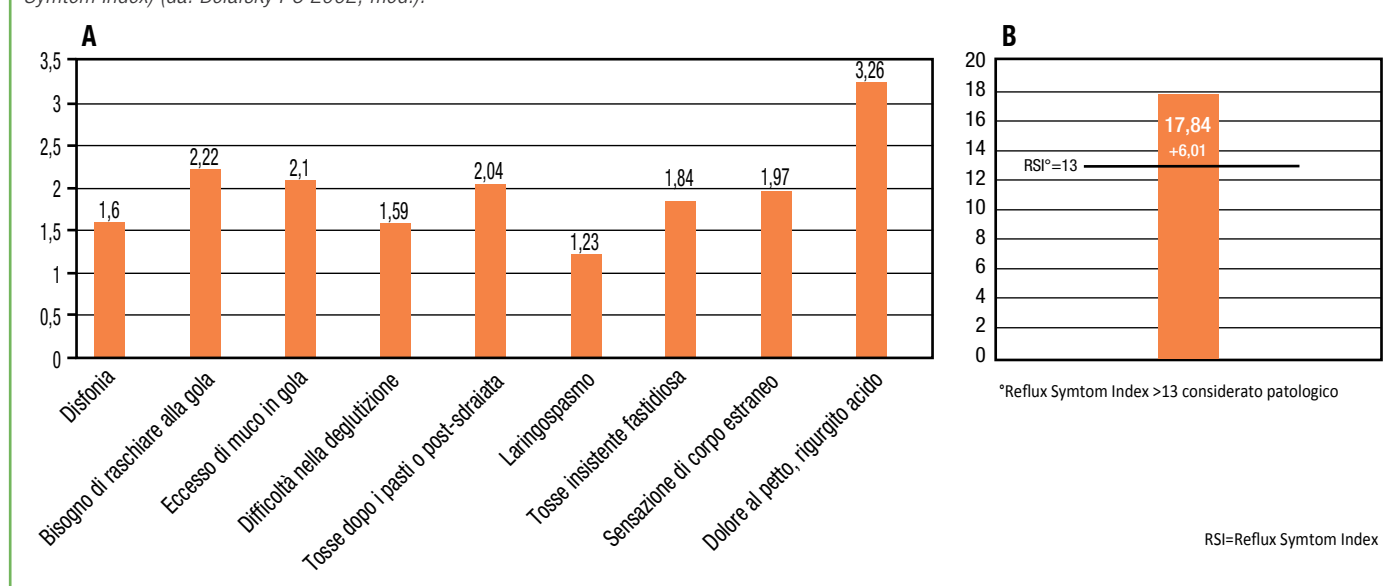
festazioni extra-esofagee (32), in particolare di tipo ORL (30).

La Survey qui descritta in modo preliminare (analisi interinale dei primi 2.082 pazienti con MRGE), ha confermato con dati Italiani una serie di evidenze:

- 1) la MRGE costituisce un problema clinico rilevante, con un ricco corteo sintomatologico, un notevole impatto sulla qualità di vita e sull'attività lavorativa;
- 2) i sintomi extra-esofagei sono frequenti e affiancano quelli specifici in una notevole proporzione di pazienti, come dimostrato da uno score patologico all'RSI nella nostra casistica (Fig. 10) (26);
- 3) la proporzione di pazienti che richiedono un trattamento (in particolare di mantenimento) è molto alta, considerando che oltre la metà di quelli con una pregressa diagnosi di MRGE è tutt'ora in terapia;
- 4) che gli IPP continuano a costituire il caposaldo della terapia farmacologica, da soli o in associazione;
- 5) infine che anche in Italia esiste un notevole spazio per la terapia add-on, come indicato dal fatto che un 32% circa dei nostri pazienti effettuava una politerapia e che nella maggioranza dei casi i prodotti utilizzati erano proprio gli alginati e i protettori di mucosa (Fig. 9).

In conclusione, e in attesa dei dati finali, la Survey eMeERGE ci fornisce dati epidemiologici, clinici e di management che appaiono di grande interesse nazionale.

Figura 10. A. Score medio al RSI dei vari sintomi (esofagei ed extra-esofagei) dei pazienti della Survey. **B.** Score medio cumulativo dei vari sintomi (RSI=Reflux Symptom Index) (da: Belafsky PC 2002; mod.).



Bibliografia

- Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R and The Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1900-1920.
- Martinez SD, Malagon IB, HS Garewal HS et al. Non-erosive reflux disease (NERD) — acid reflux and symptom patterns. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;7:537-545.
- Zagari RM, Fuccio L, Wallander MA et al. Gastro-oesophageal reflux symptoms, oesophagitis and Barrett's oesophagus in the general population: the Loiano-Monghidoro study. *Gut* 2008;57:1354-1359.
- El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC et al. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2014;63:871-880.
- Conio M, Cameron AJ, Romero Y et al. Secular trends in the epidemiology and outcome of Barrett's oesophagus in Olmsted County, Minnesota. *Gut* 2001;48:304-309.
- Bhat S, Coleman HG, Yousef F et al. Risk of malignant progression in Barrett's esophagus patients: results from a large population-based study. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1049-1057.
- Falk GW. Barrett's oesophagus: frequency and prediction of dysplasia and cancer. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2015;29:125e138.
- Malfertheiner P, Nocon M, Vieth M et al. Evolution of gastro-oesophageal reflux disease over 5 years under routine medical care—the ProGERD study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:154-164.
- Carlsson R, Dent J, Watts R et al. Gastro-oesophageal reflux disease in primary care: an international study of different treatment strategies with omeprazole. International GORD Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10:119-124.
- Tack J, Becher A, Mulligan C et al. Systematic review: the burden of disruptive gastroesophageal reflux disease on health-related quality of life. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:1257-1266.
- Mittal RK, Holloway RH, Penagini R, Blackshaw LA, Dent J. Transient lower esophageal sphincter relaxation. *Gastroenterology* 1995;109:601-610.
- Jones MP, Sloan SS, Rabine JC, Ebert CC, Huang CF, Kahrilas PJ. Hiatal hernia size is the dominant determinant of esophagitis presence and severity in gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1711-1717.
- Beaumont H, Bennink RJ, de Jong J et al. The position of the acid pocket as a major risk factor for acidic reflux in healthy subjects and patients with GERD. *Gut* 2010;59:441-451.
- Tobey NA, Carson JL, Alkiek RA, Orlando RC. Dilated intercellular spaces: a morphological feature of acid reflux-damaged human esophageal epithelium. *Gastroenterology* 1996;111:1200-1205.
- Cicala M, Emerenziani S, Caviglia R et al. Intra-oesophageal distribution and perception of acid reflux in patients with non-erosive gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:605-613.
- Rodriguez-Stanley S, Robinson M, Earnest DL et al. Esophageal hypersensitivity may be a major cause of heartburn. *Am J Gastroenterol* 1999;94:628-631.
- Fass R, Fennerty B, Vakil N. Non-erosive reflux disease current concepts and dilemmas. *Am J Gastroenterol* 2001;96:303-314.
- Boeckxstaens G, El-Serag HB, Smout AJPM et al. Symptomatic reflux disease: the present, the past and the future. *Gut* 2014;63:1185-1193.
- Pacini F, Calabrese C, Cipolleta L et al. Burden of illness in Italian patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Curr Med Res Opinion* 2005;21: 495-502.
- El-Dika S, Guyatt GH, Armstrong D et al. The impact of illness in patients with moderate to severe gastroesophageal reflux disease. *BMC Gastroenterol* 2005;5:23-31.
- Stewart AL, Greenfield S, Hays RD et al. Functional status and well-being if patients with chronic conditions: results from the Medical Outcomes Study. *J Am Med Assoc* 1989;262:907-913.
- Eloubeidi NA, Provenzale D. Health-related quality of life and severity of symptoms in patients with Barrett's esophagus and gastroesophageal reflux disease without Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2000;95: 1881-1887.
- Chassany O, Holtmann G, Malagelada J et al. Systematic review: health-related quality of life (HRQOL) questionnaires in gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:1053-1070.
- Jones R, Coyne K, Wiklund I. The Gastro-oesophageal Reflux Disease Impact Scale: a patient management tool for primary care. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:1451-1459.
- Kahrilas P, Boeckxstaens G. Failure of reflux inhibitors in clinical trials: bad drugs or wrong patients? *Gut* 2012;61:1501-1509.
- Belafsky PC, Postma GM, Koufman JA. Validity and reliability of the reflux symptom Index (RSI). *J Voice* 2002;16:274-277.
- Freedberg DE, Kim LS, Yang Y. The risks and benefits of long-term use of proton pump inhibitors: expert review and best practice advice from the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* 2017;152:706-715.
- Woodland P, Batista-Lima F, Lee C et al. Topical protection of human esophageal mucosal integrity. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2015; 308:G975-G980.
- Kahrilas PJ, McColl K, Fox M et al. The acid pocket: a target for treatment in reflux disease? *Am J Gastroenterol* 2013;108:1058-1064.

30. Aragona ES, Mereghetti G, Bianchetti M et al. The regenerative medicine in the treatment of Gastro Esophageal Reflux and Laryngo Throat. From Research to Cure. *J Biol Regul Homeost Agents* 2017;31(2 Suppl. 2): 207-212.
31. Savarino V, Pace F, Scarpignato C; Esoxx Study Group. Randomised clinical trial: mucosal protection combined with acid suppression in the treatment of non-erosive reflux disease - efficacy of Esoxx, a hyaluronic acid-chondroitin sulphate based bioadhesive formulation. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:631-642.
32. Savarino E, Zentilin P, Marabotto E et al. Drugs for improving esophageal mucosa defense: where are we now and where are we going? *Ann Gastroenterol* 2017;30:585-591.

EMERGE STUDY GROUP

Arrigoni A., Artuso D., Astegiano M., Azzinnari C., Battaglia E., Belcari C., Bendia E., Benedicenti P., Bianchetti M., Brandimarte G., Buoncompagni I., Cabras M., Camilleri S., Capece G., Caronna S., Cassieri C., Castaldo F., Catalano T., Citarella C., D'Amore F., D'Alia G., D'Arpa F., Dattola A., De Bortoli N., De Medici A., Di Marzo S., Di Mitri R., Di Napoli A., D'Onofrio V., Dughera L., Elisei W., Errico G., Familiari L., Familiari P., Frasca R., Frunzio A., Gatti M., Genova S., Grosso S., Gullotta R., Iannuzziello D.R., Indennitate G., Leonardi G., Luigiano C., Macchiarella B., Maisto T., Mancino M.G., Mancino A., Manes G., Marin R., Mastinu G.R., Merlo A., Moi A., Montalbano L.M., Monterosso N., Morabito Loprete A., Morlando L., Nicita R., Ogliari C., Pace F., Paiano P.N., Paliani G., Palieri A.P., Pardocchi D., Pati A., Pedretti G., Peralta S., Pisani A., Plomaritis P., Privitera A.C., Pumpo R., Quattraro F., Raimondo D., Rivellini G., Rizzo G.L., Romano M., Salerno R., Savarino E., Scarpulla G., Sinagra E., Soncini M., Tammaro G., Trovato C., Vassallo R., Vinti M., Virgilio C.M.P.

Le betalattamine orali: aspetti microbiologici e farmacologici per un impiego razionale nelle infezioni comunitarie

Oral beta-lactamine: microbiological and pharmacological aspects for a rational use in community infections

Stefania Stefani¹, Dafne Bongiorno¹, Maria Iris Cassetta², Stefania Fallani², Andrea Novelli²

¹Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologiche, Università degli Studi di Catania

²Dipartimento di Scienze della Salute, Sezione di Farmacologia Clinica e Oncologia, Università degli Studi di Firenze

Abstract

This article describes the problems related to antimicrobial chemotherapy and the constant increase in bacterial chemotherapeutics and the consequent need to look for new antibacterial molecules able to contain this phenomenon. Betalactamines (penicillins and cephalosporins) are the class of drugs with the highest therapeutic index that can be used in most bacterial etiology infections. The association between amoxicillin and clavulanic acid plays an important role in the field of betalactamines, with the possibility of use in many infections, both of the adult patient and in pediatrics, in the treatment of high and low respiratory infections, otorhinolaryngology, odontostomatology, skin and soft tissues, urinary and in obstetrical-gynecological and abdominal surgical chemoprophylaxis. Among oral betalactamines, cephalosporins of II and III generation are considered first choice drugs, together with semi-synthetic penicillins, alone or associated with beta-lactamase inhibitors, in particular in the treatment of respiratory infections with particular reference to the pediatric population.

Riassunto

In questo articolo vengono illustrate le problematiche relative alla chemioterapia antimicrobica e all'incremento costante della chemioresistenza batterica e alla conseguente necessità di cercare nuove molecole antibatteriche in grado di contenere questo fenomeno. Le betalattamine (penicilline e cefalosporine) costituiscono la classe di farmaci a più elevato indice terapeutico utilizzabile nella maggior parte delle infezioni a etiologia batterica. L'associazione tra amoxicillina e acido clavulanico riveste un ruolo importante nell'ambito delle betalattamine, con la possibilità di impiego in numerose infezioni, sia del paziente adulto che in pediatria, nel trattamento di infezioni respiratorie alte e basse, otorinolaringoiatriche, odontostomatologiche, della cute e tessuti molli, urinarie e in chemioprophylassi chirurgica ostetrico-ginecologica e addominale. Tra le betalattamine orali, le cefalosporine di II e III generazione sono considerate farmaci di prima scelta, insieme alle penicilline semisintetiche, da sole o associate a inibitori delle betalattamasi, in particolare nel trattamento delle infezioni respiratorie con particolare riferimento alla popolazione pediatrica.

Introduzione

La chemioterapia antimicrobica sta attraversando, da tempo, un periodo di revisione critica delle regole, sia per la scelta dei farmaci antimicrobici che per la loro posologia ottimale nel controllo delle malattie infettive, con l'obiettivo di potenziare l'efficacia del trattamento e di ridurre il rischio della selezione di microrganismi patogeni polichemiesistenti.

Si tratta di un aspetto importante, legato fondamentalmente da una parte all'incremento costante, anche nelle infezioni di comunità, della chemioresistenza batterica e dall'altro dalla ormai cronica mancanza di nuove molecole antibatteriche capaci di contenere, se non eliminare, questo crescente pericolo che fa ipotizzare, da parte di alcuni autori, addirittura un possibile ritorno

all'era pre-antibiotica, o meglio un'evoluzione verso una fase post-antibiotica (1,2). Non dobbiamo comunque dimenticare che, ad oggi, il criterio più importante per una scelta razionale di un chemioterapico antimicrobico rimane ancora la definizione delle caratteristiche farmacodinamiche e cioè dello spettro di attività antimicrobica, del tipo di batteriocidia e della potenza antibatterica, che possono essere riassunti nella concentrazione minima inibente (MIC) e battericida (MBC) e nella eventuale presenza di un effetto post-antibiotico (PAE) (3-5).

D'altra parte, da un punto di vista farmacologico, uno degli obiettivi principali è rappresentato dal raggiungimento, nella sede di infezione, di concentrazioni di antibiotico superiori alle MIC per la specie patogena in causa. Si tratta del secondo criterio di

sceita, ovvero quello farmacocinetico, che studia appunto il destino dell'antibiotico nel nostro organismo, valutandone l'assorbimento, la distribuzione tissutale, l'eventuale biotrasformazione e l'eliminazione e che è fondamentale al fine di ottenere l'eradicazione del patogeno. Dobbiamo, infatti, avere ben presente che le concentrazioni di antibiotico a livello della sede di infezione influenzano l'intensità e la durata dell'effetto e insieme al principale parametro farmacodinamico, costituito dalla MIC, contribuiscono alla definizione della potenziale efficacia clinica, ottenuta valutando il rapporto tra i livelli di farmaco ottenibili alle posologie consigliate e il valore delle MIC nei confronti delle specie patogene sensibili (6).

In questa rassegna della letteratura saranno trattati i principali aspetti microbiologici e farmacologici delle betalattamine orali, che rappresentano ancora oggi, grazie anche alla elevata tollerabilità, gli antibiotici più usati per le infezioni acquisite in comunità sia nell'adulto che, soprattutto, in pediatria (7,8).

Generalità delle betalattamine (penicilline e cefalosporine)

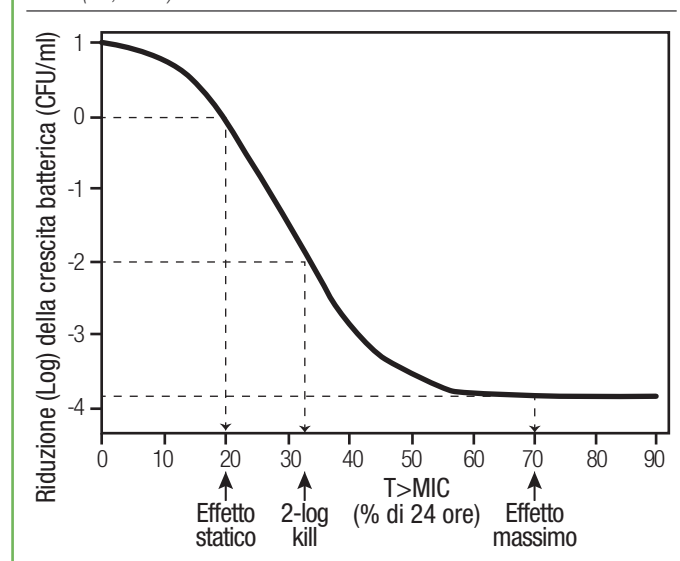
Le betalattamine rappresentano oltre la metà degli antibiotici a disposizione e costituiscono la classe di farmaci a più elevato indice terapeutico utilizzabile nei confronti della maggior parte delle infezioni a etiologia batterica. Si tratta, nel complesso, di oltre un centinaio di molecole, caratterizzate da una comune struttura chimica, fondamentale per l'attività biologica (anello azetidionico betalattamico), in grado di acilare selettivamente alcune proteine specifiche di membrana (PBP o Penicillin Binding Proteins) deputate alla regolazione della sintesi della parete batterica. Le betalattamine sono molecole idrosolubili, con un volume di distribuzione confinato all'acqua corporea extracellulare, possono essere variamente legate alle proteine plasmatiche, non vanno incontro a fenomeni di deposito tissutale e sono generalmente poco biotrasformate (8-17). La ricerca chimica si è impegnata, sin dagli anni '60, non soltanto a creare nuovi analoghi dotati di migliori prerogative antimicrobiche, come ad esempio un allargamento dello spettro di azione (ampicillina rispetto alla benzilpenicillina), ma anche per modificare opportunamente tali molecole al fine di migliorarne gli attributi farmacocinetici. Uno dei principali obiettivi perseguiti è rappresentato dal raggiungimento di una sufficiente resistenza all'idrolisi in ambiente acido, unitamente a un elevato grado di assorbimento esterno, in modo da permettere la somministrazione orale. In alcuni casi le particolari caratteristiche fisico-chimiche, eventualmente anche in associazione a meccanismi di trasporto attivo, permettono un impiego diretto

della via orale e, a titolo di esempio, possiamo ricordare l'amoxicillina e l'acido clavulanico tra i derivati penamici tipici e atipici e la cefalexina, il cefacloro e il ceftibuten tra le molecole cefemiche rispettivamente di prima, seconda e terza generazione (18). Da tempo tendiamo a suddividere i chemioterapici antimicrobici in funzione della loro attività tempo- o concentrazione-dipendente. Gli antibiotici attivi sulla parete batterica, come le betalattamine, hanno un'efficacia essenzialmente tempo-dipendente e necessitano pertanto di mantenere, per un tempo relativamente lungo, livelli in sede di infezione superiori alla MIC per l'agente etiologico.

Tabella 1. Chemioterapici antimicrobici: parametri dinamico-cinetici (PK/PD) predittivi dell'efficacia terapeutica (19, mod.).

