

Valore clinico ed economico di levofloxacin

Mario Eandi ⁽¹⁾, Orietta Zaniolo ⁽²⁾



ABSTRACT

Levofloxacin is a newer fluoroquinolone, with broad spectrum of antibacterial activity and good tolerability. This drug has a pharmacokinetic and pharmacodynamic profile that allows a once-a-day administration and offers the potential for intravenous-to-oral switch therapy.

Due to these characteristics, the principal guidelines recommend it, as an option for the empirical therapy of patients with mild or more severe community acquired pneumonia (CAP), acute exacerbation of chronic bronchitis (AECB), complicated urinary tract infection (cUTI) and skin and soft tissue infection (SSTI). These pathologies are common causes of morbidity and mortality and place a large burden on medical and economic resources, specially if hospitalization is required.

The implementation of a critical pathway, based on levofloxacin use and on a risk prediction rule to establish the need for hospitalization, has the potential to decrease healthcare resource consumption without impairment of clinical outcomes, with respect to conventional management. The possibility of switch therapy allows to reduce length of hospital stay, with a saving in both direct and indirect costs, and an increase in patient satisfaction.

In summary, when used according to appropriateness criteria and for approved indications, levofloxacin offers favorable economic features for the healthcare provider, whilst guaranteeing a positive impact on patient functioning and quality of life.

Keywords: levofloxacin, community-acquired pneumonia (CAP), complicated urinary tract infections (cUTI), acute exacerbation of chronic bronchitis (AECB), skin and soft tissue infection (SSTI)

Farmeconomia e percorsi terapeutici 2006; 7(4): 223-237

INTRODUZIONE

I fluorochinoloni sono una classe di antibiotici caratterizzata da un ampio spettro di attività antibatterica, utilizzati nella terapia di diversi tipi di infezione. I farmaci più datati di questa classe, tuttavia, mostrano attività limitata contro alcuni patogeni gram-positivi, per cui viene generalmente preferito l'utilizzo delle molecole di più recente introduzione, come levofloxacin, gatifloxacin e moxifloxacin, che mostrano un miglior profilo di attività contro i batteri gram-positivi e i patogeni atipici, mantenendo al contempo una buona azione contro i gram-negativi.

Levofloxacin si caratterizza per alcune particolarità farmacocinetiche e farmacodinamiche che la rendono molto interessante, oltre che dal punto di vista clinico, anche da quello farmacoeconomico. La biodisponibilità orale della levofloxacin è vicina al 100%; ciò consente l'adozione della terapia orale (al proprio domicilio), sia in caso di infezioni lievi sia come terapia sequenziale dopo trattamento endovenoso effettuato in regime ospedaliero per i casi più

gravi, permettendo di ridurre la durata del ricovero, senza particolari rischi per la salute.

Dato il profilo farmacodinamico dei fluorochinoloni, la cui azione antimicrobica è prevalentemente concentrazione-dipendente (condizionata cioè dal rapporto Cmax/MIC e AUC/MIC), l'attività battericida risulta direttamente proporzionale ai valori di picco; tale caratteristica, unita al fatto che questi farmaci presentano un prolungato effetto post-antibiotico, permette l'utilizzo di uno schema posologico semplificato. La lunga emivita plasmatica di levofloxacin (6-8 ore) rende la somministrazione once-daily (OD) particolarmente indicata. Oltre agli effetti microbiologici, la riduzione della frequenza di somministrazione induce riflessi positivi sulla compliance e di conseguenza sull'efficacia clinica e la qualità di vita dei pazienti.

Tali proprietà la rendono uno strumento efficace, sicuro e pratico in molteplici patologie infettive, caratteristiche che hanno comportato l'inserimento di levofloxacin tra le opzioni farmacologiche raccomandate in diverse autorevoli linee guida [1-6].

⁽¹⁾Dipartimento di Farmacologia clinica, Università di Torino

⁽²⁾Centro di Ricerche Farmacoeconomiche, Advanced Research srl, Torino

Il presente documento si propone di indagare il favorevole impatto farmaco-economico derivante dall'adozione di una terapia antibiotica appropriata nella gestione delle infezioni batteriche.

PROPRIETÀ MICROBIOLOGICHE E CLINICHE DI LEVOFLOXACINA

Spettro antibatterico

Levofloxacin, al pari degli altri fluorochinoloni, esplica la sua attività antibatterica mediante inibizione selettiva delle DNA-girasi e delle topoisomerasi IV batteriche. Nella Tabella I vengono presentati alcuni dei principali germi patogeni la cui sensibilità alla levofloxacin è stata valutata in studi clinici e preclinici.

Poiché la prevalenza delle resistenze può variare con il tempo e a seconda dell'area geografica, in funzione della pressione selettiva esercitata sui batteri, è auspicabile avere informazioni precise e aggiornate sulla resistenza, particolarmente quando devono essere trattate

infezioni gravi. Per tali ragioni, le informazioni riportate in Tabella I sono da considerarsi semplicemente una guida indicativa sulla probabilità che una determinata specie batterica sia sensibile o meno al farmaco.

Un batterio gram-negativo che presenta frequentemente fenomeni di resistenza agli antibiotici è *Pseudomonas aeruginosa*. Alcuni fluorochinoloni, come levofloxacin e ciprofloxacina, presentano un'attività comparabile nei confronti di questa specie batterica. I risultati dei principali studi di confronto tra l'attività in vitro di levofloxacin e di ciprofloxacina su ceppi di *P.aeruginosa* isolati in Italia sono stati raccolti ed elaborati in una review condotta da Marchetti e Viale (Tabella II).

