

# **1° Congresso Interregionale di Neonatologia e Pediatria**

**ABRUZZO – MOLISE – MARCHE – UMBRIA**

**Montesilvano Lido (PE)  
7-8-9 Ottobre 1999**

ASL Pescara Ospedale  
"Spirito Santo"

Divisione di  
Neonatologia e T.I.N.

Società Italiana  
di Pediatria

Società Italiana  
di Neonatologia

Ordine dei Medici della  
Provincia di Pescara

# 1° Corso Interregionale di Neonatologia e Pediatria

Abruzzo - Molise - Marche - Umbria

Resilvano Lido (PE)

7-8-9 Ottobre 1999

Centro Congressi  
Hotel Setauna Majestic

# ATTI

# ANTIBIOTICOTERAPIA: ATTUALITÀ

CARAMIA GIUSEPPE, RUFFINI ERMANNO

Divisione Neonatologia-Pediatria  
Azienda Ospedaliera Materno-Infantile "G. Salesi" Ancona

Lo sviluppo della moderna chemioterapia antimicrobica, dalla scoperta dei sulfamidici e della penicillina negli anni '30 ad oggi, ha determinato una progressiva riduzione, nel mondo industrializzato, della mortalità per infezioni.

Ma se l'uso degli antibiotici ha contribuito da una parte ad un allungamento della vita media, permettendo un controllo pressochè totale delle infezioni, anche in condizioni particolari come interventi chirurgici e terapie immunosoppressive, ha causato tuttavia una modificazione "drammatica" dell'ecosistema batterico ambientale con lo sviluppo di resistenze. Questo ha comportato, nei Paesi sviluppati negli ultimi 10 anni, una inversione di tendenza con un aumento della mortalità per malattie infettive passate dal 5° al 3° posto. In tale ambito le infezioni respiratorie, che si collocano al 1° posto tra le malattie infettive, hanno provocato un 20% in più di decessi (Dati Istat 1995). Anche sulla scorta dei dati allarmanti forniti in questi ultimi giorni dagli organi di informazione il punto dell'antibioticotераpia alle soglie del 2000 non può non tener conto del fenomeno delle resistenze batteriche nato praticamente con l'antibioticotераpia, inizialmente confinato in ambito ospedaliero ma che negli ultimi anni si è esteso anche a germi che più frequentemente si osservano nella comunità.

Quindi oggi come ieri nell'eseguire una razionale terapia antibiotica è sempre necessario:

- tenere in considerazione l'ambiente dove è stata contratta l'infezione (extra o intra-ospedaliera);
- individuare, possibilmente in loco, le modificazioni delle resistenze dei principali patogeni batterici comunitari e nosocomiali per consentire una adeguata terapia empirica;
- tener conto della presenza di patologie causate da germi cosiddetti "emergenti";
- conoscere le modificazioni indotte dai farmaci che sono entrati o entreranno nei nostri protocolli terapeutici ed un importante aspetto di essi, di recente messo a fuoco, quale l'azione sul sistema immunitario.

## Patogeni nelle infezioni comunitari

Le infezioni respiratorie sono le più frequenti in ambito extra-ospedaliero ed è noto che gli agenti eziologici più frequentemente in causa sono soprattutto virus (tabella 1) nei confronti dei quali le possibilità terapeutiche sono molto limitate mentre per quanto riguarda i batteri nell'ultimo decennio si è assistito ad un notevole incremento di resistenze in particolare della triade *S. pneumoniae*, *H. influenzae* e *M. catarrhalis*, (1).

Lo *S. pneumoniae* è il patogeno principale delle infezioni respiratorie in età pediatrica ed è nota la sua penicillino-resistenza in molte aree del mondo. Generalmente il 15-25% dei ceppi isolati in alcuni paesi industrializzati come ad esempio USA, Francia e Spagna hanno una resistenza intermedia o completa ( $MIC \geq 2$  mg/l) alla penicillina dovuta ad una alterazione delle PBP (penicillin binding proteins) (1,2,3). Anche altre beta-lattamine si dimostrano meno attive su questi ceppi. Al contrario le cefalosporine di III<sup>a</sup> generazione sembrano mantenere una sufficiente attività anche se purtroppo sono stati isolati ceppi di pneumococco con ulteriori alterazioni delle PBP tali da renderli resistenti anche alle beta-lattamine a largo spettro (3).