Correlazione parametro-efficacia	C _{max} /MIC	AUC/MIC	T>MIC
Esempi	Aminoglicosidi Fluorochinoloni Fosfomicina	Fluorochinoloni Glicopeptidi Macrolidi semisintetici	Penicilline Cefalosporine Carbapenemi Macrolidi naturali TMP/SMX Tetracicline
Attività farmacodinamica	Concentrazione-dipendente		Tempo-dipendente
Obiettivo terapeutico	Massimizzazione l'esposizione		Ottimizzare la durata della esposizione

Figura 1. Betalattamine: correlazione tra la durata del tempo (%) nell'intervallo fra le dosi con concentrazioni >MIC (T>MIC) e l'eradicazione batterica (23, mod.).



In questo caso l'incremento delle concentrazioni oltre il livello efficace, riconducibile a valori di almeno 4 volte la MIC, non determina una maggiore rapidità dell'effetto battericida che è legato, in linea generale, al tempo di contatto (Tab. I) (19).

Di conseguenza, per queste molecole, un corretto regime posologico deve prolungare al massimo il tempo di esposizione batterica all'antibiotico, con mantenimento dei livelli sierici sopra le MIC ($T > MIC$) almeno per un periodo di tempo pari al 40-70% dell'intervallo posologico (Fig. 1) (4,6,8,9,20-23).

L'associazione preconstituita tra amoxicillina e acido clavulanico: introduzione e aspetti farmacodinamici

L'associazione preconstituita, a dose fissa, tra amoxicillina e acido clavulanico riveste un ruolo importante nell'ambito delle betalattamine in funzione della possibilità di impiego in numerose infezioni, sia del paziente adulto che in pediatria. Si tratta di una associazione tra una alfa-aminopenicillina betalattamasi-labile (amoxicillina), dotata di un ampio spettro di azione comprendente specie aerobiche sia Gram-positive che Gram-negative e anaerobiche e un potente inibitore progressivo e irreversibile delle betalattamasi (acido clavulanico), caratterizzato da una debole attività antimicrobica intrinseca (sono sensibili soltanto ceppi di *Neisseria gonorrhoeae* e *Legionella pneumophila*) (24-28).

Questa associazione è stata introdotta nella pratica clinica, per la prima volta nel Regno Unito nel 1981 e, successivamente, nel 1984, negli Stati Uniti. A tutt'oggi rimane la sola co-betalattamina per uso orale, aspetto questo che la rende adatta alla somministrazione ambulatoriale, sia nel paziente adulto, sia in quello pediatrico. La presenza di clavulanato rende l'amoxicillina una molecola di rinnovato impatto nel trattamento delle infezioni acquisite in comunità (28,29). L'acido clavulanico, un inibitore suicida delle beta-lattamasi sia intracellulari che extracellulari, è in grado di inibire le betalattamasi prodotte sia dalle specie Gram-positivo (soprattutto stafilococchi ed *Enterococcus faecalis*) che Gram-negative (riferendoci prevalentemente agli enzimi a localizzazione plasmidica, incluse le TEM) prodotte da enterobatteri, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Moraxella catarrhalis*. L'inibitore è attivo, inoltre, verso le betalattamasi cromosomiche prodotte da *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris* e *Bacteroides fragilis*. La molecola risulta, invece, inattiva nei confronti di enzimi a localizzazione cromosomica, ma inducibili (in grado di idrolizzare anche le cefalosporine di III generazione): alcuni esempi sono gli enzimi cromosomiali di *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. e *Pseudomonas* spp. (26-28).

L'acido clavulanico si è dimostrato in grado di proteggere efficacemente l'amoxicillina e altre betalattamine substrato dalla idrolisi betalattamasi: studi recenti confermano che, nel complesso, dopo quasi 40 anni di uso clinico dell'associazione preconstituita, a fronte di un incremento significativo dell'incidenza di patogeni betalattamasi-produttori resistenti alle aminopenicilline, essa mantiene sostanzialmente la sua efficacia terapeutica senza modificazioni significative delle percentuali di sensibilità batterica (26,30). Nei trial clinici la combinazione amoxicillina/acido clavulanico ha mostrato, fin da subito, superiorità batteriologica rispetto ad amoxicillina da sola, mostrando la sua efficacia se confrontata a molecole quali le cefalosporine orali, cotrimossazolo e doxiciclina nel trattamento di numerose infezioni comunitarie, nelle popolazioni adulte e pediatriche, quali quelle del tratto urinario, alte e basse vie respiratorie, infezioni otorinolaringoiatriche e quelle di cute e tessuti molli. Amoxicillina/acido clavulanico ha anche mostrato la sua efficacia nel trattamento delle gonorree non complicate, nelle infezioni ginecologiche ed è inoltre indicata in alcune particolari condizioni anche nella profilassi delle infezioni chirurgiche e nella profilassi antimicrobica degli interventi odontostomatologici (27,31-40). Si può dire quindi che, nonostante l'ambiente microbico abbia ristretto l'uso di amoxicillina per via della produzione di betalattamasi, la combinazione con acido clavulanico ha chiaramente esteso l'utilità clinica della molecola, riportandola a essere un antibiotico di prima scelta per molte infezioni. Nella formulazione a dose fissa, per uso parenterale o orale, il rapporto fra amoxicillina e acido clavulanico varia da 4:1 a 7:1; queste proporzioni garantiscono, *in vitro*, un'ottimale inibizione delle betalattamasi sensibili all'acido clavulanico e quindi l'efficacia dell'amoxicillina nei confronti delle specie comprese nello spettro di attività antimicrobica (24-26,30,41).

L'associazione in rapporto 7:1 è da molti anni usata nel nostro Paese per la terapia orale nel paziente adulto alla posologia di 1 g (875 mg di amoxicillina e 125 mg di clavulanato) ogni 12 ore. Questo rapporto si è rivelato quindi, negli anni, altrettanto efficace rispetto all'originario rapporto 4:1 e decisamente meglio tollerato. Pertanto, anche nel paziente pediatrico, viene ormai utilizzata, da tempo, la preparazione in soluzione in rapporto 7:1 (80 mg di amoxicillina e 11,4 mg di clavulanato/ml) con posologia ogni 12 ore, con il duplice scopo di migliorare i parametri farmacodinamici e l'accettabilità del trattamento, intesa sia in termini di palatabilità che di tollerabilità gastrointestinale (26,42-47). Del resto, la protezione dell'amoxicillina dall'inattivazione enzimatica è operata dal clavulanato a concentrazioni relativamente basse, che sono raggiunte e mantenute per lungo tempo

nella sede di infezione anche dopo somministrazione di dosi modeste dell'inibitore, come nel caso del rapporto 7:1, assicurando così la completa inibizione delle betalattamasi sensibili (24,41). Inoltre, sulla base dei risultati ottenuti in diversi studi *in vitro* con specie produttrici di betalattamasi, è stato dimostrato che, incrementando la quantità di aminopenicillina in presenza di una concentrazione fissa del derivato clavamico e modificando così progressivamente il rapporto da 4:1 a 7:1, si ottiene un prolungamento significativo della inibizione della crescita batterica per un periodo di tempo compreso fra le 4 e le 16 ore, con una conseguente maggiore efficacia antimicrobica (43,44). Tale fenomeno può essere in parte ricondotto al cosiddetto effetto post-inibitorio delle betalattamasi (PLIE), legato al fatto che, nelle associazioni fra una betalattamina ad ampio spettro, betalattamasi labile e un inibitore suicida delle betalattamasi, la presenza della sola componente betalattamasi-labile, anche dopo la rimozione dell'inibitore, è comunque in grado di inibire la crescita dei ceppi betalattamasi-produttori (48). Si tratta di un effetto riconducibile agli attributi farmacodinamici più o meno evidenti *in vitro* e *in vivo* dei vari chemioterapici antimicrobici e legato anche all'effetto post-antibiotico (PAE), termine coniato da McDonald, Craig e Kunin nel 1977, che indica la persistenza dell'inibizione della crescita batterica, anche quando l'antibiotico ha cessato di essere presente nel mezzo colturale, nel sangue o nei tessuti (5,21). Tali effetti rappresentano un aspetto importante nella determinazione delle caratteristiche farmacologiche delle varie molecole, e in particolare il PLIE può risultare interessante dal punto di vista clinico, specialmente per quelle associazioni pre-costituite come amoxicillina e acido clavulanico, nelle quali l'aminopenicillina è di solito presente in quantità molto superiori rispetto all'inibitore (come ad esempio nella formulazione in rapporto 7:1), creandosi così la possibilità che, con il passare del tempo dalla somministrazione, le concentrazioni di clavulanato possano anche scendere al di sotto dei livelli minimi per l'inibizione enzimatica diretta.

L'associazione fra amoxicillina e clavulanato possiede un elevato PAE e PLIE nei confronti di *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis*: il primo varia da 1,54 ore a oltre 2,87 ore e il secondo da 3,23 ore a 4,9 ore. Per queste specie batteriche l'effetto post-inibitorio (PLIE) è risultato correlato alla quantità di enzima prodotto e ha dimostrato una durata più lunga rispetto al PAE (48).

Anche le differenti modalità quali-quantitative di inibizione delle PBP, da parte delle diverse molecole betalattamiche, possono risultare importanti ai fini del successo microbiologico. A tale

proposito ricordiamo che l'amoxicillina inibisce almeno due differenti PBP (PBP1a e 2 nell'*Escherichia coli*) e per questo motivo finisce per non subire il cosiddetto "effetto inoculo" e cioè un incremento evidente nei valori delle MIC in presenza di un'alta carica batterica, come avviene ad esempio con la piperacillina che in pratica inibisce soltanto la PBP3 (49-53).

Aspetti microbiologici

La presenza dell'acido clavulanico amplia lo spettro di azione dell'amoxicillina a ceppi sia aerobi che anaerobi, Gram-positivi e Gram-negativi comunemente resistenti per produzione di betalattamasi: tra questi *Staphylococcus aureus* (ovviamente non i ceppi meticillino-resistenti), *Haemophilus* spp., *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Escherichia coli*, *Proteus* spp., *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter diversus*, *Salmonella* e *Shigella* spp., *Campylobacter jejuni*, *Bacteroides* spp., e *Mycobacterium* spp. (26-28).

Dati recenti, pubblicati negli ultimi 5-7 anni, mostrano come l'attività di amoxicillina/acido clavulanico sia ancora elevata nei confronti dei principali patogeni Gram-positivi e Gram-negativi (Tabb. II,III) (8,36,37,54-57). In particolare amoxicillina/acido clavulanico mostra la sua piena attività nei confronti di *Streptococcus pneumoniae* sensibile e con attività intermedia alla penicillina e verso *Streptococcus pyogenes*. Percentuali di resistenza appaiono nei ceppi penicillino-resistenti di *Streptococcus pneumoniae* e meticillino-resistenti di *Staphylococcus aureus*, che non rientrano comunque nello spettro di azione della molecola (36,38,54,55).

Per quanto riguarda i patogeni Gram-negativi, amoxicillina/acido clavulanico mantiene la sua potenza verso *Haemophilus influenzae* (sia betalattamasi positivi - Bla+ - che negativi - Bla-). Sono state identificate percentuali di resistenza intorno al 10% nei ceppi Bla- ampicillino resistenti, che, pur rappresentando una

Tabella II. Valori di MIC_{50/90} relativi ad amoxicillina/ac. clavulanico per i principali microrganismi Gram-positivi inclusi nello spettro d'azione.

Specie	Range (mg/l)	MIC ₅₀ /MIC ₉₀	Resistenza (%)	Bibliografia
<i>S. pneumoniae</i> pen S	-	0,03 ⁵⁴ /0,12 ⁵⁴	0 ⁵⁴	54. Tempera 2010
<i>S. pneumoniae</i> pen I	-	0,5 ⁵⁴ /1 ⁵⁴	0 ⁵⁴	54. Tempera 2010
<i>S. pneumoniae</i> pen R	-	4 ⁵⁴ /8 ⁵⁴	40 ⁵⁴	54. Tempera 2010
<i>S. aureus</i>	0,125-16 ⁵⁵	0,25 ⁵⁴ -1 ⁵⁵ -≤2 ³⁷ /1 ⁵⁴ -4 ⁵⁵ ->16 ³⁶	0 ⁵⁴ -11 ³⁶	54. Tempera 2010; 55. Watanabe 2017; 36. Rennie 2003; 37. Rossignol 2017
<i>S. pyogenes</i>	≤0,06 ⁵⁵	≤0,06 ⁵⁵ /≤0,06 ⁵⁵⁻³⁸	ND ⁵⁵	55. Watanabe 2017 38. Sader 2007

Tabella III. Valori di MIC_{50/90} relativi ad amoxicillina/ac. clavulanico per i principali microrganismi Gram-negativi inclusi nello spettro d'azione.

Specie	Range (mg/l)	MIC ₅₀ /MIC ₉₀	Resistenza (%)	Bibliografia
<i>H. influenzae</i> Amp S-Beta neg	-	0,12 ⁵⁴ /2 ⁵⁴	0 ⁵⁴	54. Tempera 2010
<i>H. influenzae</i> Amp S-Beta neg	-	0,5 ⁵⁴ /2 ⁵⁴	0 ⁵⁴	54. Tempera 2010
<i>H. influenzae</i> Amp S-Beta neg	-	2 ⁵⁴ /4 ⁵⁴	10 ⁵⁴	54. Tempera 2010
<i>M. catarrhalis</i> Beta neg	-	0,03 ⁵⁴ /0,06 ⁵⁴	0 ⁵⁴	54. Tempera 2010
<i>M. catarrhalis</i> Beta pos	-	0,25 ⁵⁴ /1 ⁵⁴	0 ⁵⁴	54. Tempera 2010
<i>K. pneumoniae</i>	≤8->16 ⁵⁶	4 ⁵⁴⁻⁵⁶ -8 ⁵⁷ / ≤8 ⁵⁶ -16 ⁵⁴⁻⁵⁷	0 ⁵⁷ -7,6 ⁵⁶ -8 ⁵⁴	54. Tempera 2010; 56. Cuevas 2010; 57. Qiao 2013
<i>E. coli</i>	≤8->16 ⁵⁶	4 ⁵⁴⁻⁵⁶ -8 ⁵⁷ / 16 ³⁶ -32 ⁵⁴⁻⁸	8,2 ³⁶ -20 ⁵⁴ -56,7 ⁸	54. Tempera 2010 36. Rennie 2003; 8. Petri 2011; 56. Cuevas 2010
<i>P. mirabilis</i>	≤8->16 ⁵⁶	≤8 ⁵⁶ /≤8 ⁵⁶	6,2 ⁵⁶	56. Cuevas 2010

quota della popolazione in crescita rispetto agli isolati degli anni '90-2000, sono ancora epidemiologicamente meno rappresentati dei Bla+. Amoxicillina/acido clavulanico mantiene la sua attività su *Moraxella catarrhalis* e percentuali variabili di resistenza sono state identificate, in diversi studi recenti, su *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. e *Proteus* spp. di origine urinaria (36,54-57). È ormai nota la circolazione di cloni Gram-negativi polichemioresistenti (Multi Drug Resistant, MDR) prevalentemente in ambito nosocomiale, ma anche, con minore frequenza, in comunità. L'uso di amoxicillina/clavulanato è ancora da indicare laddove si possano escludere cloni MDR dove questa co-betalattamina, proprio a causa dell'acquisizione di betalattamasi ad ampio spettro, non è più in grado di agire.

a. Infezioni comunitarie nel paziente adulto e pediatrico

Tra le infezioni comunitarie, quelle di maggiore rilevanza sono le infezioni del tratto urinario (Urinary Tract Infections, UTI), le infezioni respiratorie, sia delle alte vie (otiti e sinusiti) che delle basse vie (polmoniti) acquisite in comunità (Community Acquired Pneumonia, CAP) e le infezioni della cute e dei tessuti molli (Soft Skin Tissue Infections, SSTI). Le infezioni urinarie (UTI) non complicate sono spesso causate da *Enterobacteriaceae* e in circa l'85% dei casi sono sostenute da *Escherichia coli*.

Le *Enterobacteriaceae*, come altri microrganismi del microbiota intestinale, sono soggette alla pressione selettiva prodotta dall'assunzione di antibiotici e questo ha comportato,

Tabella IV. Percentuali di resistenza all'amoxicillina/ac. clavulanico dei principali microrganismi coinvolti nelle UTI.

Specie	Resistenza nel paziente pediatrico (%)	Resistenza nel paziente adulto (%)	Bibliografia
<i>E. coli</i>	5,1 ⁵⁹ -21,7 ⁶⁰ -32,6 ³² -34 ⁶³	3,5 ³⁷ -4,8 ⁵⁷ -16 ⁵⁶ -50 ⁶¹⁻⁶²	59. Butler 2016; 32. Konca 2016; 60. Mantadakis 2015; 61. Stapleton 2017; 37. Rossignol 2016; 57. Qiao 2016; 62. Yolbas 2013; 56. Cuevas 2010; 63. Yakubov 2017
<i>Klebsiella</i> spp.	28,6 ³² -6,7 ³² -12 ⁶³	0 ⁵⁷ -7,6 ⁵⁶	32. Konca 2016; 57. Qiao 2016; 56. Cuevas 2010; 63. Yakubov 2017
<i>Proteus</i> spp.	16,7 ³² -7,7 ³² -21,7 ⁶³	6,2 ⁵⁶ -11,1 ⁵⁷	32. Konca 2016; 57. Qiao 2016; 56. Cuevas 2010; 63. Yakubov 2017

nel tempo, un incremento della prevalenza della antibiotico-resistenza e conseguente limitazione delle opzioni terapeutiche. Negli ultimi 15 anni *Escherichia coli* produttore di betalattamasi a spettro esteso (Extended Spectrum Beta-Lactamases, ESBL) è stato isolato in tutto il mondo, sia nelle infezioni comunitarie, ma soprattutto in quelle ospedaliere; i ceppi ESBL produttori sono generalmente resistenti anche ai fluorochinoloni e al cotrimossazolo, antibiotici questi ampiamente utilizzati nel paziente ambulatoriale (37,58). Le UTI sono una delle più comuni infezioni batteriche in età pediatrica, la cui prevalenza varia in relazione all'età, al genere e alla località geografica: in generale, la loro frequenza varia dall'1 al 3% nelle bambine e si attesta all'1% nei bambini. Nei pazienti pediatrici con età superiore ai 7 anni è più frequente nelle bambine (8%) rispetto ai maschietti (2%). I patogeni più frequentemente isolati sono: *Escherichia coli* nel 75-90%, seguito da *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Enterobacter* spp. ed *Enterococcus* spp.; le percentuali di resistenza all'amoxicillina/acido clavulanico, nel paziente pediatrico e in quello adulto, indicate in alcuni lavori più recenti, sono riportate nella tabella IV (32,37,56,57,60-62).

I diversi studi presi in considerazione, dal 2010 al 2017, mostrano percentuali molto variabili (da valori di circa 3% al 50%) correlate ad ambiti epidemiologici differenti, che tuttavia sono simili sia in ambito pediatrico che adulto (Tab. IV) (32,37,56,57,59-63). Le UTI pediatriche sono spesso associate a elevata morbilità e a complicazioni a lungo termine come lesioni renali, ipertensio-

Tabella V. Percentuali di resistenza all'amoxicillina/ac. clavulanico dei principali microrganismi coinvolti nelle infezioni respiratorie.

Specie	Resistenza (%)	Bibliografia
<i>S. pneumoniae</i>	7,2 ⁶⁴ -4,5 ⁶⁵ -6,75 ³⁸	64. Yang 2012; 38.Sader 2007; 65. Jacobs 2003
<i>S. pyogenes</i>	0 ⁶⁶	66.Koeth 2004
<i>H. influenzae</i>	0,15 ³⁸ -0,4 ⁶⁵ -7 ³⁵⁻⁶⁴	64. Yang 2012; 38.Sader 2007; 65. Jacobs 2003; 35. Pottumarthy 2005
<i>M. catarrhalis</i>	0 ³⁵⁻³⁸⁻⁶⁴⁻⁶⁵⁻⁴	64. Yang 2012; 38.Sader 2007; 65. Jacobs 2003; 35. Pottumarthy 2005

Tabella VI. Percentuali di resistenza all'amoxicillina/ac. clavulanico dei principali microrganismi coinvolti nelle SSTI.