In Italia la percentuale di resistenza totale alla penicillina era del 14.3% (4% resistenza completa) nel 1997 ed è passata al 12.7% (3.8% resistenza completa) del 1998 (18% al Sud, 17% al Centro e 10% al Nord) (5). La sensibilità di tale germe è descritto dalla tabella 2. Da segnalare che tra le betalattamine quello più attivo sui ceppi con resistenza completa è l'imipenem (1.1% di ceppi resistenti) (4).

L'*H. influenzae* dopo lo *S. pneumoniae* è l'agente eziologico più frequente nelle infezioni respiratorie comunitarie (otite, sinusite, epiglottite, bronchite, polmonite) e può determinare anche complicanze

Tabella 1. Incidenza degli agenti patogeni nelle infezioni delle vie aeree in età pediatrica

Eziologia	Rinite	Adenoidite	OMA	Sinusite acuta	Sinusite cronica	FT	FT adolescente	Broncopneumoniti	
								< 5 aa	> 5 aa
<b>Virus %</b>	90	90	70-75	10	< 5	70	< 70	75	45
Rhinovirus	++++	+++	+	+				+	+
VRS	++	++	+	+				++	
Coronavirus	++	++							
V. parainf.	++	++	+	+		++	++	++	++
V. influen.	++	++	+	+		++	++	+++	+++
Adenovirus	++	++	+	+		++++	+++	++	++
Enterovirus	+	+				++	++		
EBV		+				++	+		
<b>Batteri %</b>	5-10	10	25-30	90	> 90	30	> 30	25	55
S. pneumoniae			+++	++++	++			++	+++
H. influenzae	+	+	++*	+++**	++	+	+	+++	+
M. catarrhalis			+	+++	++				+
S. aureus		+	+	+	++			+	+
S. pyogenes		+++	+	+	+	+++***	++****	+	+
Ps. Aeruginosa					+			+	
Enterobatteri					+			+	
N. meningitidis	+					+	+		
B. pertussis	+							+	+
Chlamydie	+					+	++	++	++
Mycoplasmi	+	++				++	++++	+	+++
Anaerobi		++			++++	+	+	+	

+ &lt; 10%; ++ 10-20%; +++ 20-30%; +++++ &gt; 30%.

\* tipo B &lt; 10%; \*\* ceppi non tipizzabili; \*\*\* SBEA 80%; \*\*\*\* SBEA 10%

Tabella 2. Percentuali di sensibilità ad alcuni antibatterici dei più frequenti patogeni respiratori in Italia

	Moraxella catarrhalis		Haemophilus influenzae		Streptococcus pneumoniae
	1997	1998	1997	1998	1998
Ampicillina/Amoxicillina	61	36-39	94	87	94
Penicilline protette	100	100	100	100	95
Cefaclor	94	98	99	96	-
Cefuroxime	100	97	100	97	91
Cefalosporine III <sup>a</sup> generaz.	100	100	100	100	
- Ceftriaxone					94
- Cefotaxime					94
- Cefepime					93
Azitromicina	100	98	98	96	74
Claritromicina	97	96	89	79	71
Eritromicina	94	92			68
Cotrimoxazolo	96	96	87	84	69
Rifampicina	-	-	-	-	99

Da: Nicoletti G et al (1999) e Schito GC et al (1999).

di tipo setticemico o meningitico soprattutto nei primi due anni di vita per cui è stato introdotto un vaccino che ha ridotto notevolmente tale patologia (1).

Mentre nel mondo la prevalenza di ceppi beta-lattamasi produttori oscilla tra il 25% dell'Europa e il 32% degli USA in Italia è più bassa passando dal 5.2% nel 1997 al 12.2% del 1998 (20% al Sud, 11% al Centro e 8% al Nord) (1,5).

La percentuale di sensibilità dell'*H. influenzae* sono descritte nella tabella 2.

La *M. catarrhalis* fino a 20 anni fa non era considerata un patogeno mentre più tardi è stato visto che rappresentava uno degli agenti più comuni delle infezioni respiratorie sia superiori (otiti, sinusiti) che inferiori (bronchiti, polmoniti) (1).

In tutto il mondo è ormai accettato che tale germe è nel 90-100% dei casi resistente alla penicillina per produzione di beta-lattamasi di tipo BRO-1 e 2 (2).

In Italia la percentuale di ceppi beta-lattamasi produttori era del 57.4% nel 1997 mentre nel 1998 è passata all'84.5% (l'81% al Nord, il 75% al Centro e il 97% al Sud) (6).

Le differenze di sensibilità ad alcuni antimicrobici sono descritte nella tabella 2.

Negli ultimi anni sono stati rivalutati, in quanto possono determinare patologie infettive molto gravi sia a livello respiratorio che extra-respiratorio, altri due germi emergenti il *M. pneumoniae* e la *C. pneumoniae* (7).

Questi germi sono largamente diffusi, danno luogo a periodiche riaccensioni epidemiche, in particolare nel periodo autunnale, ogni 3-5 anni, hanno un periodo di incubazione di 3 settimane e danno una immunità che è di breve durata tranne nelle infezioni gravi (8).

Il *M. pneumoniae* generalmente causa infezioni respiratorie fin dall'età di 2-4 anni e la prevalenza della positività anticorpale aumenta con l'età: 40% in bambini di età compresa tra 5-9 anni e 70% in quelli di 9-15 anni (9).

Oltre il 15% delle polmoniti pediatriche riconosce come agente eziologico il *M. pneumoniae* e se nella maggioranza dei casi la sintomatologia è di lieve entità in alcuni casi si assiste a quadri clinici più gravi come accessi polmonari, pneumatoceci ed epatizzazione polmonare. Tra le forme extra-respiratorie causate da tale germe vi sono l'interessamento epatico (30%), del sistema nervoso (2-45%) e cutaneo (10-15%) la cui manifestazione più grave è la Sindrome di Steven-Johnson (10).

Al pari del *M. pneumoniae* anche la patologia da *C. pneumoniae* aumenta con l'età infatti nella fascia d'età di 2-4 anni le forme polmonari sostenute da questo germe sono del 4-23% a 5 e 7 anni la percentuale sale al 2-26% mentre la sieroconversione raggiunge il 50% all'età di 15-20 anni (9).

La più grave complicanza dell'infezione da *C. pneumoniae* è la coronaropatia, con aterosclerosi ed infarto in giovane età, patologia che sarebbe secondaria ad una infezione cronica attiva delle arterie che determinerebbe una alterazione dei lipidi sierici LDL e HDL (11).

Studi recenti hanno inoltre associato le infezioni da questi germi, soprattutto in età adulta, all'asma non solo come responsabili di accessi asmatici acuti ma anche come innescatori di asma cronico. Il portatore asintomatico che è il responsabile del mantenimento endemico dei patogeni e dello scatenamento delle epidemie presenta anche asma cronico con una frequenza elevata nei casi di infezione associata sia da *M. pneumoniae* (55.5% vs 9%) che da *C. pneumoniae* (11% vs 4.9%) (12,13). Il trattamento con macrolidi di queste infezioni, in particolare da *C. pneumoniae*, hanno consentito il miglioramento clinico e funzionale nel 75% dei soggetti permettendo così la sospensione della terapia cortisonica (14).

Questi dati sono stati confermati anche in età pediatrica infatti in soggetti con età compresa tra 3 e 14 anni affetti da bronchite asmatica è stata evidenziata un'infezione da *M. pneumoniae* e da *C. pneumoniae* nel 21.6% e 10.8% rispettivamente (9).

Per la terapia empirica delle infezioni delle vie respiratorie in comunità l'armamentario dei farmaci ha disposizione della classe medica è più che valido basta utilizzarlo basandosi sui dati di resistenze localmente riportati mentre per le infezioni sostenute da *M. pneumoniae* e *C. pneumoniae* si deve tener conto delle caratteristiche microbiologiche proprie come l'assenza di parete cellulare per il primo e il tropismo intracellulare obbligato per il secondo.