Specie	Resistenza (%)	Bibliografia
<i>S. aureus</i>	11 ³⁶	36. Rennie 2003
<i>E. coli</i>	8 ³⁶	36. Rennie 2003

ne, malattie renali croniche. Una diagnosi rapida e un appropriato trattamento antimicrobico possono minimizzare queste complicazioni (32).

Le infezioni respiratorie, sia nell'adulto che nel bambino, sono prevalentemente associate all'isolamento di *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* di tipo b (Hib) e *Moraxella catarrhalis*; i dati di resistenza all'amoxicillina/acido clavulanico sono riportati in tabella V (35,38,64-66), dove si può notare che l'associazione è particolarmente attiva su tutti questi patogeni e soprattutto nei confronti di *Streptococcus pyogenes* e *Moraxella catarrhalis* (35,38,64-66). Le CAP, inoltre, possono essere associate a microrganismi non tipizzabili e atipici: tra questi ricordiamo *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* e *Legionella* spp.; la loro prevalenza varia a seconda dell'area geografica e dell'età.

Gli studi eziologici, in particolare quelli condotti su pazienti pediatrici, possono risultare non soddisfacenti per vari motivi quali: l'inadeguatezza e/o la scarsità del campione da analizzare, la presenza di infezioni miste, la presenza contemporanea di virus e batteri commensali (67). Infine, per quanto concerne le infezioni della cute e dei tessuti molli (SSTI), per le forme trattabili in ambito ambulatoriale, come ad esempio l'erisipela, la cellulite e gli ascessi cutanei senza segni di sepsi, possiamo individuare, come principali patogeni responsabili, *Staphylococcus aureus* (prevalentemente meticillino-sensibile), *Streptococcus pyogenes* e *Streptococcus agalactiae*.

Soltanto nei pazienti diabetici, o comunque immuno-compromessi, si possono riscontrare, tra gli agenti etiologici, lo stafilo-

cocco meticillino-resistente, le *Enterobacteriaceae* e lo *Pseudomonas aeruginosa* (68,69).

La tabella VI riporta le percentuali di resistenza di queste specie ad amoxicillina/acido clavulanico che, come si può notare, si mantengono basse (36).

b. Infezioni odontoiatriche

Le infezioni odontoiatriche sono tra le più diffuse infezioni al mondo, con prescrizioni che variano dal 7 all'11%. Tra le infezioni odontoiatriche più comuni troviamo: gli ascessi periapicali (25%), le pericoroniti (11%) e gli ascessi periodontali (7%) (70). Le infezioni odontoiatriche, incluse quelle endodontiche, sono generalmente polimicrobiche causate da una combinazione di batteri, in particolare: *Streptococcus* spp., *Corynebacterium* spp., *Porphyromonas* spp., *Fusobacterium* spp., *Bacteroides* spp. (71).

La natura polimicrobica di queste infezioni necessita dell'uso di antibiotici attivi sia su batteri Gram-positivi che Gram-negativi, sia anaerobi facoltativi che anaerobi obbligati. In virtù della loro capacità di produrre spesso betalattamasi, l'associazione amoxicillina/acido clavulanico rappresenta l'antibiotico di scelta, essendo attiva su specie quali *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Bacteroides* e *Fusobacterium* spp., oltre che su *Staphylococcus aureus* (70). Come si evince dalla tabella VII, che riporta i dati di resistenza alla co-betalattamina, questa associazione mantiene il suo ruolo nei confronti di questi co-patogeni, ed è quindi elegibile come terapia empirica nel caso di infezioni odontoiatriche (72,73).

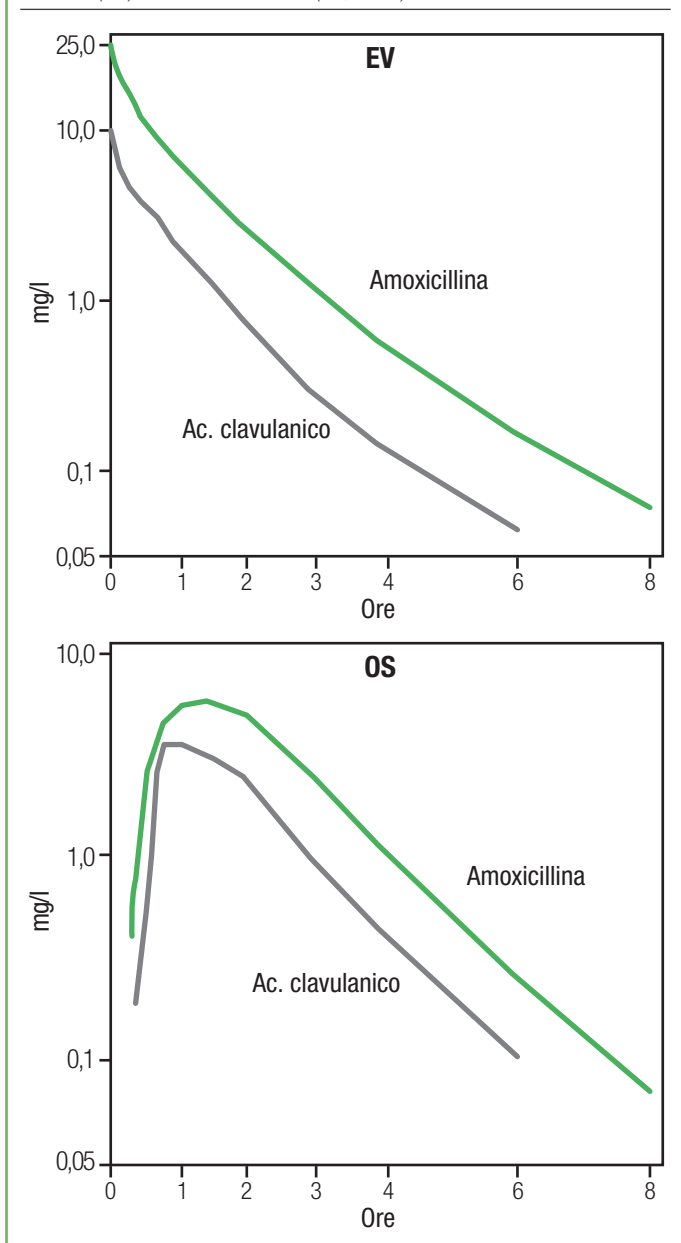
Tabella VII. Percentuali di resistenza all'amoxicillina/ac. clavulanico nei confronti dei principali microrganismi coinvolti nelle infezioni odontoiatriche.

Specie	Range (mg/l)	MIC ₅₀ /MIC ₉₀	Resistenza (%)	Bibliografia
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	0,016-0,125	0,016-0,125	0 ^{72,73}	72. Japioni 2011; 73. Koeth 2004
<i>Bacteroides fragilis</i>	≤0,125-128	0,5/4	4,2 ⁷³	73. Koeth 2004
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	0,03-1	≤0,125/0,25	0 ⁷³	73. Koeth 2004
<i>Prevotella</i> spp.	0,125-4	≤0,125/1	0 ⁷³	73. Koeth 2004

Aspetti farmacocinetici

L'amoxicillina e l'acido clavulanico sono betalattamine penamiche con caratteristiche fisico-chimiche simili, idrosolubili e dotate di un basso legame con le proteine plasmatiche (rispettivamente del 17 e 20%), caratterizzate da una cinetica lineare che non varia significativamente in funzione della via di somministrazione orale o parenterale (24,30,74).

Figura 2. Concentrazioni ematiche (media+DS) di amoxicillina (500 mg) e ac. clavulanico (125 mg) dopo somministrazione singola endovenosa (EV) od orale (OS) in 10 volontari sani (78, mod.).



Le due molecole hanno caratteristiche farmacocinetiche sostanzialmente sovrapponibili, con una semivita di eliminazione di circa 1 ora, volume di distribuzione di circa 20l, che comprende tutta l'acqua corporea extracellulare, alti valori di clearance totale (250-350 ml/min.) e una rapida diffusione tissutale, con mante-

Tabella VIII. Principali parametri cinetici (medie) di amoxicillina (500 mg) e ac. clavulanico (125 mg) dopo somministrazione endovenosa (EV) od orale (OS) in 10 volontari sani di età media di 29,8 anni (78, mod.).

Parametro	EV		OS	
	Amoxicillina	Ac. clavulanico	Amoxicillina	Ac. clavulanico
C _{max} (mg/l)	31,6	8,0	5,5	3,5
t _{1/2} (h)	1,3	1,3	1,6	0,84
AUC _{0-∞} (mg/l·h)	22,7	7,1	16,1	7,9
Vd _{ss} (l/70 kg)	26,4	17,4	-	-
Cl _{tot} (ml/min.)	375,6	243,1	375,6	243,1
Cl _{ren} (ml/min)	284,3	170,8	249,6	137,1
f _{U-12} (%)	75,6	70,4	60,2	93,0

C_{max} = concentrazione al picco; T_{1/2} = semivita di eliminazione; AUC_{0-∞} = area totale sottesa dalla curva delle concentrazioni per il tempo; Vd_{ss} (l/70 Kg) = volume di distribuzione allo stato stazionario; Cl_{tot} (ml/min.) = clearance totale del siero; Cl_{ren} (ml/min.) = clearance renale; f_{U-12} = recupero urinario nelle 12 ore

nimento sia nel compartimento centrale che nel periferico del rapporto proporzionale fra le due componenti dell'associazione preconstituita a garanzia dell'efficacia antimicrobica nella sede di infezione (24,30,74-76). Numerosi studi hanno dimostrato che la somministrazione dell'associazione non comporta apprezzabili variazioni del profilo farmacocinetico delle singole molecole e, con la via orale, la contemporanea assunzione di amoxicillina può addirittura favorire l'assorbimento del clavulanato (77). Entrambe le betalattamine sono caratterizzate da un'elevata biodisponibilità orale, pari o superiore al 75%, con picco ematico entro 1 ora dalla somministrazione (Fig. 2, Tab. VIII) e assenza di accumulo dopo dosi multiple (24,30,74,78). La contemporanea assunzione di cibo compreso il latte, antiacidi, antistaminici anti-H₂ e antimuscarinici (pirenzepina) non dà luogo a interazioni clinicamente significative e non modifica l'assorbimento dell'associazione (26,74,79,80).

La distribuzione al compartimento extravascolare è rapida, sia dopo somministrazione endovenosa che orale: con dosi di 250-3.000 mg di amoxicillina e 100-250 di acido clavulanico si ottengono, con entrambe le vie, concentrazioni sufficientemente elevate da garantire l'efficacia antibatterica nei confronti dei patogeni sensibili in numerosi tessuti e liquidi biologici, compreso l'apparato respiratorio e il liquido cefalorachidiano (24,26,75,81-84). L'amoxicillina e il clavulanato sono eliminati per via renale (sia per filtrazione glomerulare che per secrezione tubulare la prima e prevalentemente per filtrazione il secondo) e in parte biliare. I livelli urinari si mantengono elevati nell'intervallo di tempo fra le somministrazioni e il recupero urinario come molecole attive a 6-8 h dalla somministrazione è intorno all'80% per l'amino-penicillina e al 60% per l'inibitore betalattamasico che, in buo-

Tabella IX. Principali parametri cinetici ematici (medie) di amoxicillina (875 mg) e ac. clavulanico (125 mg) dopo somministrazione singola orale in 26 soggetti adulti (85,88, mod.).

Parametro	Amoxicillina	Ac. clavulanico
C _{max} (mg/l)	10,4 - 11,9	2,1 - 3,2
T _{max} (h)	1,5 - 1,9	1,3
t _{1/2} (h)	1,1 - 1,36	0,91 - 0,97
AUC _{0-t} (mg/l·h)	28,5 - 32,5	4,6 - 7,4

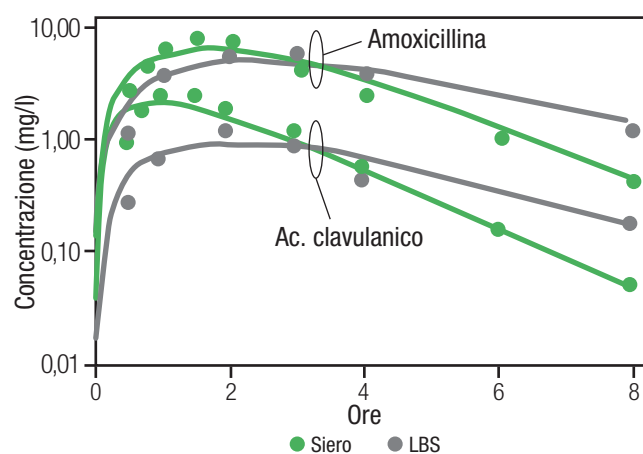
C_{max} = concentrazione al picco; T_{max} = tempo di raggiungimento del picco; t_{1/2} = semivita di eliminazione; AUC_{0-t} = area totale sottesa dalla curva delle concentrazioni per il tempo

na parte, è metabolizzato ad 1-amino-4-idrossibutano-2-one (26,74). Con la somministrazione orale singola o ripetuta di amoxicillina/clavulanato in rapporto 7:1 (875/125 mg) si ottengono concentrazioni ematiche al picco comprese fra 10,2 e 11,9 mg/l per amoxicillina e 2,1-3,2 mg/l per il clavulanato. Entrambe le molecole sono ancora dosabili dopo 8 ore (0,5 mg/l di amoxicillina e 0,06 mg/l di clavulanato) con livelli del derivato clavamico ancora sufficienti a inibire le betalattamasi sensibili (24,41,85-87). La semivita di eliminazione (t_{1/2}) di entrambi i componenti è compresa fra 0,91 e 1,36 ore, con valori dell'area sotto la curva delle concentrazioni ematiche (AUC) di 28,5-32,5 mg/l·h per l'aminopenicillina e 4,6-7,4 mg/l·h per il clavulanato (Tab. IX) (85-87).

Come abbiamo già ricordato, la diffusione tissutale è particolarmente elevata in numerosi distretti, anche con l'impiego della via orale. A titolo di esempio, in 24 pazienti adulti, affetti da sinusite cronica mascellare o etmoidale, abbiamo osservato nelle 6 ore successive alla somministrazione singola orale di 1 g, concentrazioni tissutali pari al 75-82% delle corrispondenti ematiche per amoxicillina e al 64-77% per il clavulanato (88). Anche nel fluido dell'orecchio medio le concentrazioni di amoxicillina/clavulanato sono sovrapponibili alle ematiche (89). Inoltre questa co-betalattamina tende a concentrarsi nella mucosa bronchiale, con livelli tissutali pari al 118% e 200% dei contemporanei ematici rispettivamente per il clavulanato e l'amoxicillina (83).

Dopo somministrazione orale, le due molecole penamiche penetrano rapidamente nel liquido di bolla cutanea da suzione (LBS), un liquido simil-interstiziale indicativo dei tessuti ben vascolarizzati e ricchi di capillari porosi, ove tendono ad accumularsi, raggiungendo livelli superiori ai contemporanei ematici sin dalla quarta ora successiva all'assunzione: l'indice di penetrazione tissutale (IP) ottenuto dal rapporto percentuale delle aree sottese dalla curva delle concentrazioni (AUC) nell'LBS e nel siero risulta infatti compreso fra l'86 ed il 112%, a conferma della loro prero-

Figura 3. Concentrazione di amoxicillina (875 mg) e Ac. clavulanico (125 mg) nel sangue (S) e nel liquido di bolla da suzione (LBS) dopo somministrazione singola orale in 6 pazienti di età media di 64 anni (85, mod.).



Amoxicillina/Ac. clavulanico (875/125 mg) OS (dose singola in 6 casi)

Tabella X. Principali parametri cinetici (medie±DS) di amoxicillina (875 mg) ed acido clavulanico (125 mg) nel sangue (S) e nel liquido di bolla da suzione (LBS) dopo somministrazione singola orale in 6 pazienti di età media di 64,0 anni (85, mod.).

Parametro	Amoxicillina		Ac. clavulanico	
	S	LBS	S	LBS
C _{max} (mg/l)	10,36±1,63	6,31±2,03	3,23±0,55	1,40±0,80
T _{max} (h)	1,90±0,65	2,50±0,54	1,30±0,45	2,33±0,51
t _{1/2} (h)	1,09±0,21	2,21±0,72	0,91±0,08	1,81±0,21
AUC _{0-∞} (mg/l·h)	29,2±4,9	32,8±4,0	7,4±0,8	6,4±1,1
Cl _{tot} (ml/min.)	219,7±39,8	-	214,7±22,7	-
MRT (h)	2,81±0,50	4,30±1,22	2,35±0,24	3,66±0,14
IP (%)	112,3		86,3	

C_{max} = concentrazione al picco; T_{max} = tempo di raggiungimento del picco; T_{1/2} = semivita di eliminazione; AUC_{0-∞} = area totale sottesa dalla curva delle concentrazioni per il tempo; Cl_{tot} (ml/min.) = clearance totale del siero; MRT = tempo medio di residenza in ore; IP = indice di penetrazione dato dal rapporto AUC_{0-∞,LBS}/AUC_{0-∞,S}

gativa di elevata diffusione tissutale, dose e via di somministrazione-indipendente (Fig. 3, Tab. X) (85).

Le caratteristiche farmacocinetiche dell'associazione non variano significativamente nell'età pediatrica e i principali parametri cinetici sono simili a quelli osservati nell'adulto, con un elevato assorbimento orale, picchi ematici ottenuti dopo 1-1,5 ore dalla somministrazione e semivita di eliminazione simile, anche se, in genere quella della amoxicillina risulta leggermente più lunga rispetto all'acido clavulanico, come del resto si verifica anche nel soggetto adulto (Fig. 4, Tab. XI) (90-94).

Figura 4. Concentrazioni ematiche (medie±DS) di amoxicillina dopo somministrazione ripetuta dell'associazione preconstituita amoxicillina/clavulanato 13,3/3,3 mg/kg (—) o 22,5/3,2 mg/kg (—) in soggetti pediatrici (4 per gruppo) di età compresa fra i 2 e i 12 anni (94, mod.).

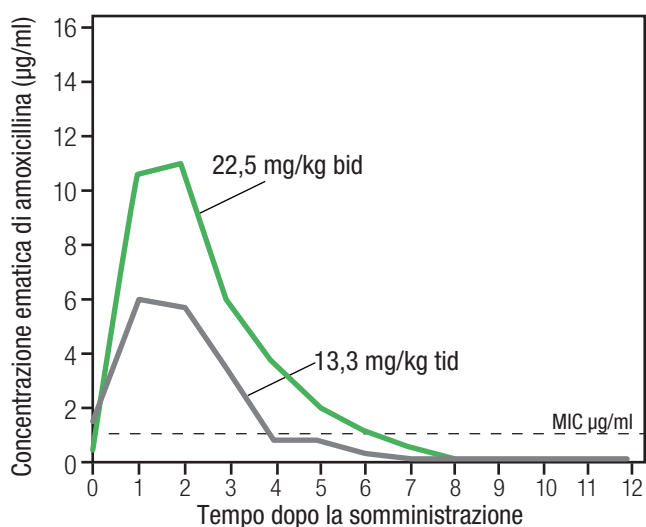


Tabella XI. Principali parametri cinetici ematici (medie) di amoxicillina e acido clavulanico dopo somministrazione singola orale in pazienti pediatrici (90-93, mod.).

Parametro	Amoxicillina			A. clavulanico		
Dose (mg/kg)	6,6	13,3	20	1,7	3,3	5
C _{max} (mg/l)	2,8	4,9	7,2	0,8	1,5	2
T _{max} (h)	1	1	1	1	1	1,5
t _{1/2} (h)	1,3	1,5	1,4	1,1	1,2	1
AUC _{0-∞} (mg/l-h)	6,1	12,9	24,1	7	3,5	5,6

C_{max} = concentrazione al picco; T_{max} = tempo di raggiungimento del picco; T_{1/2} = semivita di eliminazione; AUC_{0-∞} = area totale sottesa dalla curva delle concentrazioni per il tempo

Soltanto nel neonato (fino ad 1 mese di età) si osserva una semivita di eliminazione della amoxicillina significativamente più lunga (4 o più volte) per immaturità dell'emuntorio renale (94,95). Pertanto la somministrazione orale di una dose dell'associazione pari a 22,5 mg di amoxicillina di 3,2 mg di clavulanato per kg di peso corporeo, in soggetti di età compresa fra 2 mesi e 12 anni, comporta parametri cinetici sostanzialmente identici a quelli osservati con la somministrazione di 1 g (875 mg/125 mg) nel soggetto adulto (Tab. XII) (85-87,94). Inoltre, con la somministrazione della sospensione pediatrica 45/6,4 mg/kg (rapporto 7:1) in due somministrazioni giornaliere si ottengono parametri cine-

Tabella XII. Amoxicillina e ac. clavulanico in rapporto 7:1 per uso orale: principali parametri cinetici (medie DS) dopo somministrazione singola nel paziente adulto (875/125 mg in 6 casi) o pediatrico (22,5/3,2 mg/kg in 4 casi) (85, 94, mod.).

Parametro	Amoxicillina		Ac. clavulanico	
	875 mg	22,5 mg	125 mg	3,2 mg
C _{max} (mg/l)	10,36±1,63	12,0±3,2	3,23±0,55	5,5±2,7
T _{max} (h)	1,90±0,65	1,3±0,5	1,30±0,45	1,3±0,5
t _{1/2} (h)	1,09±0,21	1,2±0,3	0,91±0,08	1,0±0,1
AUC _{0-∞} (mg/l-h)	29,2±4,9	35,2±5,0	7,4±0,8	13,3±6,0

C_{max} = concentrazione al picco; T_{max} = tempo di raggiungimento del picco; T_{1/2} = semivita di eliminazione; AUC_{0-∞} = area totale sottesa dalla curva delle concentrazioni per il tempo

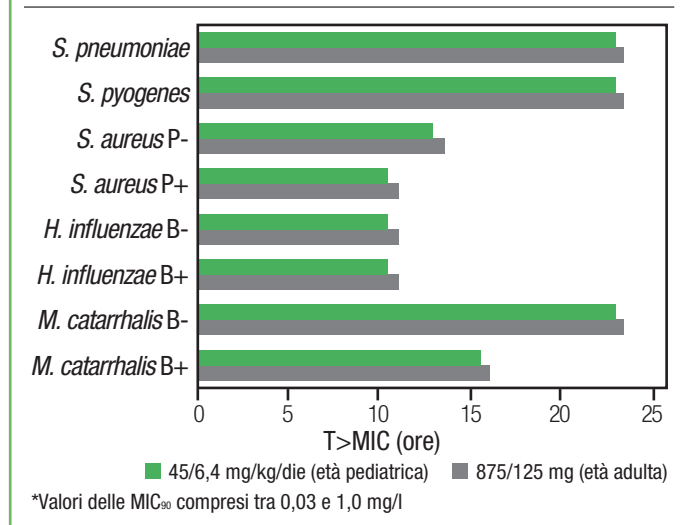
tici simili (se non addirittura più favorevoli almeno per quanto concerne i valori del picco di amoxicillina e dell'AUC di entrambe le componenti) a quelli riferiti alla sospensione in rapporto 4:1 (40/10 mg/kg), anch'essa prevalentemente somministrata in due dosi refratte ogni 12 ore (Tabb. XI,XII).

La farmacocinetica sostanzialmente lineare dell'associazione e la sua indipendenza dalla via di somministrazione (orale o parenterale) e dall'età del soggetto (bambini, adulti), in presenza di una normale funzione renale, fanno prevedere caratteristiche di diffusione tissutale comuni nell'adulto e nel soggetto pediatrico, con una ragionevole ipotesi di penetrazione elevata nel liquido interstiziale (rappresentato dal modello della bolla cutanea da suzione) per la sospensione 45/6,4 mg/kg con valori che assicurano, anche dopo molte ore dalla somministrazione, l'attività e il sinergismo antimicrobico, così come osservato con la preparazione in rapporto 7:1 nel soggetto adulto (85).

Correlazioni dinamico-cinetiche

Come abbiamo già ricordato, le betalattamine sono antibiotici con attività tempo-dipendente e per tale motivo e ai fini del successo terapeutico, devono mantenere concentrazioni superiori alle minime inibenti per un periodo di tempo adeguato rispetto all'intervallo fra le dosi: i carbapenemi raggiungono la soglia di efficacia con livelli sierici al di sopra delle MIC solo per un 20-30% dell'intervallo posologico, mentre cefalosporine e penicilline richiedono un'estensione al 40-70% di tale periodo (4,6,8,9,20-23). Sulla base di queste considerazioni, e in funzione dei dati farmacocinetici, se confrontiamo il periodo di tempo con concentrazioni ematiche superiori alla MIC₉₀ (T>MIC) che l'associazione amoxicillina-clavulanato, nella formulazione con rapporto 7:1, mantiene nei confronti delle principali specie patogene responsabili di infezioni respiratorie e cutanee, possiamo notare che in entrambi i casi è garantito, per tutte le specie considerate, il

Figura 5. Amoxicillina/clavulanato: periodo di tempo con concentrazioni dell'amoxicillina superiori alla MIC₉₀ (T>MIC) di specie patogene responsabili di infezioni respiratorie e cutanee, dopo somministrazione orale dell'associazione in rapporto 7:1 ogni 12 ore (94, mod.).



mantenimento di livelli di amoxicillina sufficientemente elevati per un'adeguata percentuale di tempo di terapia giornaliera e che vi è, inoltre, una completa corrispondenza, in termini di valori predittivi di efficacia, fra la preparazione orale per uso pediatrico e quella impiegata nell'adulto (Fig. 5) (94).

Tale percentuale di tempo raggiunge, per la maggior parte dei microrganismi patogeni, il 100% dell'intervallo fra le dosi (12 ore) e comunque non scende mai al di sotto del 40%. È evidente che i dati ottenuti nell'ambito di queste infezioni, unitamente alla elevata diffusione tissutale osservata nell'LBS, orientano per una potenziale efficacia anche nel trattamento di infezioni sostenute da germi sensibili in altri distretti come le urinarie e le odontostomatologiche (24,26,95-97).

Tollerabilità e sicurezza

L'associazione tra amoxicillina e acido clavulanico è generalmente ben tollerata, come del resto accade con tutte le betalattamine. Ancora oggi l'analisi sulla sua sicurezza e tollerabilità, condotta nel 1993 da HC Neu et al., rimane una delle più importanti sia per il numero che per le caratteristiche dei pazienti coinvolti (oltre 32.000) (98). I dati sono riferiti all'impiego della formulazione orale in 3 somministrazioni giornaliere. Come era prevedibile, la maggior parte dei soggetti trattati non ha evidenziato alcun effetto collaterale. Gli effetti a carico del tratto gastroenterico sono stati i più frequenti, con una incidenza dello 8,4%, pre-

valentemente nausea (1,4%) e diarrea (3,4%). Comunque la colite pseudomembranosa da *Clostridium difficile*, pur riportata in letteratura, è da considerarsi un evento raro. Studi più recenti, condotti con la formulazione 7:1 in due somministrazioni giornaliere in pazienti affetti da infezioni respiratorie o urinarie, non hanno osservato sostanziali differenze nell'incidenza e nel tipo degli effetti collaterali. Tuttavia, negli studi comparativi tra le due formulazioni orali (4:1 TID vs 7:1 BID) i pazienti trattati con 875/125 mg/bid di amoxicillina/acido clavulanico hanno presentato una incidenza tendenzialmente inferiore di diarrea (2,9%) rispetto ai soggetti che hanno ricevuto 500/125 mg/tid (4,9%) (43,99). Ciò non sorprende, visto che gli effetti gastroenterici sono prevalentemente dovuti al clavulanato e all'azione esercitata sul microbiota intestinale grazie alla protezione dall'idrolisi beta-lattamasi. L'associazione è ben tollerata anche nel paziente pediatrico: un esteso studio pediatrico post-registrativo ha evidenziato un'incidenza totale di effetti collaterali del 3,6%, tutti lievi o moderati. Anche in questa popolazione si tratta soprattutto di effetti gastroenterici lievi, con prevalenza della diarrea, che risulta meno frequente nei trattati con la formulazione 7:1 (45/6,4 mg/kg/die) (100). L'associazione, al pari di altre betalattamine penamiche (isoxazolil-penicilline, acilureido-penicilline ecc.) può anche provocare una forma colestatica, o comunque mista, di epatotossicità, peraltro con scomparsa della sintomatologia in seguito a interruzione del trattamento, con una frequenza, almeno sulla base dei dati forniti dal Comitato di Sicurezza dei Farmaci inglese (CSM), di 1 a 50.000-200.000 prescrizioni (101). L'interpretazione del meccanismo patogenetico del danno epatico non è univoca, dato che viene definito, da alcuni Autori, come idiosincrasico e da altri come immunomediato (102). Tuttavia una recente metanalisi, condotta da ricercatori spagnoli, ha dimostrato che questa associazione preconstituita non comporta un rischio tangibile di epatotossicità, come invece era stato riportato da vari Autori nel passato, confermando così la validità dell'associazione amoxicillina/acido clavulanico anche in termini di costi/benefici per il trattamento delle infezioni comunitarie nell'adulto e in pediatria (103).

Cefalosporine orali: introduzione e aspetti farmacodinamici

Le cefalosporine sono un gruppo di antibiotici betalattamici, che hanno in comune il nucleo di base costituito dall'acido 7-aminocefalosporanico (7-ACA). Queste molecole agiscono prevalentemente sulla PBP3, la cui inibizione comporta la formazione di filamenti nei bacilli Gram-negativi. In generale l'affinità delle cefa-

losporine per la PBP3 è simile per i vari composti e, nella maggioranza dei casi, è espressa da valori relativamente bassi della corrispondente concentrazione inibente (IC_{50}) e compresi tra 0,1 e 1 *M equivalenti a circa 0,06-0,5 mg/l (8,18,104).

Delle oltre 50 cefalosporine attualmente in uso clinico, solo 12 hanno la prerogativa della somministrabilità orale e di queste 5 sono presenti nel ciclo distributivo italiano (cefalexina, cefaclor, cefprozil, cefixima e ceftibuten). Vi sono poi molecole per le quali l'assorbimento esterno è ottenuto per doppia esterificazione del carbossile diidrotiazinico, con formazione di un profarmaco co-

me nel caso del cefuroxima-axetil, del cefpodoxima-proxetil e del cefditoren-pivoxil (quest'ultimo non disponibile in formulazione pediatrica) (8,102). Nella costruzione di tali profarmaci è stata scelta la esterificazione in base alla distribuzione ubiquitaria e alla molteplicità delle esterasi nell'organismo che garantiscono, *in vivo*, un efficace metabolismo pre-sistemico di questi composti (Tabb. XIII-XV) (8,104,105).

Classificazione generazionale e spettro antimicrobico

Dobbiamo ricordare che, per l'inquadramento farmacologico delle cefalosporine, sono state suggerite varie classificazioni in base a diversi criteri quali: via di somministrazione, resistenza alle betalattamasi e differenze farmacocinetiche. Tuttavia la classificazione generazionale, basata sulle diverse prerogative dello spettro di azione antibatterica e di substrato betalattamico delle singole molecole, indipendente in generale dal criterio cronologico, è sicuramente la migliore e la più affermata anche in funzione di una scelta terapeutica razionale (8,104,106-111).

Nonostante ciò, la classificazione generazionale ha creato una certa confusione nella comunità medico-scientifica, soprattutto perché molti ritengono, erroneamente, che le molecole più recenti siano quelle dotate di maggiore attività e di spettro più ampio. Per fare chiarezza bisogna ricordare che, considerando il parametro dell'attività relativa sulle specie batteriche Gram-positive e Gram-negative dei diversi derivati cefemici, si assiste a una certa riduzione di attività verso i batteri Gram-positivi, con un relativo aumento verso i batteri Gram-negativi, passando dalla I alla IV generazione, in accordo anche a una sempre maggiore idrofilia. Infatti la "prima generazione" è rappresentata da cefalosporine caratterizzate da spiccata attività sui batteri Gram-positivi (escluso l'enterococco, lo *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente e lo *Staphylococcus epidermidis*) e relativamente scarsa sui Gram-negativi (ad esempio tra le molecole per uso orale cefalexina, cefradina e cefadroxile).

La "seconda generazione" è invece contrassegnata da un ampliamento dello spettro verso i Gram-negativi, quali enterobatteriacee (in particolare *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e

Tabella XIII. Cefalosporine orali. Molecole in uso clinico nel mondo dal 1968.

Dotate di biodisponibilità orale intrinseca	Profarmaci
Cefaloglicina (1) ^a	Cefalexina pivoxil (1) ^a
Cefalexina (1)*	Cefcanel daloxato (2) ^a
Cefradina (1) ^a	Cefotiam exetil (2) ^a
Cefadroxil (1) ^a	Cefuroxima axetil (2)*
Cefatrizina (2) ^a	Cefpodoxima proxetil (3)*
Cefaclor (2)*	Cefetamet pivoxil (3) ^a
Cefroxadina (2) ^a	Cefditoren pivoxil (3)*
Cefprozil (2)*	
Cefixima (3)*	
Ceftibuten (3)*	
Cefdinir (3) ^a	
Loracarbef (3) ^a	

*In uso clinico in Italia; ^ain disuso od attualmente non commercializzato in Italia

Tabella XIV. Cefalosporine orali presenti nel ciclo distributivo italiano. Struttura chimica. Molecole a biodisponibilità intrinseca.

Denominazione comune	Generazione	Radicale in C7	Radicale in C3
Cefalexina	1 ^a	Aminobenzile	Metile
Cefaclor	2 ^a	Aminobenzile	Cloro
Cefprozil	1 ^a	Aminoparaidrossibenzile	Propilene
Cefixima	3 ^a	Aminotiazolmetoximino	Vinile
Ceftibuten	3 ^a	Aminotiazolcarboxicrotonamido	Idrogeno

Tabella XV. Cefalosporine orali presenti nel ciclo distributivo italiano. Struttura chimica. Profarmaci (esteri doppi).

Denominazione comune	Generazione	Radicale in C4	Radicale in C7	Radicale in C3
Cefuroxima axetil	2 ^a	Acetoxietile	Furilmetoximino	Carbamoiloximetile
Cefpodoxima proxetil	3 ^a	Isopropiloxilcarboniloxietile	Aminotiazolmetoximino	Metoximetile
Cefditoren pivoxil	3 ^a	Pivaloiloximetile	Aminotiazolmetoximino	Etenilmetiltiazolo

Proteus mirabilis) ed emofilo (ad es. le molecole per uso orale cefprozil, cefaclor, cefatrizina, cefuroxima-axetil). Le cefalosporine appartenenti alla II generazione, e in particolare il cefuroxima, risultano generalmente stabili all'azione idrolitica di numerose betalattamasi batteriche, con particolare riguardo a quelle prodotte da *Staphylococcus aureus* e ad altre betalattamasi di origine plasmidica quali TEM-1 e SHV-1 prodotte da specie Gram-negative (112).

La "terza generazione", con l'introduzione di un radicale α -ossiminico nella catena laterale 7β -acilica che caratterizza i numerosi analoghi metossiminici, amplia ulteriormente lo spettro includendo altre enterobatteriacee, riducendo comunque, in generale, l'attività sui cocci Gram-positivi (ad es. per le orali cefixima, cefpodoxima proxetil, ceftibuten e cefditoren pivoxil). Tuttavia i batteri Gram-negativi "difficili", come le specie *Enterobacter* e *Pseudomonas*, non sono mai compresi nello spettro di azione delle cefalosporine orali. Per queste ultime, la ridotta attività sulle specie Gram-positive, e in particolare nei confronti di *Streptococcus pneumoniae*, è particolarmente evidente per cefixima e ceftibuten. Al contrario, sia cefpodoxima proxetil in parte, che soprattutto cefditoren pivoxil, mantengono l'attività antibatterica anche su questa specie patogena (104,106-111). A titolo puramente informativo ricordiamo che, attualmente, sono presenti, nel ciclo distributivo di numerose nazioni (inclusa l'Italia), due cefalosporine di quinta generazione, solo per uso endovenoso, la ceftarolina e il ceftobiprololo, attive nei confronti di *Staphylococcus aureus* e degli altri stafilococchi coagulasi-negativi meticillino-resistenti e in parte anche dell'enterococco, che rappresentano al momento la massima espressione evolutiva dello sviluppo di derivati betalattamici in grado di superare l'ostacolo della meticillino-resistenza che, per molti anni, ha rappresentato un vero e proprio dogma scientifico (113,114).

a) Infezioni comunitarie nell'adulto e in pediatria

Tra le cefalosporine di prima generazione, la cefalexina trova impiego nel trattamento di infezioni batteriche di diversa natura, quali le infezioni delle alte vie respiratorie, sostenute da *Streptococcus pneumoniae* e streptococchi beta-emolitici di gruppo A; nell'otite media sostenuta da *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, stafilococchi e *Moraxella catarrhalis*; e nella sinusite sostenuta sia da *Streptococcus* spp. che da *Staphylococcus aureus* (meticillino-sensibile). La cefalexina è utilizzata nel trattamento delle infezioni del tratto urinario (UTI), incluse le prostatiti acute, causate da *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* e *Klebsiella* spp. Questa molecola viene inoltre utilizzata nel tratta-

mento delle infezioni della cute e dei tessuti molli (SSTI) e nelle infezioni odontoiatriche sostenute da streptococchi e stafilococchi (meticillino-sensibili) (104,107,109,115).

Le cefalosporine di seconda generazione trovano largo impiego terapeutico: tra queste in particolare cefaclor, cefprozil e cefuroxima-axetil e risultano particolarmente attive nei confronti degli streptococchi beta-emolitici di gruppo A nei casi di faringite acuta.

Cefaclor è indicato nelle forme lievi di otite media acuta sostenuta da *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* ed *Haemophilus influenzae* e inoltre nella rinosinusite acuta sostenuta dagli stessi microrganismi e da *Streptococcus pyogenes* e nella faringotonsillite acuta batterica (104,106-110,116).

Cefuroxima-axetil, essendo ben tollerato sia da bambini che da adulti, può essere utilizzato nel trattamento delle infezioni sostenute da *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis* ed *Haemophilus influenzae*, come ad esempio faringotonsilliti, otiti medie e sinusiti, oltre che nel trattamento delle CAP e delle bronchiti croniche. Questo lo rende un antibiotico eleggibile nella terapia empirica per un ampio range di infezioni comunitarie, ma in particolare per quelle sostenute dai più comuni patogeni respiratori produttori di beta-lattamasi (104,106,109,110,117).

Tra le cefalosporine, il cefuroxima è la molecola maggiormente utilizzata in terapia empirica nelle SSTI e nell'eritema migrans, caratteristico dei primi stadi della malattia di Lyme (borreliosi) (117). Trattandosi di molecole piuttosto datate e utilizzate soprattutto nelle infezioni comunitarie, è piuttosto difficile reperire, in letteratura, dati recenti di sensibilità. La tabella XVI presenta una panoramica di alcuni dati di letteratura, che mostrano sostanzialmente una buona attività di queste molecole verso i patogeni respiratori, con la sola esclusione di *Streptococcus pneumoniae* a sensibilità intermedia o resistente alla penicillina, *Haemophilus influenzae* Bla+ e *Klebsiella pneumoniae* (54, 107,108,111,116,118).