I macrolidi sono gli antibiotici di scelta nei confronti di questi germi sia per le caratteristiche farmacocinetiche (elevata diffusione a livello dell'albero respiratorio e intracellulare) che di tollerabilità (scarsi effetti avversi ancora minori per i nuovi macrolidi). Le tetracicline (sopra gli 8 anni di età), i fluorochinoloni (sopra i 13 anni) e la rifampicina, limitatamente quest'ultima alla *C. pneumoniae*, sono i farmaci di seconda scelta (15).

Anche se non può essere definito un germe emergente lo *S. beta* emolitico di gruppo B (SBEA) non finisce di stupire infatti è stato evidenziato che una delle cause di fallimento terapeutico da parte delle

betalattamine e quindi la causa della conseguente condizione di portatore sano sembra essere dovuta al fatto che alcuni ceppi presentano dei geni, in particolare prtF1, che permettono la penetrazione intracellulare nelle cellule delle vie respiratorie. Questa penetrazione si associa alla mancata eradicazione da parte delle betalattamine che come noto agiscono esclusivamente negli spazi extracellulari (16).

Al pari dello SBEA in questi anni sono stati evidenziati numerosi germi che possono avere una localizzazione intracellulare facoltativa e quindi possono determinare, come ovvio, notevoli problemi terapeutici (tabella 3).

Tabella 3. Localizzazione intracellulare, obbligatoria e facoltativa, di alcuni germi

Localizzazione intracellulare obbligatoria	Localizzazione intracellulare facoltativa
Clamidio Rickettsie Coxiella burneti Ehrlichie	Streptococco di gruppo A Streptococco di gruppo B Enterococchi Listeria monocytogenes Micobatteri Nocardia asteroides Rhodococcus equi Neisserie E. coli (ceppi enteropatogeni) Salmonelle Shigelle Yersine Bartonelle Brucelle Legionelle

### Patogeni nelle infezioni nosocomiali

Il 90% delle infezioni nosocomiali riconosce una eziologia batterica e nell'ultima decade si è assistito ad un ritorno dei gram positivi come principali agenti patogeni di tali infezioni ed una delle caratteristiche principali dei patogeni ospedalieri è la resistenza agli antimicrobici ed in particolare la multi-resistenza (17).

A. *Germi gram positivi*: i più frequenti sono gli stafilococchi, aureus e coagulasi-negativi e gli enterococchi (18).

Gli stafilococchi aureus e coagulasi-negativi isolati nelle infezioni nosocomiali sono nel 20-30% dei casi anche meticillino-resistenti e ciò comporta una resistenza completa a tutte le betalattamine, quasi completa agli aminoglicosidi mentre sono sensibili ai glicopeptidi (teicoplanina e vancomicina) (19). Negli ultimi anni sono emersi ceppi con resistenza intermedia alla vancomicina (ceppi VISA) che in questi giorni sono saliti agli onori della cronaca per l'allarmismo che hanno creato in Italia ma soprattutto in Inghilterra. Questi ceppi generalmente rispondono alla vancomicina, ad alte dosi, associata ad un secondo farmaco mentre nei casi di fallimento terapeutico è stato utilizzato con successo l'associazione quinopristina-dalfopristina (20).

Molti ceppi di enterococco (15-55%) sono attualmente resistenti (plasmido-mediate) alle penicilline, agli aminoglicosidi e alla vancomicina (21). La terapia delle infezioni causate da questi germi, soprattutto endocarditi, può essere eseguita con la teicoplanina, a maggiore attività su questo germe rispetto alla vancomicina, anche se sono emersi in questi anni ceppi tolleranti a questo farmaco (22). Per infezioni da enterococcus faecium multi-resistente è stato utilizzato con successo il quinopristina/dalfopristina (Synercid) ancora non in commercio in Italia anche se può essere richiesto per uso compassionevole (Rhone-Poulenc Rorer) (23).

Da quanto sopra riportato emerge che il quinopristina-dalfopristina è un farmaco che entrerà sicuramente nelle nostre linee guide.