Tra le cefalosporine di terza generazione prenderemo in considerazione: cefixima, ceftibuten, cefpodoxima proxetil e cefditoren pivoxil.

Cefixima è ampiamente utilizzato nel trattamento delle otiti medie, rinosinusiti, CAP, e UTI. È attivo sui batteri Gram-negativi (*Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*) meno su i Gram-positivi, in particolare streptococchi Gruppo A,B,C e G e *Streptococcus pneumoniae*, mentre è inefficace su *Bacteroides fragilis* (106,109-111).

Ceftibuten ha un ampio spettro d'azione, che comprende la maggior parte dei batteri Gram-negativi e gli streptococchi e mo-

Tabella XVI. Attività antimicrobica delle cefalosporine orali di I e II generazione, per i soli isolati dalle basse vie respiratorie.

Antibiotico	Specie	Range (mg/l)	MIC ₅₀ /MIC ₉₀	Resistenza (%)			Bibliografia
				Paziente pediatrico	Paziente adulto	Non specificato	
Cefalexina	<i>S. pneumoniae</i> pen S	≤0,012-128	2 ¹¹⁶ /4 ¹¹⁶	-	-	-	116. Doem 1996
	<i>S. pneumoniae</i> pen R	32->256	128 ¹¹⁶ / ^{>} 256 ¹¹⁶	-	-	-	116. Doem 1996
Cefaclor	<i>S. pneumoniae</i>	≤0,012->256	0,19 ¹¹⁸ /1 ¹¹⁸	7,4 ¹¹⁸	9,4 ¹¹⁸	-	118. Marchese 2005
	<i>S. pneumoniae</i> pen S	-	0,5 ⁵⁴ /1 ⁵⁴	-	-	0 ⁵⁴	54. Tempera 2010
	<i>S. pneumoniae</i> pen I	-	8 ⁵⁴ /≥64 ⁵⁴	-	-	74,4 ⁵⁴	54. Tempera 2010
	<i>S. pneumoniae</i> pen R	-	≥64 ⁵⁴ /≥64 ⁵⁴	-	-	100 ⁵⁴	54. Tempera 2010
	<i>H. influenzae</i> Amp S- Beta neg	-	1 ⁵⁴ /4 ⁵⁴	-	-	0 ⁵⁴	54. Tempera 2010
	<i>H. influenzae</i> Amp R- Beta pos	-	8 ⁵⁴ /32 ⁵⁴	-	-	20 ³	54. Tempera 2010
	<i>H. influenzae</i> Amp S- Beta neg	-	2 ⁵⁴ /4 ⁵⁴	-	-	0 ⁵⁴	54. Tempera 2010
	<i>M. catarrhalis</i> Beta neg	-	0,5 ⁵⁴ /1 ⁵⁴	-	-	0 ⁵⁴	54. Tempera 2010
	<i>M. catarrhalis</i> Beta pos	-	1 ⁵⁴ /4 ⁵⁴	-	-	0 ⁵⁴	54. Tempera 2010
	<i>S. pyogenes</i>	-	0,5 ⁵⁴ /1 ⁵⁴	-	-	ND ⁵⁴	54. Tempera 2010
	<i>K. pneumoniae</i>	-	4 ⁵⁴ /32 ⁵⁴	-	-	29 ⁵⁴	54. Tempera 2010
Cefuroxima	<i>S. pneumoniae</i>	≤0,012-16	0,023 ¹¹⁸ /0,5 ¹¹⁸	8,7 ²	7,1 ²	-	2. Watkins 2016 118. Marchese 2005
	<i>S. pneumoniae</i> pen S	-	0,03 ⁵⁴ /0,12 ^{54,4}	-	-	0 ⁵⁴	4. Craig 1991 54. Tempera 2010
	<i>S. pneumoniae</i> pen I	-	1 ³ /8 ⁵⁴	-	-	0 ⁵⁴	3. Neu 1993 54. Tempera 2010
	<i>S. pneumoniae</i> pen R	-	4 ⁵⁴ /32 ⁵⁴	-	-	86 ⁵⁴	54. Tempera 2010
	<i>H. influenzae</i> Amp S- Beta neg	-	0,5 ⁵⁴ /2 ⁵⁴	-	-	0 ⁵⁴	54. Tempera 2010
	<i>H. influenzae</i> Amp R- Beta pos	-	1 ⁵⁴ /2 ⁵⁴	-	-	1 ⁵⁴	54. Tempera 2010
	<i>H. influenzae</i> Amp R- Beta neg	-	0,5 ⁵⁴ /2 ⁵⁴	-	-	0 ⁵⁴	54. Tempera 2010
	<i>M. catarrhalis</i> Beta neg	-	0,25 ⁵⁴ /0,5 ⁵⁴	-	-	0 ⁵⁴	54. Tempera 2010
	<i>M. catarrhalis</i> Beta pos	-	1 ⁵⁴ /8 ⁵⁴	-	-	2,8 ⁵⁴	54. Tempera 2010
	<i>S. pyogenes</i>	-	0,03 ⁵⁴ /0,12 ⁵⁴	-	-	ND ⁵⁴	54. Tempera 2010
	<i>K. pneumoniae</i>	-	4 ⁵⁴ /≥64 ⁵⁴	-	-	40 ⁵⁴	54. Tempera 2010

ND: dato non disponibile

stra un'elevata stabilità rispetto ad altre molecole della stessa classe nei confronti delle ESBL. Studi clinici hanno dimostrato che è attivo sia nel trattamento delle UTI non complicate che complicate, con un'efficacia simile a quella di cefaclor e simile o addirittura superiore nei confronti del cotrimossazolo nei bambini (109, 111, 119). Nel complesso queste due cefalosporine orali non sono comunque indicate per il trattamento delle infezioni sostenute da streptococchi in genere e dallo *Streptococcus pneumoniae*, tanto che l'EUCAST, nell'ambito della determinazione dei valori di chemiosensibilità clinica per queste specie batteriche, le esclude dalla valutazione in quanto scarsamente attive (120).

Cefpodoxima-proxetil inibisce molti patogeni respiratori, inclusi *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* e *Moraxella catarrhalis*, nel trattamento del paziente adulto con una rispo-

sta clinica positiva del 88,4% nelle CAP, del 90,3% nel caso di faringotonsilliti e nel 95% dei casi di sinusiti acute (121). Dato che è generalmente ben tollerato, nel paziente pediatrico può essere utilizzato anche nel trattamento empirico delle infezioni delle basse vie respiratorie, nei casi di otite media e faringotonsillite. Studi condotti su pazienti pediatrici con faringiti e tonsilliti dimostrano che il trattamento con cefpodoxima-proxetil dai 5 ai 10 giorni ha un'efficacia simile a 10 giorni di trattamento con fenossimetilpenicillina o penicillina V (122). Questo derivato cefemico è molto stabile all'idrolisi da parte delle più comuni betalattamasi plasmidiche e si è dimostrato efficace anche nel trattamento, sia nel paziente adulto che pediatrico, delle infezioni cutanee e urinarie acquisite in comunità (121-125).

Cefditoren-pivoxil è stato introdotto nella pratica clinica ita-

Tabella XVII. Attività antimicrobica delle cefalosporine orali di III generazione per i soli isolati dalle basse vie respiratorie*.

Specie	Range (mg/l)	MIC ₅₀ /MIC ₉₀	Resistenza (%)	Bibliografia	Specie	Range (mg/l)	MIC ₅₀ /MIC ₉₀	Resistenza (%)	Bibliografia
Cefixima	<i>S. pneumoniae</i> pen S	0,25 ⁵⁴ /0,5 ^{54,126}	ND ⁵⁴	54. Tempera 2010; 126. Fenoll 2008	Cefpodoxima	<i>S. pneumoniae</i> pen S	0,03 ⁵⁴ /0,06 ^{54,126}	0 ⁵⁴	54. Tempera 2010; 126. Fenoll 2008
	<i>S. pneumoniae</i> pen I	2 ⁵⁴ /8 ⁵⁴ -16 ¹²⁶	ND ⁵⁴	54. Tempera 2010; 126. Fenoll 2008		<i>S. pneumoniae</i> pen I	0,5 ⁴¹ /2 ¹²⁶	18,1 ⁵⁴	54. Tempera 2010; 126. Fenoll 2008
	<i>S. pneumoniae</i> pen R	32 ⁵⁴ /32 ^{54,126}	ND ⁵⁴	54. Tempera 2010; 126. Fenoll 2008		<i>S. pneumoniae</i> pen R	2 ⁴¹ /4 ^{54,126}	88 ⁵⁴	41. Novelli 1989; 54. Tempera 2010; 126. Fenoll 2008
	<i>H. influenzae</i> Amp S- Beta neg	0,03 ⁵⁴ /0,25 ⁵⁴	0 ⁵⁴	54. Tempera 2010		<i>H. influenzae</i> Amp S- Beta neg	0,12 ⁵⁴ /0,25 ⁵⁴	0 ⁵⁴	54. Tempera 2010
	<i>H. influenzae</i> Amp R- Beta pos	0,03 ⁵⁴ /0,06 ⁵⁴	0 ⁵⁴	54. Tempera 2010		<i>H. influenzae</i> Amp R- Beta pos	0,12 ⁵⁴ /0,5 ⁵⁴	0 ⁵⁴	54. Tempera 2010
	<i>H. influenzae</i> Amp S- Beta neg	0,12 ⁵⁴ /0,25 ⁵⁴	0 ⁵⁴	54. Tempera 2010		<i>H. influenzae</i> Amp S- Beta neg	0,12 ⁵⁴ /0,25 ⁵⁴	0 ⁵⁴	54. Tempera 2010
	<i>M. catarrhalis</i> Beta neg	0,03 ⁵⁴ /0,25 ⁵⁴	ND ⁵⁴	54. Tempera 2010		<i>M. catarrhalis</i> Beta neg	0,25 ⁵⁴ /0,5 ⁵⁴	ND ⁵⁴	54. Tempera 2010
	<i>M. catarrhalis</i> Beta pos	0,25 ⁵⁴ /1 ⁵⁴	ND ⁵⁴	54. Tempera 2010		<i>M. catarrhalis</i> Beta pos	0,25 ⁵⁴ /0,5 ⁵⁴	ND ⁵⁴	54. Tempera 2010
	<i>S. pyogenes</i>	0,06 ⁵⁴ /0,12 ⁵⁴	ND ⁵⁴	54. Tempera 2010		<i>S. pyogenes</i>	0,06 ⁵⁴ /0,12 ⁵⁴	ND ⁵⁴	54. Tempera 2010
	<i>K. pneumoniae</i>	0,12 ⁵⁴ /32 ⁵⁴	28 ⁵⁴	54. Tempera 2010		<i>K. pneumoniae</i>	0,25 ⁵⁴ /32 ⁵⁴	30 ⁵⁴	54. Tempera 2010
Ceftibuten	<i>S. pneumoniae</i> pen S	0,03 ⁵⁴ /0,25 ⁵⁴	28 ⁵⁴	54. Tempera 2010	Cefditoren	<i>S. pneumoniae</i> pen S	≤0,015 ⁵⁴ /0,03 ^{54,126}	0 ⁵⁴	54. Tempera 2010; 126. Fenoll 2008
	<i>S. pneumoniae</i> pen I	1 ⁵⁴ /0,25 ⁵⁴	ND ⁵⁴	54. Tempera 2010		<i>S. pneumoniae</i> pen I	0,06 ⁵⁴ /0,5 ^{54,126}	0 ⁵⁴	54. Tempera 2010; 126. Fenoll 2008
	<i>S. pneumoniae</i> pen R	32 ⁵⁴ /32 ⁵⁴	ND ⁵⁴	54. Tempera 2010		<i>S. pneumoniae</i> pen R	0,25 ⁵⁴ /0,50 ⁵⁴ -1 ¹²⁶	0 ⁵⁴	54. Tempera 2010; 126. Fenoll 2008
	<i>H. influenzae</i> Amp S- Beta neg	0,25 ⁵⁴ /0,5 ⁵⁴	0 ⁵⁴	54. Tempera 2010		<i>H. influenzae</i> Amp S- Beta neg	≤0,015 ⁵⁴ /0,03 ⁵⁴	0 ⁵⁴	54. Tempera 2010
	<i>H. influenzae</i> Amp R- Beta pos	0,12 ⁵⁴ /0,5 ⁵⁴	0 ⁵⁴	54. Tempera 2010		<i>H. influenzae</i> Amp R- Beta pos	≤0,015 ⁵⁴ /0,03 ⁵⁴	0 ⁵⁴	54. Tempera 2010
	<i>H. influenzae</i> Amp R- Beta neg	0,12 ⁵⁴ /0,25 ⁵⁴	0 ⁵⁴	54. Tempera 2010		<i>H. influenzae</i> Amp S- Beta neg	≤0,015 ⁵⁴ /0,03 ⁵⁴	0 ⁵⁴	54. Tempera 2010
	<i>M. catarrhalis</i> Beta neg	0,06 ⁵⁴ /0,25 ⁵⁴	ND ⁵⁴	54. Tempera 2010		<i>M. catarrhalis</i> Beta neg	≤0,015 ⁵⁴ /≤0,015 ⁵⁴	0 ⁵⁴	54. Tempera 2010
	<i>M. catarrhalis</i> Beta pos	0,25 ⁵⁴ /0,5 ⁵⁴	ND ⁵⁴	54. Tempera 2010		<i>M. catarrhalis</i> Beta pos	0,12 ⁵⁴ /0,25 ⁵⁴	0 ⁵⁴	54. Tempera 2010
	<i>S. pyogenes</i>	0,25 ⁵⁴ /0,5 ⁵⁴	ND ⁵⁴	54. Tempera 2010		<i>S. pyogenes</i>	0,03 ⁵⁴ /0,03 ⁵⁴	ND ⁵⁴	54. Tempera 2010
	<i>K. pneumoniae</i>	0,12 ⁵⁴ /32 ⁵⁴	ND ⁵⁴	54. Tempera 2010		<i>K. pneumoniae</i>	0,25 ⁵⁴ /2 ⁵⁴	22 ⁵⁴	54. Tempera 2010

* Non sono disponibili i dati relativi alle resistenza nell'adulto e in pediatria ma solo quelli cumulativi. Si deve comunque tenere presente che la maggior parte delle cefalosporine orali vengono somministrate in ambito pediatrico. ND: dato non disponibile

liana nel 2008, è una cefalosporina orale attiva sia nei confronti dei patogeni Gram-positivi, quali *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* meticillino- sensibile, sia Gram-negativi, (*Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis*), indicata nel trattamento delle faringotonsilliti acute, rinosinusiti, bronchiti croniche e CAP. Il ceftidoren, grazie all'affinità per numerose PBP, spesso superiore a quella di altri derivati cefemici di seconda o terza generazione, ha un'elevata attività antibatterica anche

nei confronti di isolati di *Streptococcus pneumoniae* a sensibilità ridotta alla penicillina o anche francamente resistenti (113,124,126,127).

I dati riportati nella tabella XVII mostrano un'elevata attività di alcune cefalosporine di III generazione verso i più comuni patogeni respiratori. I dati di MIC_{50/90} riportati da studi del 2007-2010 confermano quanto detto, con alcune eccezioni riguardanti *Streptococcus pneumoniae* intermedio e resistente alla penicillina e *Klebsiella pneumoniae* (54,126).

Correlazioni dinamico-cinetiche

Come abbiamo già ricordato, le betalattamine sono antibiotici tempo-dipendenti. Con gli studi condotti sull'animale da esperimento è stato dimostrato che le cefalosporine, per produrre almeno un effetto di tipo statico, devono mantenere concentrazioni superiori alle MIC per un periodo di tempo pari al 40% dell'intervallo delle dosi. Per avere un effetto battericida si deve comunque tendere ad un intervallo maggiore, superiore al 40% e fino anche al 70% dell'intervallo delle dosi (4,6,8,9,19,127).

Generalmente, le betalattamine non sono caratterizzate da un lungo effetto post-antibiotico (PAE) (5,20,21). Tuttavia, alcune cefalosporine (tra le molecole orali il cefaclor e il cefditoren e tra le parenterali cefuroxima, cefotaxima, ceftazidima e cefepima) hanno dimostrato di esercitare un effetto post-antibiotico anche di lunga durata, con valori compresi tra 1,0 ora e 4,0 ore sia *in vitro* che *in vivo* nei confronti non solo delle specie Gram-positive, ma anche delle Gram-negative, ad esclusione della *Pseudomonas* spp. (106-111,127-129).

Si tratta di un effetto generalmente concentrazione-dipendente che può essere in parte ricondotto al meccanismo stesso di azione di queste molecole e alla inibizione (a più alte concentrazioni) non solo della PBP3 ma anche di altre PBP con conseguente produzione di sferoplasti (106,109-111). La presenza di un consistente effetto post-antibiotico *in vitro* può rappresentare un fattore da tenere in considerazione nella determinazione degli schemi posologici di trattamento con gli antibiotici e potrebbe, in alcuni casi, permettere un certo prolungamento dell'intervallo tra le dosi (106,128,129).

Infine, sempre nell'ambito delle prerogative farmacodinamiche degli antibiotici, dobbiamo ricordare che quasi tutti i farmaci con attività antimicrobica finiscono per esplicare una azione modificatrice della risposta biologica, sia in alcuni casi per azione diretta sulla risposta cellulare e umorale del sistema immunitario, che indirettamente, come conseguenza dell'effetto battericida con liberazione di proteine citoplasmatiche e di membrana, nonché di endotossine (106,130,131).

Nell'ambito delle betalattamine la classe delle cefalosporine comprende alcune molecole che, pur diffondendo molto poco o per niente negli immunociti, riescono a influenzarne positivamente le specifiche funzioni, modulando la risposta immunologica probabilmente reagendo con recettori di membrana presenti sulla superficie cellulare. In particolare, sia il cefaclor che il ceftazidima, hanno dimostrato un effetto pro-ospite con stimolazione della fagocitosi e del killing e normalizzazione della chemiotassi e del potenziale ossidativo dei macrofagi (130-132).

Aspetti farmacocinetici

Come abbiamo già ricordato, uno dei principali obiettivi perseguiti dalla ricerca chimica nell'ambito delle betalattamine è rappresentato dal raggiungimento di una sufficiente resistenza all'idrolisi in ambiente acido, unitamente a un elevato grado di assorbimento esterno, in modo da permettere la somministrazione orale. La biodisponibilità orale è infatti uno dei principali criteri di selezione delle cefalosporine per quanto concerne gli aspetti farmacocinetici (8,18,104).

Una catena laterale 7- β -arilglicinica conferisce, alle molecole cefemiche, la prerogativa dell'assorbimento orale e infatti tutte le cefalosporine orali che si sono affermate in clinica contengono la fenilglicina, il cui anello benzenico può avere un vario livello di saturazione e presentare o meno radicali sostituenti. La caratteristica chimica che garantisce un buon assorbimento esterno, nell'uomo, dei numerosi derivati 7- β -acil sostituiti è la presenza del gruppo α -aminico, in analogia con l'ampicillina e amoxicillina, che hanno l'identica catena laterale della cefalexina, cefaclor, cefradina, cefadroxil e cefatrizina (8,104,106,107,109).