Tale farmaco è la miscela di queste due streptogramine (rapporto 30:70) che presenta una notevole attività antibatterica sui gram positivi multiresistenti, su alcuni anaerobi (peptostreptococchi) e su

gram negativi (moraxella, legionella e neisseria gonorrhoeae). Il meccanismo d'azione è simile a quello dei macrolidi cioè inibizione della sintesi proteica e l'azione è battericida sugli stafilococchi mentre sull'enterococcus faecium è batteriostatica (scarsamente attivo sull'enterococcus faecalis) (23).

Il farmaco presenta un effetto post-antibiotico concentrazione-dipendente di circa 9 ore verso lo stafilococco. Dopo somministrazione per via venosa il farmaco presenta una buona concentrazione ed una buona diffusione tissutale ad eccezione del SNC e dei tessuti fetali. L'emivita è di circa 1 ora mentre l'escrezione è prevalentemente biliare (77%). Tra gli effetti collaterali più frequenti (36%) vi sono le irritazioni venose (ridotte dalla somministrazione del farmaco in un vaso centrale), le mialgie mentre rare sono le alterazioni degli enzimi epatici (2%) (23).

Sino ad oggi circa il 70% delle infezioni da gram positivi multi-resistenti trattate con questo farmaco con un dosaggio di 7.5 mg/Kg x 2-3/die sono state eradicato (23).

**B. Gram negativi:** i più frequenti sono gli enterobatteri del gruppo KES (Klebsiella, Enterobacter e Serratia) e la Pseudomonas aeruginosa produttori di beta-lattamasi ad ampio spettro (soprattutto di origine plasmidica) (18).

In questi ultimi anni si è assistito ad una diminuzione della sensibilità della K. Pneumoniae che attualmente dimostra una sensibilità > 90% dei ceppi solo per alcuni farmaci tra cui il cefepime e i carbapenemi, imipenem e meropenem (tabella 4) (24).

I ceppi di Enterobacter e Serratia hanno una sensibilità agli antibiotici molto bassa ed in particolare sono più attivi il cefepime e i carbapenemi (tabella 4). Anche per lo Pseudomonas la sensibilità è bassa ed i carbapenemi sono i farmaci più attivi (tabella 4).

Tabella 4. Percentuali di sensibilità di alcuni antibiotici verso i germi più frequentemente in causa nelle infezioni nosocomiali nel 1998 in Italia (tra parentesi percentuali del 1997).

	<b>K. pneumoniae</b>	<b>Enterobacter cloacae</b>	<b>Serratia marcescens</b>	<b>Ps. aeruginosa</b>
Amoxicillina	10 (7)	(9)	(13)	
AMX/ACC	80 (86)	(20)	(13)	
Piperacillina	65 (70)	(80)	(64)	64 (64)
PIP/TAZ	85 (88)	(84)	(79)	72 (70)
Ticarcillina	6 (26)	(72)	(66)	73 (72)
TIC/ACC	77 (88)	(84)	(94)	77 (77)
Ceftriaxone	78 (85)	(78)	(90)	
Cefotaxime	88 (93)	(85)	(88)	
Ceftazidime	77 (80)	(80)	(69)	60 (71)
Cefepime	92 (86)	(88)	(85)	63 (85)
Imipenem	97 (98)	(100)	(92)	76 (92)
Meropenem	99 (99)	(100)	(95)	80 (88)
Gentamicina	93			
Amikacina	97 (80)	(80)	(64)	81 (66)
Netilmicina		(30)	(33)	

Da: Fontana R. (1999).

Nella cura delle infezioni nosocomiali da gram negativi resistenti un ruolo importante è svolto pertanto dal cefepime e dal meropenem, già in commercio, e dal ceftazidime di prossima commercializzazione.

Il cefepime ed il ceftazidime sono considerate cefalosporine di IV generazione per la capacità di resistere all'idrolisi delle beta-lattamasi cromosomiche del gruppo 1 e a quelle ad ampio spettro plasmidiche (ESBL) che normalmente inattivano le altre cefalosporine (25). Le caratteristiche farmacocinetiche sono riportate dalla tabella 5 mentre la tollerabilità di questi farmaci, al pari di tutte le cefalosporine, è ottima. Il dosaggio pediatrico di questi farmaci non è stato ancora ben valutato per cui esiste solo il dosaggio degli adulti (1g x 2/die).