Se a questo gruppo aggiungiamo anche il cefprozil, cefixima e ceftibuten (tutti dotati di biodisponibilità intrinseca) si comprende perché vi sia uno scarso numero di pro-farmaci cefemici, esteri doppi che abbiano avuto un certo successo terapeutico, ancora presenti nel normale ciclo distributivo del farmaco (cefditoren pivoxil, cefpodoxima-proxetil, cefuroxima axetil) (104,106,109,111). Il cefditoren-pivoxil è il derivato 3-metiliazolilvinilico, il cefpodoxima-proxetil corrisponde al derivato 3-isopropiloxicarboniloxietilico, mentre il cefuroxima-axetil risulta dalla esterificazione 3-acetoxietilica: nella costruzione di tali profarmaci è stata scelta la esterificazione in base alla distribuzione ubiquitaria e alla molteplicità delle esterasi nell'organismo che garantiscono *in vivo* un efficace metabolismo pre-sistemico di questi composti. Tuttavia se da una parte i derivati cefemici con biodisponibilità intrinseca (ad eccezione del cefixima) sono generalmente ben assorbiti, con percentuali uguali o superiori all'80%, per i profarmaci e il cefixima l'assorbimento varia tra il 36 ed il 50% e può oltretutto non essere uniforme dato che dipende da sistemi di trasporto saturabili (Tabb. XVIII,XIX) (8,104,106,109,111,133,134).

Ciò può comportare due aspetti negativi e cioè da un lato una possibile ridotta efficacia dovuta alla presenza di livelli insufficienti di antibiotico nella sede di infezione e dall'altro un possibile rischio di dismicrobismo intestinale legato all'azione del composto attivo sulla flora microbica enterica (8,104,106,109,111,135-137).

Si tratta di un aspetto sempre più importante in terapia antibiotica, anche per le conoscenze sempre più consistenti che abbia-

Tabella XVIII. Profilo farmacocinetico delle cefalosporine orali di prima e seconda generazione (8,104,109,110, mod.).

Parametri	Farmaci	Cefalexima	Cefatrizina	Cefaclor	Cefprozil	Cefuroxima-axetil
Dose (mg)		500	500	500	500	500
C _{max} (mg/l)		18	7	15	11,2	4,4-9,9
T _{max} (ore)		1	2	1	1,2	2,3-3,4
t _{1/2} (ore)		0,9	1,7	1,0	1,3	1,3-1,8
AUC (mg/l-ore)		32	21	22	32	22-41
Biodisponibilità (%)		95	60	90	89	36-52
Cinetica lineare		Si	No	Si	Si	Si
Intervalli di dose (ore)		12	12	8	12	12

Tabella XIX. Profilo farmacocinetico delle cefalosporine orali di terza generazione (8,104,109-111 mod.).

Parametri	Farmaci	Cefixima	Ceftibuten	Cefpodoxima-proxetil	Cefditoren-pivoxil		
Dose (mg)		200	400	200	400	500	400
C _{max} (mg/l)		2,9	4,0	2,6	15,0	4,1	3,8-4,6
T _{max} (ore)		2,8	4,0	2,8	2	4	2,4-3,1
t _{1/2} (ore)		3,4	3,8	2,7	2,5	2,3	1,4-1,7
AUC (mg/l-ore)		22,5	36,4	11,8	79,2	24,6	11,4-17,4
Biodisponibilità (%)		50	40	50	80	45-50	20-50
Cinetica lineare		No		Si		No	Si
Intervalli di dose (ore)		12	24	12	24	12	12

mo sul ruolo del microbiota intestinale in generale e in particolare in pediatria e sulla necessità di alterarlo nella misura minore possibile con l'impiego di antibiotici sistemici (138-141).

Le betalattamine hanno, in genere, una farmacocinetica lineare che non varia significativamente in funzione della dose o della via di somministrazione e anche per le cefalosporine orali è valido questo principio con l'esclusione della cefatrizina, del cefixima e in parte del ceftibuten (per dosi superiori ai 9 mg/kg) (Tabb. XVIII,XIX) (8,104,106,109-111).

Il rene rappresenta l'emuntorio principale nel processo di eliminazione (con l'eccezione del cefixima) e la semivita di eliminazione di queste molecole è generalmente breve e inferiore o uguale alle 2 ore, con alcune eccezioni rappresentate da cefixima, ceftibuten e cefpodoxima-proxetil (Tabb. XVIII,XIX) (8,104,106,109,111). Il recupero urinario come farmaco integro è solitamente molto elevato per le cefalosporine di I e II generazione (a esclusione del cefuroxima-axetil) e per ceftibuten e in parte cefditoren-pivoxil. La posologia giornaliera, anche in base all'efficacia tempo-dipendente, dovrebbe quindi preve-

dere 2 o 3 somministrazioni, al fine di garantire un mantenimento adeguato di concentrazioni superiori alla MIC per un intervallo di tempo sufficientemente lungo nell'arco delle 24 ore (8,104,106,109,111). Infatti l'allungamento della semivita di eliminazione ottenuto nelle cefalosporine di III generazione è stato nel complesso modesto: il cefpodoxima-proxetil e il ceftibuten raggiungono le 2,5-2,9 ore e il cefixima supera di poco le 3 ore (3,4 ore) (Tab. XIX). A nostro avviso, quindi, una somministrazione ogni 12 ore è valida anche per ceftibuten e cefixima, che vengono impiegati solitamente in monosomministrazione giornaliera, con il rischio di non garantire un valore di T>MIC sufficiente (Tabb. XVIII,XIX) (8,104,106,108-111).

Una delle caratteristiche più importanti, per un antibiotico, è un'adeguata distribuzione tissutale o comunque la capacità di raggiungere, nella sede di infezione, le concentrazioni necessarie e sufficienti per garantire la efficacia terapeutica (13,14,18,109).

È noto che la maggior parte delle infezioni non ha luogo nel compartimento vascolare bensì nei tessuti; d'altra parte la quasi totalità delle informazioni farmacocinetiche sugli antibiotici deriva dai

dati ottenuti misurando i livelli ematici nei pazienti o soggetti volontari. Il volume apparente di distribuzione delle cefalosporine orali corrisponde all'acqua corporea extracellulare approssimandosi a 0,25 litri/kg di peso corporeo. In pratica queste molecole, essendo idrosolubili, diffondono bene nel liquido interstiziale senza una consistente penetrazione cellulare (8,18,104,106,109,111). Tutte le cefalosporine orali raggiungono, nella tonsilla e nell'esudato o nella mucosa dell'orecchio medio, concentrazioni pari ad almeno un terzo o un quarto dei contemporanei livelli ematici, garantendo così, almeno in teoria, un'adeguata copertura nei confronti delle specie patogene più frequentemente in causa (8,104,106,109-111,142,143). L'importanza di un'elevata biodisponibilità orale si dimostra anche per quanto concerne la diffusione tissutale. Infatti, sia il cefpodoxima-proxetil che il cefixima sono le uniche due molecole con livelli tissutali inferiori a 1 mg/l in queste sedi, dopo 4 ore dalla somministrazione. Anche il cefuroxima-axetil, alla posologia di 250 mg o 15 mg/kg, ha concentrazioni tissutali relativamente più basse rispetto a quelle osservate con le molecole dotate di biodisponibilità intrinseca e di poco superiori a 1 mg/l.

Raddoppiando la dose si osserva comunque un incremento delle concentrazioni. Il cefditoren pivoxil possiede, nel complesso una buona diffusione tissutale, con una penetrazione nel tessuto tonsillare dell'ordine del 32-55% come rapporto tessuto/plasma (8,104,106,109-111). Dobbiamo comunque ricordare che il dato sui livelli degli antibiotici nei tessuti è di difficile interpretazione, poiché le concentrazioni possono variare da una sede all'altra e inoltre i differenti metodi utilizzati per disporre di liquidi tissutali finiscono probabilmente per alterare la anatomia, la fisiologia e la patologia della regione prescelta (144). Pertanto, se analizziamo i risultati ottenuti con il modello della bolla cutanea da suzione, che rappresenta un buon indice della penetrazione nel compartimento extravascolare, possiamo notare che l'indice di penetrazione rilevato con una molecola a biodisponibilità intrinseca elevata come il cefaclor è pari al 100%, mentre con un profarmaco come il cefditoren pivoxil, pur dotato di una buona diffusibilità, non va oltre il 40-56% (109,111,145,146).

Elevate concentrazioni ematiche e tissutali sono sicuramente importanti ai fini del successo clinico, ma anche in termini di sicurezza e tollerabilità. Infatti, per la risoluzione dell'episodio infettivo riveste particolare importanza la correlazione tra velocità di batteriocidia dell'antibiotico ed entità del picco della concentrazione nel sangue, nel liquido extracellulare e nei tessuti in genere, al fine di ottenere una elevata efficacia potenziale e un trascurabile rischio di resistenze (8,12-14,18,104,106,109,147-149).

Tollerabilità e sicurezza

Per quanto concerne la sicurezza del trattamento dobbiamo comunque rilevare che qualsiasi farmaco antimicrobico ad ampio spettro somministrato per via orale è in grado di provocare, a livello gastro-intestinale, una sofferenza dovuta sia alla irritazione diretta della mucosa che mediata dal dismicrobismo a carico della flora enterica batterica e fungina o, come definito modernamente dalle modificazioni del microbiota intestinale. Tale sofferenza è, entro certi limiti, inversamente proporzionale al grado di biodisponibilità orale dell'antibiotico ed emerge in genere dopo qualche giorno dall'inizio della terapia ed è dose-dipendente (8,104,109,139,141). Anche le cefalosporine, pur caratterizzate da un alto indice terapeutico e da una elevata tollerabilità, possono comunque provocare, con un ciclo di terapia orale di 7-10 giorni, modificazioni consistenti del microbiota intestinale: il rischio di colonizzazione da *Clostridium difficile* (senza necessariamente arrivare a una vera e propria colite pseudomembranosa) è stato valutato, nel passato, in studi condotti dal nostro gruppo e da altri Autori (136,150-153). Confrontando i risultati ottenuti con le varie cefalosporine orali, emerge, pur nell'esiguità della casistica, che soltanto il cefaclor non provoca alterazioni significative del microbiota intestinale e non determina una colonizzazione da *Clostridium difficile* in nessuno dei pazienti trattati (136,150-153). Recentemente è stato suggerito che l'aumentata crescita del *Clostridium difficile* sia anche da imputare a una ridotta produzione di acidi biliari secondari da parte di specie batteriche come il *Clostridium scindens* presente normalmente nel microbiota intestinale umano e sensibile agli antibiotici attivi sugli anaerobi (154,155). È quindi verosimile che gli antibiotici che non siano attivi su questa specie possano comportare un ridotto rischio di colite pseudomembranosa (154,155).

La migliore tollerabilità del cefaclor è risultata chiaramente anche in due metanalisi relative ai dati di efficacia e tollerabilità su circa 8.000 pazienti, pubblicati su cefaclor e su altre molecole di confronto (prevalentemente betalattamine penamiche o cefemiche) per la terapia dell'otite media e della faringotonsillite. In entrambe le patologie l'efficacia clinica è stata elevata con tutti gli antibiotici considerati, senza differenze significative (156,157). Tuttavia, dall'analisi effettuata risulta che gli effetti collaterali a carico dell'apparato gastroenterico sono stati significativamente meno frequenti con cefaclor piuttosto che con le altre molecole di confronto (Tabb. XX,XXI) (156,157).

Nel caso del cefditoren-pivoxil, soprattutto con la posologia di 400 mg 2 volte al giorno, l'incidenza della diarrea è risultata del 7,5-19%, significativamente superiore a quella osservata con ce-

Tabella XX. Meta-analisi per l'otite media: efficacia clinica^a ed eventi avversi (24 studi) (156, mod.).

Pazienti (N.)	Cefaclor (%)	Comparatore (%)	
Efficacia clinica			
360	164/182 (90,1)	157/178 (88,2)	Amoxicillina
627	261/322 (81,1)	262/305 (85,9)	Co-amoxiclav ^b
475	203/248 (89,0)	185/227 (81,5)	Cefalosporine di II generazione ^c
1.137	429/482 (81,9)	598/655 (91,3)	Cefalosporine di II generazione ^d
717	318/350 (90,9)	334/367 (91,0)	Macrolidi ^e
374	166/191 (86,9)	175/183 (95,6)	Co-trimossazolo
3.690	1.541/1.775 (86,8)	1.711/1.915 (89,3)	NS
Eventi avversi			
Gastrointestinali	167 (7,9)	298 (13,2)	
Diarrea ^f	64 (3,0)	85 (3,8)	
Allergia ^g	36 (1,7)	59 (2,6)	
Altro ^h	24 (1,1)	15 (0,7)	
Totale	282/2.114 (13,3)	440/2.262 (19,4)	
$p < 0,0001$			
<small>^aGuarigione + miglioramento; ^bincludendo ampicillina-sulbactam; ^ccefprozil, cefuroxima-axetil; ^dcefetamet pivoxil, cefpodoxima-proxetil, cefixima, ceftibuten; ^eeritromicina + sulfafuroxazolo, claritromicina, azitromicina; ^fcome indicato specificatamente nello studio; ^grash, dermatite, orticaria, esantema; ^hmal di testa, irritabilità, insonnia, incremento di AST e ALT</small>			

furoxima-axetil, cefadroxil, claritromicina, cefpodoxima-proxetil o penicillina V (158-160). Comunque le percentuali di pazienti che hanno interrotto il trattamento per eventi avversi è stata in generale simile, per cefditoren pivoxil, rispetto a quelle di pazienti trattati con gli antibiotici di confronto (158-160).

Conclusioni

Il valore clinico di amoxicillina e clavulanato, associati in varie proporzioni, è ampiamente emerso negli scorsi anni, nel trattamento di infezioni respiratorie alte e basse, otorinolaringoiatriche, odontostomatologiche, della cute e tessuti molli, urinarie e in chemioprolifassi chirurgica ostetrico-ginecologica e addominale (24,26,159-164).

Tabella XXI. Meta-analisi per faringotonsillite e/o tonsillite: efficacia clinica e microbiologica^a (16 studi) ed eventi avversi (13 studi) (157, mod.).

	Studi (N.)	Pazienti (N.)	Cefaclor (%)	Comparatore (%)
Guarigione clinica (fine della terapia)	16	3.533	1.523/1.624 (93,8%)	1.762/1.909 (92,3%)
Eradicazione (fine della terapia)	14	2.617	1.079/1.166 (92,6%)	1.325/1.451 (91,3%)
Eventi avversi				
Totale	13	2.274	95/1.120 (8,5%)	179/1.154 (15,5%)
$p < 0,01$				
Incidenza di eventi avversi gravi con sospensione del trattamento			8/1.120 (0,7%)	16/1.154 (1,4%)
<small>^aGuarigione+miglioramento</small>				

In particolare, l'associazione preconstituita fra amoxicillina e acido clavulanico nella formulazione 7:1, sia nel paziente adulto che in età pediatrica, presenta tutta una serie di vantaggi riconducibili, da una parte, alla maggiore quantità di amoxicillina per dose unitaria, che permette così di impiegare, nella quasi totalità dei casi, lo schema posologico ogni 12 ore, grazie all'aumentato periodo di tempo con livelli ematici e/o tissutali superiori alle concentrazioni minime inibenti i patogeni sensibili in causa. D'altra parte la riduzione della quantità totale giornaliera di clavulanato, pur mantenendo livelli adeguati dell'inibitore per l'80-100% dell'intervallo fra le dosi, comporta in generale un miglioramento della tollerabilità gastrointestinale e una migliore palatabilità della sospensione pediatrica. Del resto, i parametri farmacocinetici non subiscono modificazioni significative in funzione dell'età del soggetto, dimostrando così prerogative cinetiche equivalenti nell'adulto e nel bambino, con rapida diffusione nel compartimento extravascolare e con concentrazioni tissutali sufficientemente alte e persistenti.

Tra le betalattamine orali, le cefalosporine di II e III generazione sono considerate farmaci di prima scelta, insieme alle penicilline semisintetiche, da sole o associate a inibitori delle betalattamasi, in particolare nel trattamento delle infezioni respiratorie con particolare riferimento alla popolazione pediatrica (111,149,155,157,165). Nell'ambito delle cefalosporine sono preferibili le molecole di II generazione per la prevalenza tra i patogeni responsabili di infezione di specie Gram-positivo di *Haemophilus influenzae*, in parte di *Moraxella catarrhalis* ed eventualmente di specie anaerobiche, tendenzialmente più sen-

sibili a queste betalattamine cefemiche piuttosto che ai derivati di III generazione (8,104,107,120).

Questa preferenza è confermata dai dati di sensibilità *in vitro* che mostrano come queste molecole siano ancora competitive verso questi patogeni.

Le prerogative farmacocinetiche delle cefalosporine dimostrano che si tratta, in genere, di molecole caratterizzate da un'ottima biodisponibilità in funzione della via di somministrazione elettiva, con un volume di distribuzione legato alle caratteristiche di idrosolubilità della classe che sfiora comunque l'acqua intracellulare, una scarsa biotrasformazione e una prevalente eliminazione renale. Nella finalizzazione chemioterapica si tratta quindi di farmaci antimicrobici quasi sempre in grado di raggiungere, in funzione della posologia, le più frequenti sedi di infezione mante-

nendo, per un tempo sufficientemente lungo, concentrazioni adeguate a esplicare la notevole efficacia terapeutica che li caratterizza (8,104,109,149,156,157,165). Le cefalosporine, caratterizzate come abbiamo detto da una efficacia tempo-dipendente, devono mantenere, nella sede di infezione, concentrazioni superiori alla MIC per il patogeno responsabile per un periodo di tempo generalmente non inferiore alla metà dell'intervallo tra le dosi, al fine di garantire il successo terapeutico. È evidente, anche in base a questi dati, che la corretta posologia per questa classe di antibiotici, salvo alcune eccezioni relative soprattutto a cefalosporine parenterali a lunga semivita come ad esempio il ceftriaxone, dovrebbe prevedere almeno due somministrazioni nell'arco delle 24 ore, al fine di garantire efficaci livelli ematici e tissutali per un adeguato periodo di tempo.

Bibliografia

1. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS et al. Bad bugs, no drugs: no ESCAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;48(1):1-12.
2. Watkins RR, Bonomo RA. Overview: Global and Local Impact of Antibiotic Resistance. *Infect Dis Clin North Am* 2016;30(2):313-322.
3. Neu HC. Infection problems for the 1990's--do we have an answer? *Scand J Infect Dis* 1993;91(Suppl.):7-13.
4. Craig WA, Gudmundsson S. Postantibiotic effect. In: Lorian V (ed): *Antibiotics in Laboratory Medicine*. Third Edition. Williams & Wilkins 1991;403-431.
5. McDonald PJ, Craig WA, Kunin CM. Persistent effect of antibiotics on *Staphylococcus aureus* after exposure for limited periods of time. *J Infect Dis* 1977;135 (2):217-223.
6. Craig WA. Interrelationship between pharmacokinetics and pharmacodynamics in determining dosage regimens for broad-spectrum cephalosporins. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1995;22:89-96.
7. Peterson LR. Penicillins for treatment of pneumococcal pneumonia: does in vitro resistance really matter? *Clin Infect Dis* 2006;42(2):224-233.
8. Petri WA Jr. Chapter 53. Penicillins, cephalosporins, and other β -lactam antibiotics. In: Goodman & Gilman's: *The pharmacological basis of therapeutics*. Brunton LL (Ed), Chabner BA and Knollmann BC (Ass Eds) Twelfth Edition. McGraw-Hill 2011;1477-1504.
9. Craig WA, Andes D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:255-259.
10. Levison ME. Pharmacodynamics of antibacterial drugs. *Infect Dis Clin North Am* 2000;14:281-291.
11. Wise R. Tissue penetration of the fourth generation parenteral cephalosporins. *J Chemother* 1996;8 (Suppl 2):63-72.
12. Schentag JJ. Clinical significance of antibiotic tissue penetration. *Clin Pharmacokinet* 1989;16(Suppl 1):25S-31S.
13. Mazzei T, Mini E, Novelli A. Rilevanza clinica del legame proteico degli antibiotici con particolare riferimento alle betalattamine cefemiche. *Giornale It Chemioterapia* 1994;41:79-89.
14. Barza M. Principles of tissue penetration of antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 1981;8(Suppl C):7-28.
15. du Souich P, Verges J, Erill S. Plasma protein binding and pharmacological response. *Clin Pharmacokinet* 1993;24(6):435-440.
16. Ryan DM. Pharmacokinetics of antibiotics in natural and experimental superficial compartments in animals and humans. *J Antimicrob Chemother* 1993;31(Suppl D):1-16.
17. Derendorf H. Pharmacokinetic evaluation of beta-lactam antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 1989;24:407-413.
18. de Gaudio AR, Rinaldi S, Novelli A. Chapter 7-Systemic Antibiotics in "In-

- fection Control in the Intensive Care Unit" van Saene HKF, de la Cal M, Silvestri L Eds, Springer, Milano, 2005; pp 91-154.
19. Nicolau DP. Optimizing outcomes with antimicrobial therapy through pharmacodynamic profiling. *J Infect Chemother* 2003;9(4):292-296.
 20. Craig WA. Postantibiotic effects in experimental infection models: relationship to in vitro phenomena and to treatment of infections in man. *J Antimicrob Chemother* 1993;31(Suppl D):149-158.
 21. Zhanel GC, Craig WA. Pharmacokinetic contributions to postantibiotic effects. *Clin Pharmacokinet* 1994;27(5):377-392.
 22. Craig WA. Antimicrobial resistance issues of the future. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1996;25:213-217.
 23. MacGowan AP. Elements of design: the knowledge on which we build. *Clin Microbiol Infect* 2004;(Suppl 2):6-11.
 24. Brogden RN, Carmine A, Heel RC, Morley PA, Speight TM and Avery GS. Amoxicillin/clavulanic acid: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetics and therapeutic use. *Drugs* 1981;22:337-362.
 25. Payne DJ, Cramp R, Winstanley DJ and Knowles DJC. Comparative activities of clavulanic acid, sulbactam and tazobactam against clinically important beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:767-772.
 26. Todd PA, Benfield P. Amoxicillin/clavulanic acid: an update of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs* 1990;39:264-307.
 27. Geddes AM, Klugman KP, Rolinson GN. Introduction: historical perspective and development of amoxicillin/clavulanate. *Int J Antimicrob Agents* 2007;30(Suppl. 2):S109-S112.
 28. Drawz SM, Bonomo RA. Three decades of beta-lactamase inhibitors. *Clin Microbiol Rev* 2010;23(1):160-201.
 29. Buynak JD. Understanding the longevity of the beta-lactam antibiotics and of antibiotic/beta-lactamase inhibitor combinations. *Biochem Pharmacol* 2006;71(7):930-940.
 30. Rolinson GN. A review of the microbiology of amoxicillin/clavulanic acid over the 15 year period 1978-1993. *J Chemother* 1994;6:283-318.
 31. Ashford WA, Golash RG, Hemming VG. Penicillinase producing *Neisseria gonorrhoeae*. *Lancet* 1976;308:657-658.
 32. Konca C, Tekin M, Uckardes F et al. Antibacterial resistance patterns of pediatric community-acquired urinary infection: Overview. *Pediatr Int* 2017;59(3): 309-315.
 33. Launay E, Levieux K, Levy C et al. Compliance with the current recommendations for prescribing antibiotics for paediatric community-acquired pneumonia is improving: data from a prospective study in a French network. *BMC Pediatr* 2016;16(1):126.
 34. Park JY, Park S, Lee SH et al. Microorganisms causing community-acquired acute bronchitis: The Role of bacterial infection. *PLoS One* 2016;11(10): e0165553.
 35. Pottumarthy S, Sader HS, Fritsche TR, Jones RN. Susceptibility patterns for amoxicillin/clavulanate tests mimicking the licensed formulations and pharmacokinetic relationships: do the MIC obtained with 2:1 ratio testing accurately reflect activity against beta-lactamase-producing strains of *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis*? *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005;53(3):225-231.
 36. Rennie RP, Jones RN, Mutnick AH; SENTRY Program Study Group (North America). Occurrence and antimicrobial susceptibility patterns of pathogens isolated from skin and soft tissue infections: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (United States and Canada, 2000). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003;45(4):287-293.
 37. Rossignol L, Vaux S, Maugat S et al. Incidence of urinary tract infections and antibiotic resistance in the outpatient setting: a cross-sectional study. *Infection* 2017;45(1):33-40.
 38. Sader HS, Jacobs MR, Fritsche TR. Review of the spectrum and potency of orally administered cephalosporins and amoxicillin/clavulanate. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007;57(3 Suppl):5S-12S.
 39. Segura-Egea JJ, Gould K, Şen BH et al. Antibiotics in Endodontics: a review. *Int Endod J* 2016; 22.
 40. Soares GM, Figueiredo LC, Faveri M, Cortelli SC, Duarte PM, Feres M. Mechanisms of action of systemic antibiotics used in periodontal treatment and mechanisms of bacterial resistance to these drugs. *J Appl Oral Sci* 2012; 20(3):295-309.
 41. Novelli A, Reali EF, Fallani S, Periti P. Beta-lactamase evaluation of the amoxicillin-clavulanate association. *Drugs Exptl Clin Res* 1989;15:151-154.
 42. Cooper CE, Slocombe B, White AR. Effect of low concentrations of clavulanic acid on the in vitro activity of amoxicillin against beta-lactamase-producing *Branhamella catarrhalis* and *Haemophilus influenzae*. *J Antimicrob Chemother* 1990;26:371-380.
 43. Calver AD, Walsh NS, Quinn PF et al. Dosing of amoxicillin/clavulanate given every 12 hours is as effective as dosing every 8 hours for treatment of lower respiratory tract infection. *Clin Infect Dis* 1997;24:570-574.
 44. Moonsammy G, Tucker R, Rosen R, Drehobl M. Improved safety profile of a new amoxicillin/clavulanate adult BID formulation compared with the standard A/C TID formulation. Proc 36th ICAAC, New Orleans, USA, 15-18 Sept. 1996.
 45. Stein GE, Gurwith MJ. Amoxicillin-potassium clavulanate, a beta-lactamase-resistant antibiotic combination. *Clin Pharm* 1984;3:591-593.
 46. Caron F, Ducrotte P, Larebours E, Colin R, Humbert G, Denis P. Effects of amoxicillin-clavulanate combination on the motility of the small intestine in human beings. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:1085-1088.
 47. Steele RW, Estrada B, Begué RE, Mirza A, Travillion DA, Thomas MP. A double-blind taste comparison of pediatric antibiotic suspensions. *Clin Pediatr* 1997;36:193-199.
 48. Thorburn CE, Molesworth SJ, Sutherland R, Rittenhouse S. Postantibiotic

- and post- β -lactamase inhibitor effects of amoxicillin plus clavulanate. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:2796-2801.
49. Hayes MV, Orr DC. Mode of action of ceftazidime: affinity for the penicillin-binding proteins of *Escherichia coli* K12, *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 1983;12(2):119-126.
 50. Mitsuyama J, Takahata M, Yasuda T, Saikawa I. The mechanism of action of piperacillin-analogues in vitro; effect of the carbon number at the N-4 position of 2,3-dioxopiperazine on the outer membrane permeability, stability to beta-lactamase and binding affinity to penicillin-binding proteins. *J Antibiot (Tokyo)* 1987;40(6):868-872.
 51. Curtis NA, Orr D, Ross GW, Boulton MG. Affinities of penicillins and cephalosporins for the penicillin-binding proteins of *Escherichia coli* K-12 and their antibacterial activity. *Antimicrob Agents Chemother* 1979;16(5):533-9.1979.
 52. Periti P, Nicoletti P. Classification of betalactam antibiotics according to their pharmacodynamics. *J Chemother* 1999;11(5):323-330.
 53. López-Cerero L, Picón E, Morillo C et al. Comparative assessment of in-oculum effects on the antimicrobial activity of amoxicillin-clavulanate and piperacillin-tazobactam with extended-spectrum beta-lactamase-producing and extended-spectrum beta-lactamase-non-producing *Escherichia coli* isolates. *Clin Microbiol Infect* 2010;16(2):132-136.
 54. Tempera G, Furneri PM, Ferranti C et al. In vitro activity of ceftidoren versus other antibiotics against *S. pneumoniae* clinical strains isolated in Italy. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2010;23(3):833-840.
 55. Watanabe S, Ohnishi T, Yuasa A et al. The first nationwide surveillance of antibacterial susceptibility patterns of pathogens isolated from skin and soft-tissue infections in dermatology departments in Japan. *J Infect Chemother* 2017;S1341-321X(17)30122-8.
 56. Cuevas O, Cercenado E, Gimeno M, Marín M, Coronel P, Bouza E; Spanish Urinary Tract Infection Study Group (SUTIS). Comparative in vitro activity of ceftidoren and other antimicrobials against Enterobacteriaceae causing community-acquired uncomplicated urinary tract infections in women: a Spanish nationwide multicenter study. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2010;67(3):251-260.
 57. Qiao LD, Chen S, Yang Y et al. Characteristics of urinary tract infection pathogens and their in vitro susceptibility to antimicrobial agents in China: data from a multicenter study. *BMJ Open* 2013;3(12):e004152.
 58. Bader MS, Loeb M, Brooks AA. An update on the management of urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance. *Postgrad Med* 2017; 129(2):242-258.
 59. Butler CC, O'Brien K, Wootton M; DUTY Study Team. Empiric antibiotic treatment for urinary tract infection in preschool children: susceptibilities of urine sample isolates. *Fam Pract* 2016;33(2):127-132.
 60. Mantadakis E, Vouloumanou EK, Panopoulou M et al. Susceptibility patterns of uropathogens identified in hospitalised children with community-acquired urinary tract infections in Thrace, Greece. *J Glob Antimicrob Resist* 2015;3 (2):85-90.
 61. Stapleton PJ, Lundon DJ, McWade R et al. Antibiotic resistance patterns of *Escherichia coli* urinary isolates and comparison with antibiotic consumption data over 10 years, 2005-2014. *Ir J Med Sci* 2017;186(3):733-741.
 62. Yolbaş I, Tekin R, Kelekci S et al. Community-acquired urinary tract infections in children: pathogens, antibiotic susceptibility and seasonal changes. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;17(7):971-976.
 63. Yakubov R, van den Akker M, Machamad K, Hochberg A, Nadir E, Klein A. Antimicrobial resistance among uropathogens that cause childhood community-acquired urinary tract infections in central israel. *Pediatr Infect Dis J* 2017;36(1):113-115.
 64. Yang Q, Xu Y, Chen M et al. In vitro activity of ceftidoren and other comparators against *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* causing community-acquired respiratory tract infections in China. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012;73(2):187-191.
 65. Jacobs MR, Felmingham D, Appelbaum PC, Grüneberg RN, Alexander Project Group. The Alexander Project 1998-2000: susceptibility of pathogens isolated from community-acquired respiratory tract infection to commonly used antimicrobial agents. *J Antimicrob Chemother* 2003;52(2):229-246.
 66. Koeth LM, Jacobs MR, Good CE et al. Comparative in vitro activity of a pharmacokinetically enhanced oral formulation of amoxicillin/clavulanic acid (2000/125 mg twice daily) against 9172 respiratory isolates collected worldwide in 2000. *Int J Infect Dis* 2004;8(6):362-373.
 67. Mathura S, Fuchs A, Bielicki J, Van Den Anker JN, Sharland M. Antibiotic Use for Community Acquired Pneumonia (CAP) in Neonates and Children: Evidence Update. http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/21/applications/s6_paed_antibiotics_appendix3_cap.pdf?ua=1. 2016
 68. Esposito S, Cohen R, Domingo JD et al. Antibiotic therapy for pediatric community-acquired pneumonia: do we know when, what and for how long to treat? *Pediatr Infect Dis J* 2012;31(6):e78-85.
 69. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2014;59(2):e10-52.
 70. Tancawan AL, Pato MN, Abidin KZ et al. Amoxicillin/clavulanic acid for the treatment of odontogenic infections: a randomised study comparing efficacy and tolerability versus Clindamycin. *Int J Dent* 2015; 2015:472470.
 71. Siqueira JF, Rocças I. Present status and future directions in endodontic microbiology. *Endodontic Topics* 2014;30:3-22.
 72. Japoni A, Vazin A, Noushadi S, Kiany F, Japoni S, Alborzi A. Antibacterial susceptibility patterns of *Porphyromonas gingivalis* isolated from chronic periodontitis patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2011;16 (7):e1031-5.

73. Koeth LM, Good EC, Appelbaum PC et al. Surveillance of susceptibility patterns in 1297 European and US anaerobic and capnophilic isolates to co-amoxiclav and five other antimicrobial agents. *J Antimicrob Chemother* 2004;53:1039-1044.
74. Jackson D, Cooper DL, Filer CW, Langley PF. Augmentin absorption, excretion and pharmacokinetic studies in man. *Postgrad Med* 1984;76(Suppl.): 51-70.
75. Jones AE, Barnes ND, Tasker TCG and Horton R. Pharmacokinetics of intravenous amoxicillin and potassium clavulanate in seriously ill children. *J Antimicrob Chemother* 1990;25:269-274.
76. Cox AL, Meewis JMJM and Horton R. Penetration into lung tissue after intravenous administration of amoxicillin/clavulanate. *J Antimicrob Chemother* 1989;24(Suppl.B):87-91.
77. Adam D, deVisser I and Koeppel P. Pharmacokinetics of amoxicillin and clavulanic acid administered alone and in combination. *Antimicrob Agents Chemother* 1982;22:353-357.
78. Hampel B, Lode H, Bruckner G and Koeppel P. Comparative pharmacokinetics of sulbactam/ampicillin and clavulanic acid/amoxicillin in human volunteers. *Drugs* 1988;35(Suppl.7):29-33.
79. Eshelman FN, Spyker DA. Pharmacokinetics of amoxicillin and ampicillin: crossover study of the effect of food. *Antimicrob Agents Chemother* 1978; 14:539-543.
80. Staniforth DH, Clarke HL, Horton R, Jackson D and Lau D. Augmentin bioavailability following cimetidine, aluminum hydroxide and milk. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1985;23:154-157.
81. Bakken SJ, Bruun JN, Gaustad P and Tasker TCG. Penetration of amoxicillin and potassium clavulanate into cerebrospinal fluid of patients with inflamed meninges. *Antimicrob Agents Chemother* 1986;30:481-484.
82. Wise R, Donovan IA, Drumm J, Andrews JM, Stephenson P. The penetration of amoxicillin/clavulanic acid into peritoneal fluid. *J Antimicrob Chemother* 1983;11:57-60.
83. Gould IM, Harvey G, Golder D et al. Penetration of amoxicillin/clavulanic acid into bronchial mucosa with different dosing regimens. *Thorax* 1994;49:999-1001.
84. Cook PJ, Andrews JM, Woodcock J, Wise R, Honeybourne D. Concentration of amoxicillin and clavulanate in lung compartments in adults without pulmonary infection. *Thorax* 1994; 49:1134-1138.
85. Novelli A, Reali EF, Balocchini E et al. Diffusione nel liquido di vescicola cutanea da suzione di amoxicillina ed acido clavulanico dopo somministrazione orale in dose singola o ripetuta della loro associazione preconstituita ed in proporzione 7:1. *Farmaci & Terapia* 1987;4:250-257.
86. The bactericidal effect of amoxicillin/clavulanic acid, against *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis*, at concentrations simulating those achieved in serum of man following oral dosage of 625 mg Augmentin (8-hourly) compared with 1 g Augmentin (12-hourly). SB Report No. PB-1019/BRL-025000/1, 1993.
87. The bactericidal effect of amoxicillin/clavulanic acid, against *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis*, at concentrations simulating those achieved in the serum of man following oral dosage of 375 Augmentin (8-hourly) compared with 625 mg Augmentin (12-hourly). SB Report No. PB-1030/BRL25000/1, 1992.
88. Passali D, Mazzei T, Novelli A, Fallani S, Dentico P, Mezzedimi C, Passali GC, Bellussi L. Amoxicillin/clavulanate in chronic rhinosinusitis: tissue and serum distribution. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 2001;55(3):259-264.
89. Scaglione F, Caronzolo D, Pintucci JP, Frascchini F. Measurement of cefaclor and amoxicillin-clavulanic acid levels in middle-ear fluid in patients with acute otitis media. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47(9):2987-9.
90. Nelson JD, Kusmiesz H, Shelton S. Pharmacokinetics of potassium clavulanate in combination with amoxicillin in pediatric patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1982;21:681-682.
91. Schaad UB, Casey PA, Cooper DL. Single-dose pharmacokinetics of intravenous clavulanic acid with amoxicillin in pediatric patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1983;23:252-255.
92. van Njekerkerk CH, van den Ende J, Hundt HKL, Louw EA. Pharmacokinetic study of a pediatric formulation of amoxicillin and clavulanic acid in children. *Eur J Clin Pharmacol* 1985;29:235-239.
93. Schaad UB, Casey PA, Ravenscroft AT. Pharmacokinetics of a syrup formulation of amoxicillin-potassium clavulanate in children. *J Antimicrob Chemother* 1986;17:341-345.
94. Reed MD. Clinical pharmacokinetics of amoxicillin and clavulanate. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:949-954.
95. Kearns GL, Reed MD. Clinical pharmacokinetics in infants and children: a reappraisal. *Clin Pharmacokinet* 1989;17(Suppl 1):29-67.
96. Thorburn CE, Tyler J, Fairclough HA, Winstanley DJ. A new BID dose of Augmentin: Bactericidal activity of human serum concentrations simulated in an in vivo pharmacokinetic model. Abstr. No. 88 p135 Proc. 33rd ICAAC, New Orleans, USA, Oct. 1993.
97. Poveda Roda R, Bagan JV, Sanchis Bielsa JM, Carbonell Pastor E. Antibiotic use in dental practice. A review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2007; 12(3):E186-92.
98. Neu HC, Wilson AP, Grüneberg RN. Amoxicillin/clavulanic acid: a review of its efficacy in over 38,500 patients from 1979 to 1992. *J Chemother* 1993;5 (2):67-93.
99. White AR, Kaye C, Poupard J, Pypstra R, Woodnutt G, Wynne B. Augmentin (amoxicillin/clavulanate) in the treatment of community-acquired respiratory tract infection: a review of the continuing development of an innovative antimicrobial agent. *J Antimicrob Chemother* 2004;53 Suppl 1:i3-20.
100. Easton J, Noble S, Perry CM. Amoxicillin/clavulanic acid: a review of its use in the management of paediatric patients with acute otitis media. *Drugs* 2003;63(3):311-340.
101. Committee on Safety of Medicines. Cholestatic jaundice with co-amoxiclav. *Curr Problems* 1993;19:2.