Il meropenem fa parte dei carbapenemi che devono il loro successo allo spettro d'azione, il più esteso della classe delle beta-lattamine, all'elevata resistenza all'idrolisi delle beta-lattamasi batteriche, all'azione battericida, alla penetrazione intracellulare e alla presenza dell'effetto post-antibiotico. Il primo carbapenemico commercializzato è stato l'imipenem ma che essendo inattivato dalle

Tabella 6. Effetto in vitro degli antimicrobici sul sistema immunitario

	Fagocitosi	Sopravvivenza dei neutrofili	Chemiotassi	Proliferazione monociti/linfociti	Produzione di citochine	Produzione di anticorpi
<b>Aminoglicosidi</b>						
Gentamicina	-		-			
<b>Betalattamine</b>						
Ampicillina	-					
Cefoxitina			+			
Cefotaxime	-		-			
Cefodizime	+			+		+
Imipenem	+		+	+		
Meropenem	+		+			
<b>Macrolidi</b>						
Eritromicina	-		-	+	+	
Claritromicina	-	-		-	-	
Roxitromicina	-		-		-	
Azitromicina	-	-		+	-	
Spiramicina				+		
Josamicina			-	-		-
Midecamicina		-		-		
Rokitamicina	±		±			
Miocamicina						
<b>Glicopeptidi</b>						
Teicoplanina			-			
<b>Rifampicina</b>			-	-		-
<b>Clindamicina</b>			+			
<b>Tetraciclina</b>	-		-	-		-

+ effetto positivo; - effetto negativo; ± effetto neutrale.

I macrolidi, in particolare l'azitromicina, diminuiscono la patogenicità dello *Ps. aeruginosa* e determinano arresto della deteriorazione delle funzioni polmonari con un meccanismo ancora non ben chiarito anche se sono stati ipotizzati vari meccanismi: riduzione delle IL-1 e IL-8 e dei neutrofili nei fluidi del BAL; riduzione dei complessi immuni a livello del biofilm prodotto dai ceppi mucoidi; diminuzione dell'ipersecrezione mucosa; diminuzione dell'aderenza del germe e accelerazione dell'apoptosi dei neutrofili (31).

## Bibliografia

1. Goldstein FW, Bryskier A, Appelbaum PC et al. The etiology of respiratory tract infections and the antibacterial activity of fluoroquinolones and other oral antibacterial agents against respiratory tract pathogens. *Clin Microbiol Infect* 1998; 4: 2-18.
2. Bachero F, Barrett JF, Courvalin P et al. Epidemiology and mechanisms of resistance among respiratory tract pathogens. *Clin Microbiol Infect* 1998; 4: 19-26.
3. Campbell GD, Silberman R. Drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1188-95.
4. Schito GC, Mannelli S, Cibriario-Sent M et al. Evoluzione delle resistenze ai farmaci antimicrobici in *S. pneumoniae* circolante in Italia. Analisi dei dati dell'osservatorio epidemiologico italiano. *GIMMOC* 1999; 1: 43-57.
5. Nicoletti G, Aleo G, Blandino G et al. Osservatorio epidemiologico italiano: analisi del 2° anno di monitoraggio delle resistenze batteriche agli antibiotici in *H. influenzae* e *H. parainfluenzae*. *GIMMOC* 1999; 1: 58-69.

deidropeptidasi renali viene associato alla cilastatina inibitore di tali enzimi. Tale farmaco può presentare come limite all'impiego la comparsa di effetti avversi come le convulsioni in particolare in quei pazienti con concomitanti affezioni neurologiche o con compromissione della funzionalità renale. Per tali motivi all'imipenem è da preferire, soprattutto nei neonati, il meropenem un nuovo carbapenemico da non molto commercializzato, che è stabile all'azione delle deidropeptidasi renali e quindi non necessita di associazione con la cilastatina.

Il meropenem rispetto all'imipenem presenta uno spettro antibatterico praticamente sovrapponibile ma con una maggiore attività nei confronti della *Ps. aeruginosa* ed inoltre non presenta gli effetti collaterali convulsivanti pur passando nel liquor (tabella 5) (26). Il dosaggio pediatrico è di 20 mg/Kg x 3/die che può essere aumentato fino a 40 mg/Kg nelle meningiti.

In definitiva nella terapia delle infezioni nosocomiali sono stati da poco commercializzati o ancora da commercializzare farmaci antimicrobici che riescono a far superare il fenomeno delle resistenze batteriche e quindi di controllare tali infezioni.

Tabella 5. Caratteristiche farmacocinetiche del cefepime, del cefpirome e del meropenem

	Cefepime	Cefpirome	Meropene
MIC efficaci (mcg/ml)	< 8-32	< 8-32	< 4
Cmax (mcg/ml)	150	87	25
Legame proteico (%)	16-19	10	2
Emivita (h)	2	1.5-2	1
C liquor (mcg/ml)	Nd	Nd	2
Elim. Renale (%)	90	90	80

### Antibiotici e sistema immunitario

È stato evidenziato in questi ultimi anni che oltre l'interazione tra germe e sistema immunitario e tra germe e farmaco esiste una interazione tra farmaco e sistema immunitario. Benchè i dati finora disponibili siano contraddittori e limitati a poche funzioni immunitarie la conoscenza di questi effetti immunomodulanti è molto importante soprattutto nei pazienti con deficit immunitari.

Numerosi sono gli antibiotici che sembrano agire sul sistema immunitario (tabella 6) anche se la famiglia più studiata è quella dei macrolidi, oggetto di una di una vera e propria riscoperta negli ultimi anni e non solo per la loro azione sui "patogeni emergenti" come *Chlamydie*, *Legionelle*, *Mycoplasmi* e *Helicobacter pylori*.

Negli ultimi anni è stato osservato che i macrolidi, come detto in precedenza, oltre ad avere una ottima diffusione tissutale ed in particolare penetrazione intracellulare, soprattutto nei macrofagi e nei granulociti neutrofili, che consente di agire sui germi intracellulari e di arrivare nel sito dell'infezione, possiedono una azione immunomodulante.

I meccanismi immunitari che sembrano risentire dell'azione dei macrolidi e che sono stati maggiormente studiati sono la fagocitosi, la sopravvivenza dei neutrofili, la chemiotassi, la proliferazione linfocitaria, la produzione di citochine (peptidi o glicopeptidi simil-ormonali che regolano molti processi biologici come la crescita e l'attivazione di cellule linfocitarie) e la produzione di anticorpi. Tali effetti possono essere di tipo negativo, neutrale o positivo (27).

I macrolidi a 14 e 15 atomi di carbonio riducono l'accumulo di PMN e inibiscono la fagocitosi mentre la rokitamicina ha una azione neutra tranne che ad alte dosi. La claritromicina, l'azitromicina e la midecamicina accelerano l'apoptosi dei neutrofili (28, 29).

La spiramicina e l'eritromicina incrementano l'interleuchina(IL)-6 che ha una azione stimolante la produzione di monociti mentre la josamicina e la claritromicina decrementa IL-2 che stimola anch'essa la produzione di monociti. La claritromicina e l'azitromicina sopprimono la produzione di citochine (IL-1, IL-6, IL-8, TNF) coinvolte nella cascata infiammatoria (28,30).

In definitiva l'azione dei macrolidi sul sistema immunitario è per la maggior parte delle molecole di tipo anti-infiammatoria ed i risvolti clinici di questa azione sono stati segnalati da vari AA in pazienti con fibrosi cistica con infezione da *P. aeruginosa* dove si è assistito ad un miglioramento clinico dopo terapia antibiotica che associava anche i macrolidi per lungo tempo (31).