102. Garcia-Rodriguez LA, Stricker BHC, Zimmermann HJ. Risk of acute liver injury associated with the combination of amoxicillin and clavulanic acid. *Arch Intern Med* 1996;156:1327.
103. Ferrer P, Amelio J, Ballarín E et al. PROTECT Work Package 2. Systematic Review and Meta-Analysis: Macrolides- and Amoxicillin/Clavulanate-induced Acute Liver Injury. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2016;119(1):3-9.
104. Periti P, Mazzei T, Mini E, Novelli A, Reali EF. Attualità delle cefalosporine in chemioterapia. Edizioni Riviste Scientifiche, Firenze, 1988.
105. Nikaido H, Normark S. Sensitivity of *Escherichia coli* to various betalactams is determined by the interplay of outer membrane permeability and degradation by periplasmic beta-lactamases: a quantitative predictive treatment. *Mol Microbiol* 1987;1:29-36.
106. Fallani S, Cassetta MI, Arriguicci S, Novelli A. Aspetti farmacologici delle cefalosporine. *Farmaci e Terapia* 2003;20(1,2):9-18.
107. Periti P. Il cefacloro, farmaco antimicrobico modello nella valutazione farmacologica clinica delle betalattamine cefemiche orali. *Farmaci & Terapia* 1994;XI(Suppl 1).
108. Russo G, Mazzei T, Varaldo PE, Novelli A, Mini E. Aspetti microbiologici e farmacologici clinici del cefacloro e di una nuova preparazione farmaceutica: il cefacloro a rilascio modificato. *Le infezioni in Medicina* 1996;4(Suppl. 1):3-15.
109. Novelli A, Fallani S, Cassetta MI, Conti S. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral cephalosporins as critical factors in choice of antibiotics. *Int J Antimicrob Ag* 2000;501-505.
110. Novelli A, Conti S, Cassetta MI, Fallani S. Cephalosporins: a pharmacological update. *Clin Microbiol Infect* 2000;6(Suppl 3):50-52.
111. Mazzei T, Novelli A. Cefditoren pivoxil: una nuova cefalosporina orale per il trattamento delle infezioni respiratorie comunitarie. *Farmaci & Terapia* 2008;XXV(1-2):1-20.
112. Neu HC. β -lactam antibiotics: structural relationships affecting in vitro activity and pharmacologic properties. *Rev Infect Dis* 1986;8(3):S237-S259.
113. Murthy B, Schmitt-Hoffmann A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ceftobiprole, an anti-MRSA cephalosporin with broad-spectrum activity. *Clin Pharmacokinet* 2008;47(1):21-33.
114. Zhanel GG, Sniezek G, Schweizer F et al. Ceftriaxone: a novel broad-spectrum cephalosporin with activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Drugs* 2009;69(7):809-831.
115. Livermore DM, Williams JD, Davy KW. Cephalosporin resistance in *Pseudomonas aeruginosa*, with special reference to the proposed trapping of antibiotics by beta-lactamase. *Chemioterapia* 1985;4(1):28-35.
116. Doern GV, Brueggemann A, Holley HP Jr, Rauch AM. Antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* recovered from outpatients in the United States during the winter months of 1994 to 1995: results of a 30-center national surveillance study. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40(5):1208-1113.
117. Scott LJ, Ormrod D, Goa KL. Cefuroxime axetil: an updated review of its use in the management of bacterial infections. *Drugs* 2001;61(10):1455-500.
118. Marchese A, Gualco L, Cochetti I et al. Antibiotic susceptibility and serotype distribution in *Streptococcus pneumoniae* circulating in Italy: results of the SEMPRES surveillance study (2000-2002). *Int J Antimicrob Agents* 2005;26(2):138-45.
119. Wiseman LR, Balfour JA. Cefbuten. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy. *Drugs* 1994;47(5):784-808.
120. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 7.1, 2017. <http://www.eucast.org>.
121. Bergogne-Berezin E. Cefpodoxime proxetil in upper respiratory tract infections. *Drugs* 1991;42(Suppl 3):25-33.
122. Fulton B, Perry CM. Cefpodoxime proxetil: a review of its use in the management of bacterial infections in paediatric patients. *Paediatr Drugs* 2001;3(2):137-158.
123. Stefani S, Mezzatesta ML, Fadda G et al. Antibacterial activity of cefditoren against major community-acquired respiratory pathogens recently isolated in Italy. *J Chemother* 2008;20(5):561-569.
124. Mezzatesta ML, Gona F, Marchese G et al. Cefditoren versus community-acquired respiratory pathogens: time-kill studies. *J Chemother* 2009;21(4):378-382.
125. Balfour JA, Benfield P. Cefpodoxime proxetil. An appraisal of its use in antibacterial cost-containment programmes, as stepdown and abbreviated therapy in respiratory tract infections. *Pharmacoeconomics* 1996;10(2):164-178.
126. Fenoll A, Giménez MJ, Robledo O et al. Influence of penicillin/amoxicillin non-susceptibility on the activity of third-generation cephalosporins against *Streptococcus pneumoniae*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008;27(1):75-80.
127. MacGowan AP, Bowker KE. Pharmacodynamics of antimicrobial agents and rationale for their dosing. *Chemother* 1997;9(Suppl. 1):64-73.
128. Novelli A. Molecular factors responsible for the clinical efficacy of cefaclor. In "The role of cefaclor in achieving optimal patient outcomes" P. Cole Ed., R Soc Med press Ltd, pp 25-32, 1998
129. Novelli A, Mazzei T, Fallani S, Cassetta MI, Conti S. Effetto post-antibiotico in vitro di β -lattamine orali. *Farmaci & Terapia* 1997;14:1-5.
130. Ritts RE. Antibiotics as biological response modifiers. *J Antimicrob Chemother* 1990;26(Suppl C):31-36.
131. Periti P. Immunopharmacology of oral betalactams. *J Chemother* 1998;10(2):91-96.
132. Mangano K, Quattrocchi C, Aiello C et al. Immunomodulatory properties of cefaclor: in vivo effect on cytokine release and lymphoproliferative response in rats. *J Chemother* 2006;18:641-647.
133. Klepser ME, Marangos MN, Patel KB, Nicolau DP, Quintiliani R, Nightingale CH. Clinical pharmacokinetics of newer cephalosporins. *Clin Pharmacokinet* 1995;28(5):361-384.
134. Li JT, Hou F, Lu H, Li TY, Li H. Phase I clinical trial of cefditoren pivoxil (ME

- 1207): pharmacokinetics in healthy volunteers. *Drugs Exp Clin Res* 1997;23(5-6):145-150.
135. Edlund C, Stark C, Nord CE. The relationship between an increase in beta-lactamase activity after oral administration of three new cephalosporins and protection against intestinal ecological disturbances. *J Antimicrob Chemother* 1994;34:127-138.
136. Novelli A, Mazzei T, Fallani S, Dei R, Cassetta MI, Conti S. Beta-lactam therapy and intestinal flora. *J Chemother* 1995;7:25-32.
137. Harrison CJ. Using antibiotic concentrations in middle ear fluid to predict potential clinical efficacy. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16(2 Suppl.):S12-S16.
138. Ianiro G, Tilg H, Gasbarrini A. Antibiotics as deep modulators of gutmicrobiota: between good and evil. *Gut* 2016;65(11):1906-1915.
139. Becattini S, Taur Y, Pamer EG. Antibiotic-induced changes in the intestinal microbiota and disease. *Trends Mol Med* 2016;22(6):458-478.
140. Lees EA, Miyajima F, Pirmohamed M, Carrol ED. The role of Clostridium difficile in the paediatric and neonatal gut - a narrative review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016;35(7):1047-1057.
141. Lange K, Buerger M, Stallmach A, Bruns T. Effects of antibiotics on gut microbiota. *Dig Dis* 2016;34(3):260-268.
142. Harrison CJ. Using antibiotic concentrations in middle ear fluid to predict potential clinical efficacy. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16(2 Suppl.):S12-S16.
143. Wise R. The pharmacokinetics of the oral cephalosporins-a review. *J Antimicrob Chemother* 1990;26(Suppl. E):13-20.
144. Wise R. Methods for evaluating the penetration of beta-lactam antibiotics into tissues. *Rev Infect Dis* 1986;8(Suppl 3):S325-332.
145. Mazzei T, Novelli A, Esposito S, Periti P. New Insight into the clinical pharmacokinetics of cefaclor: Tissue Penetration. *J Chemother* 2000;12:53-62.
146. Mayer M, Mulford D, Witt G. Pharmacokinetics of cefditoren in blister fluid and plasma abst 656 Proc.40th ICAAC, Toronto. 2000.
147. Mini E, Novelli A, Periti P. Concentration-effect relationships for antimicrobial drugs. *J Chemother* 1991;3:149-154.
148. Adembi C, Novelli A. Pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters of antimicrobials: potentials for providing dosing regimens that are less vulnerable to resistance. *Clin Pharmacokinet* 2009;48(8):517-528.
149. Marchisio P, Bellussi L, Di Mauro G et al. Speciale A, Mansi N, Principi N. Acute otitis media: from diagnosis to prevention. Summary of the Italian guidelines. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010;74(11):1209-1216.
150. Nord CE, Heimdahl A, Lundberg C, Marklund G. Impact of cefaclor on the normal human oropharyngeal and intestinal microflora. *Scand J Infect Dis* 1987;19(6):681-685.
151. Brismar B, Edlund C, Nord CE. Effect of ceftibuten on the normal intestinal microflora. *Infection* 1993;21(6):373-375.
152. Sakata H, Fujita K, Yoshioka H. The effect of antimicrobial agents on fecal flora of children. *Antimicrob Agents Chemother* 1986;29(2):225-229.
153. Purdue Pharmaceutical Products LP. Package insert: Spectracef® tablets (cefditoren pivoxil) (online). Available from URL:<http://www.pharma.com/PI/Prescription/spectracef.pdf>, January 18, 2005.
154. Abt MC, McKenney PT, Pamer EG. Clostridium difficile colitis: pathogenesis and host defence. *Nat Rev Microbiol* 2016;14(10):609-620.
155. Winston JA, Theriot CM. Impact of microbial derived secondary bile acids on colonization resistance against Clostridium difficile in the gastrointestinal tract. *Anaerobe* 2016;41:44-50.
156. Esposito S, Novelli A, Noviello S. Trattamento dell'otite media acuta in età pediatrica: una metanalisi. *Le infezioni in Medicina* 2005;13(2):63-71.
157. Esposito S, Novelli A, Noviello S. Trattamento della faringotonsillite acuta in età pediatrica: una metanalisi. *Le infezioni in Medicina* 2005;13(4):241-250.
158. Bucko AD, Hunt BJ, Kidd SL, Hom R. Randomized, double-blind, multicenter comparison of oral cefditoren 200 or 400 mg BID with either cefuroxime 250 mg BID or cefadroxil 500 mg BID for the treatment of uncomplicated skin and skin-structure infections. *Clin Ther* 2002;24(7):1134-147.
159. Granizo JJ, Giménez MJ, Barberán J, Coronel P, Gimeno M, Aguilar L. The efficacy of cefditoren pivoxil in the treatment of lower respiratory tract infections, with a focus on the per-pathogen bacteriologic response in infections caused by Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae: a pooled analysis of seven clinical trials. *Clin Ther* 2006;28(12):2061-2069.
160. van Zyl L, le Roux JG, LaFata JA et al. Cefditoren pivoxil versus cefpodoxime proxetil for community-acquired pneumonia: results of a multicenter, prospective, randomized, double-blind study. *Clin Ther* 2002;24(11):1840-1853.
161. Poveda Roda R, Bagan JV, Sanchis Bielsa JM, Carbonell Pastor E. Antibiotic use in dental practice. A review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2007;12(3):E186-92.
162. Bruyère F, Dihn A, Sotto A. Interest of amoxicillin-clavulanic acid combination in urology: An update. *Prog Urol* 2016;26(8):437-441.
163. Cormio G, Di Fazio F, Cacciapuoti C, Bettocchi S, Borraccino L, Selvaggi L. Prospective randomized study comparing amoxicillin-clavulanic acid with cefazolin as antimicrobial prophylaxis in laparotomic gynecologic surgery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82(12):1130-1134.
164. Chiappini E, Camaioni A, Benazzo M et al. Italian Guideline Panel For Management Of Cervical Lymphadenopathy In Children. Development of an algorithm for the management of cervical lymphadenopathy in children: consensus of the Italian Society of Preventive and Social Pediatrics, jointly with the Italian Society of Pediatric Infectious Diseases and the Italian Society of Pediatric Otorhinolaryngology. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2015;13(12):1557-1567.
165. Chiappini E, Principi N, Mansi N et al.; Italian Panel on the Management of Pharyngitis in Children. Management of acute pharyngitis in children: summary of the Italian National Institute of Health guidelines. *Clin Ther* 2012;34(6):1442-1458.

Trattamento neoadiuvante con letrozolo in paziente con carcinoma mammario in post-menopausa

Neoadjuvant treatment with letrozole in patients with post-menopausal breast cancer

Mario Lo Mauro¹, Angela Di Palermo², Nicolò Borsellino³

¹UOC di Oncologia, Ospedale Buccheri La Ferla FBF (Palermo); ²UOC di Radiologia, Ospedale Buccheri La Ferla FBF (Palermo); ³Direttore UOC di Oncologia, Ospedale Buccheri La Ferla FBF (Palermo)

Abstract

This article describes the case of an 81-year-old patient with "infiltrating lobular carcinoma, ER 80% PgR 70% Her2-negative, Ki67: 40%" undergoing "primary" hormone therapy with letrozole 2.5 mg (Brestoral[®]) and close clinical monitoring at quarterly intervals, followed by a noticeable clinical improvement, with intact breast skin without retraction of the nipple and reduction of 1 cm in size at the ultrasound examination. This case demonstrates, therefore, the efficacy and tolerability of primary endocrine therapy in patients with large malignancies at the onset and contraindications to chemotherapy due to age and/or co-morbidity.

Riassunto

In questo articolo viene illustrato il caso di una paziente di 81 anni affetta da "carcinoma lobulare infiltrante, ER 80% PgR 70% Her2-negativo, Ki67: 40%", sottoposta a terapia ormonale "primaria" con letrozolo 2,5 mg (Brestoral[®]) e a uno stretto monitoraggio clinico a cadenza trimestrale, seguito da un notevole miglioramento clinico, con la cute della mammella integra senza retrazione del capezzolo e riduzione di 1 cm delle dimensioni all'esame ecografico. Questo caso dimostra, quindi, l'efficacia e la tollerabilità della terapia endocrina primaria nelle pazienti con neoplasie di grandi dimensioni all'esordio e controindicazioni alla chemioterapia per fragilità dovuta all'età e/o a comorbilità.

Introduzione

A maggio del 2016 giungeva, alla nostra osservazione, una donna di anni 81 che portava, in visione, un esame mammografico eseguito presso un'altra struttura su indicazione del curante e che mostrava eteroplasia della mammella sinistra. La paziente si presentava in discrete condizioni cliniche generali e in anamnesi remota riferiva la presenza di sola ipertensione arteriosa ben controllata da Ace-inibitore e una pregressa chirurgia per colecistectomia.

La Sig.ra B.A. veniva valutata dalla nostra "Breast Unit" e sottoposta ai primi esami strumentali. Alla visita si osservava retrazione del capezzolo e un'ecografia eseguita contestualmente evidenziava "lesione ipoecogena disomogenea del diametro max di cm 3".

Si eseguiva pertanto agobiopsia, il cui esito deponeva per

"carcinoma lobulare infiltrante, ER 80% PgR 70% Her2-negativo, Ki67: 40%". Si discuteva il caso collegialmente e, in relazione alla stadiazione negativa per secondarismi, alle caratteristiche biologiche della malattia e alla scarsa motivazione della paziente a sottoporsi subito all'intervento chirurgico, si decideva di candidarla a terapia ormonale "primaria" con letrozolo 2,5 mg (1,2) (Brestoral[®]) e sottoporla a uno stretto monitoraggio clinico a cadenza quanto meno trimestrale.

Già alla prima rivalutazione di settembre si assisteva a un notevole miglioramento clinico: la lesione eteroplastica era apprezzabile, ma la cute della mammella questa volta appariva integra e non era più presente la retrazione del capezzolo.

Le dimensioni all'esame ecografico si erano ridotte di circa 1 cm (dimensioni massime cm 2,2). Si decideva allora di proseguire per ulteriori tre mesi. A gennaio 2017 si evidenziava un'ulteriore risposta clinica e strumentale.

Venivano ripetuti Rx del torace, Eco addome e scintigrafia ossea, che non mostravano metastasi a distanza e si riproponeva, alla paziente, la possibilità di effettuare l'intervento chirurgico di mastectomia totale, che veniva effettuato a marzo scorso.

L'esame istologico definitivo deponeva per un "carcinoma lobulare scarsamente differenziato, ER 80%, PR 65% Her2: neg, Ki67: 3%". La variazione del Ki67 è risultata associata con la risposta clinica, come evidenziato in altri studi con inibitori delle aromatasi nel setting neoadiuvante (3).

La paziente in atto gode di buone condizioni cliniche generali, si sottopone al periodico follow-up a cadenza semestra-

le e prosegue la terapia con Brestoral® 2,5 mg/die nel setting adiuvante per una durata prevista di 5 anni.

Conclusioni

Nella pratica clinica la terapia endocrina primaria è generalmente proposta a quelle pazienti con neoplasie di grandi dimensioni all'esordio o controindicazioni alla chemioterapia. Il caso da noi descritto conferma l'efficacia di tale strategia terapeutica in un setting di pazienti più fragili per età e/o comorbidità e rappresenta una opzione ben accettata e tollerata.

Bibliografia

- 1) Linee Guida AIOM 2016.
- 2) Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: a randomized double-blind multicenter study. Letrozole Neo-Adjuvant Breast Cancer Study Group. *Ann Oncol* 2001;12(11):1527-1532.
- 3) Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, Blohmer JU, Ashley

SE, Francis S, Boeddinghaus I, Walsh G; IMPACT Trialists Group Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. *J Clin Oncol* 2005;23(22):5108-5116.

NORME PER GLI AUTORI

I lavori vanno inviati alla redazione via posta elettronica, completi delle eventuali figure e tabelle, come documenti word. Ogni articolo deve essere corredato di un riassunto e di un summary che non superi, in lunghezza, i 1.100 caratteri (spazi inclusi); per figure e tabelle è necessario sempre specificare il riferimento bibliografico.

Le voci che costituiscono la bibliografia devono essere numerate secondo l'ordine numerico in cui compaiono nel testo; nel caso di una bibliografia generale, per cui non siano previste citazioni nel testo, le voci vanno elencate in ordine alfabetico senza numeri: in entrambi i casi seguendo le norme della letteratura internazionale come mostrato di seguito.

- Articoli da riviste: cognome e iniziale del nome dell'Autore o degli Autori, titolo del lavoro, nome della rivista, anno, volume, pagine (es: Pern F, Miller F. Treatment of bronchitis. *N Engl J Med* 1990; 8:14-19.).

- Capitoli di libri: cognome, nome dell'Autore o degli Autori, titolo del lavoro, nome Autori del libro, o degli Editors (Eds) titolo del libro, Editore, Anno, pagine (es. Chessa M, Intini A. Problemi cardiologici. In: Ferrara P. L'altra infanzia, Mediprint 1994;pp.14-27.).

- Libri, volumi: cognome, nome dell'Autore o degli Autori, o degli Editors (Eds) titolo del libro, Editore, anno, ristampe (es: Reggiani A. Le neoplasie del surrene. Mediprint srl 1996.).

Ogni lavoro viene sottoposto alla valutazione della direzione medica. Una volta approvati, gli articoli vengono revisionati, impaginati e corretti dalla redazione, che provvede ad inviarli all'Autore per l'autorizzazione alla stampa.

NORME AMMINISTRATIVE

La rivista è posta sotto la tutela delle leggi internazionali sulla stampa.

È riservata la proprietà letteraria di qualsiasi articolo pubblicato su "Farmaci" e ne è vietata la riproduzione anche parziale (Figure etc.) anche citando la fonte.

La proprietà è riservata anche per i Supplementi e per gli Estratti curati dalla rivista.

I libri inviati alla redazione, in duplice copia, saranno recensiti sulla rivista.

La Mediprint S.r.l. a socio unico non garantisce sull'efficacia e la qualità dei prodotti descritti nelle pagine commerciali.

Direzione della rivista: Mediprint S.r.l. a socio unico - Via Cossignano, 26/28 - 00138 Roma.

Manoscritti, Libri ed opuscoli per recensioni debbono essere inviati a: Mediprint S.r.l. a socio unico - Via Cossignano, 26/28 - 00138 Roma

CONDIZIONI DI ABBONAMENTO:

Anno 2018

€ 48,00

GLI ABBONAMENTI NON DISDETTI ENTRO IL 31 DICEMBRE DI OGNI ANNO SI INTENDONO TACITAMENTE RINNOVATI PER L'ANNO SUCCESSIVO.

I versamenti possono essere effettuati sul c/c postale intestato a: Mediprint S.r.l. a socio unico - Via Cossignano, 26/28 - 00138 Roma N. 85983005