6. Nicoletti G, Speciale A, Aleo G et al. Osservatorio epidemiologico italiano: analisi del 2° anno di monitoraggio delle resistenze batteriche agli antibiotici in moraxella catarrhalis. GIMMOC 1999; 1: 70-80.
7. File TM, Tan JS, Plouffe JF. The role of atypical pathogens: Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae and Legionella pneumophila in respiratory infection. Infect Dis Clin North Am 1998; 3: 569-93.
8. Caramia G, Ruffini E. Mycoplasma pneumoniae e Chlamydia pneumoniae. Approccio terapeutico. Ospedale & Territorio 1999; 1: 110-15.
9. Esposito S, Fusetti L. Epidemiologia delle infezioni da Mycoplasma pneumoniae e Chlamydia pneumoniae. Giorn It Inf Ped 1999; 1: 41-6.
10. Tay YK, Huff JC, Westor WL. Mycoplasma pneumoniae infection in associated with Steven-Johnson syndrome, non erythema multiforme (Von Hebra). J Am Acad Dermatol 1996; 35: 757-60.
11. Still W, Dittmann R. Arteriosclerosis as a sequela of chronic Chlamydia pneumoniae infection. Herz 1998; 23: 185-92.
12. Kraft M, Cassel GH, Henson JE et al. Detection of Mycoplasma pneumoniae in the airways of adult with chronic asthma. Am J Respir Crit Care Med D 1998; 158: 998-1001.
13. Cook PJ, Davies P, Tunnicliffe W et al. Chronic Chlamydia pneumoniae infection and asthma exacerbations in children. Eur respir J 1998; 11: 345-9.
14. Hahn DL, McDonald R. Can acute Chlamydia pneumoniae respiratory tract infection initiate chronic asthma? Ann Allergy Asthma Immunol 1998; 81: 339-44.
15. Caramia G, De Cristofaro L. Infezioni delle basse vie respiratorie da patogeni emergenti: Mycoplasma pneumoniae e Chlamydia pneumoniae. Attualità ed aspetti terapeutici. In corso di stampa.
16. Neeman R, Keller N, Barzilai A et al. Prevalence of intralysosomal-associated gene prtF1 among persisting group A streptococcus strains isolated from asymptomatic carriers. Lancet 1998; 353: 1974-77.
17. Bergogne-Berezin E, Decrè D, Joly-Guillou ML. Opportunistic nosocomial multiply bacterial infections-their treatment and prevention. J Antimicrob Chemother 1993; 32:39-47.
18. Caramia G, Ruffini E. Infezioni nosocomiali: attualità terapeutiche. Riv Ital Ped 1997; 4: 544-9.
19. Moreira BM, Daum RS. Antimicrobial resistance in staphylococci. Pediatr Clin North Am 1995; 42: 619-48.
20. Sanford JP, Gilbert DN, Moellering RC, Sande MA. Guida Sanford alla terapia antimicrobica 1999 (ed. Ital). Momento Medico, Salerno 1999.
21. Low DE, Willey BM, Betschel S et al. Enterococcus: pathogens of the 90s. Europ J Surg 1994; 573: 19-24.
22. Brogden RN, Peters DH. Teicoplanina: review dell'attività antibatterica, delle caratteristiche farmacologiche e dell'efficacia clinica. Drugs 1994; 47: 823-54.
23. Bryson HM, Spencer CM. Quinopristin-Dalfopristin. Drugs 1996; 3: 406-15.
24. Fontana R. Patogeni batterici nosocomiali delle infezioni respiratorie: evoluzione delle resistenze agli antibiotici. In: Atti 2° Meeting Nazionale dell'osservatorio epidemiologico italiano. Milano 21 Aprile 1999.
25. Wilson WR. Selection of cephalosporin for hospital formularies. Diagn Microbiol Infect Dis 1995; 22: 129-34.
26. McClain WJ, Caspi A. Meropenem: a carbapenem antimicrobiol. P & T 1996; 21: 399-42.
27. Van Vlem B, Vanholder R, De Paepe P et al. Immunomodulating effects of antibiotics: literatura review. Infection 1996; 4: 275-86.
28. Labro MT. Anti-inflammatory activity of macrolides: a new therapeutic potential? J Antimicrob Chemother 1998; 41: 37-46.
29. Braga PC, Maci S, Dal Sasso M et al. Effect of Rokitamycin on phagocytosis and release of oxidant radicals of human polymorphonuclear leukocytes. Chether 1997; 43: 190-7.
30. Khan AA, Slifer TR, Araujo FG et al. Effect of clarithromycin and azithromycin on production of cytokines by human monocytes. Inter J Antimicrob Agent 1999; 11: 121-32.
31. Jaffè A, Francis J, Rosenthal M et al. Long-term azithromycin may improve lung function in children with cystic fibrosis. Lancet 1998; 351: 420.