Uno studio retrospettivo focalizzato sul periodo 1998-2002 ha dimostrato che le percentuali di resistenza di questo batterio nei confronti di levofloxacin sono inferiori a quelle associate all'utilizzo di ciprofloxacina e non presentano aumenti significativi nel tempo [9], nonostante nel periodo considerato l'uso di levofloxacin

	Sensibili (MIC ≤ 2 mg/l)	A sensibilità intermedia (MIC 2,1-7,9 mg/l)	Resistenti (MIC ≥ 8 mg/l)
AEROBI GRAM-POSITIVI	<i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus methi-S</i> <i>Staphylococcus haemolyticus methi-S</i> <i>Staphylococcus saprophyticus</i> <i>Streptococci gruppi C e G</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae peni-I/S/R</i> <i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Staphylococcus haemolyticus methi-R</i>	<i>Staphylococcus aureus methi-R</i>
AEROBI GRAM-NEGATIVI	<i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Eikenella corrodens</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter agglomerans</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae ampi- S/R</i> <i>Haemophilus para-influenzae</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Moraxella catarrhalis beta+/beta-</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Pasteurella multocida</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Providencia rettgeri</i> <i>Providencia stuartii</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i>	<i>Burkholderia cepacia</i>	
ANAEROBI	<i>Bacteroides fragilis</i> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus</i>	<i>Bacteroides ovatus</i> <i>Bacteroides thetaiotamicron</i> <i>Bacteroides vulgatus</i> <i>Clostridium difficile</i>	
ALTRI	<i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Chlamydia psittaci</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>		

Tabella I

Sensibilità verso levofloxacin dei principali germi patogeni, suddivisi in sensibili, resistenti e a sensibilità intermedia sulla base della concentrazione di farmaco necessaria ad ottenere l'inibizione della crescita batterica [7]



Studio	Num ceppi isolati	Anno di pubblicazione	Sensibilità a levo (%)	Sensibilità a cipro (%)
Pazienti senza fibrosi cistica				
Segatore B	334	1999	48,2	17,1
Piccoli L	163	2000	66	67
Cosentini R	35	2001	52	48
Bonfiglio G	300	2001	75,3	75,3
Drago L	22	2001	95,4	100
Corsini V	35	2001	74	77
Ruggeri P	140	2002	70,2	64,7
Gesu GP	551	2003	64,8	66,2
Totale	1.580		68,2	57,1
Pazienti con fibrosi cistica				
Golini G	40	2001	62,5	75
Garlaschi L	532	2001	61	58
Totale	572		61,7	66,5
Totale complessivo	2.152		66,8	64,8

Tabella II

Attività di levofloxacin e di ciprofloxacina su *P. aeruginosa*, misurata mediante percentuale di ceppi sensibili isolati in Italia da vari studi e in varie sedi di infezione, secondo la review di Marchetti e Viale [8]

Levo: levofloxacin
Cipro: ciprofloxacina

abbia avuto un trend positivo superiore al competitor. Ciò dimostra che l'incremento progressivo delle DDD (*Defined Daily Dose*) di tale farmaco consumate non ha determinato una pressione selettiva sul batterio [10].

Pertanto, come dimostrato dalle indicazioni riportate dalle linee guida IDSA (*Infectious Diseases Society of America*) e ATS (*American Thoracic Society*), l'ampio spettro di levofloxacin la rende, ad oggi, l'unico fluorochinolone considerato sia antipseudomonas che antipneumococcico [4,5,11].

Collocazione terapeutica

In Italia, sulla base delle evidenze di efficacia clinica e tollerabilità, e alla luce dell'ampio spettro di attività antibatterica, levofloxacin, disponibile sia in formulazione orale che iniettabile, è indicata per via endovenosa nel trattamento di polmoniti acquisite in comunità (CAP), infezioni della pelle e dei tessuti molli (SSTI) e delle infezioni complicate delle vie urinarie (cUTI) sostenute da germi sensibili. Per via orale, levofloxacin è invece approvata per il trattamento di adulti affetti da forme di lieve e modesta gravità di sinusite acuta, bronchite cronica riacutizzata, polmoniti acquisite in comunità, infezioni complicate delle vie urinarie (incluse le pielonefriti) e infezioni della pelle e dei tessuti molli.

L'efficacia biologica e clinica di levofloxacin orale ed e.v. nel trattamento di forme da lievi a gravi di polmonite acquisita in comunità è stata dimostrata da numerosi studi. In media il 90% dei pazienti trattati con questo farmaco risponde con successo al trattamento (inteso

come risoluzione di sintomi e segni clinici) e il tasso di eradicazione batterica varia dall'87 al 100% [12]. Un trial in aperto svolto su oltre 500 pazienti con CAP ha rilevato che levofloxacin e.v. e/o per os alla dose di 500 mg/die è più efficace di ceftriaxone e.v. (1-2 g una/due volte al giorno) e/o cefuroxime orale (500 mg due volte al giorno) [13]. Da un altro studio in aperto svolto su pazienti ospedalizzati con polmonite moderatamente grave (80% dei casi) e grave (20% dei casi), sia nosocomiale che acquisita in comunità, è emerso che tale farmaco in terapia sequenziale a 500 mg due volte al giorno (BID) è efficace come ceftriaxone e.v. 4 mg OD [14]. Inoltre levofloxacin alla dose di 500 mg/die (7-10 gg) è risultata almeno efficace come la terapia combinata costituita da azitromicina 500 mg e.v./per os (7-10 gg) e ceftriaxone 1-2 g/die (primi 2-3 giorni) nel trattamento di CAP da moderate a gravi [15]. Il farmaco somministrato per via intravenosa o orale (500 mg/die) ha dimostrato di essere efficace anche nel trattamento di polmonite causata da ceppi di *S. pneumoniae* penicillino- o macrolide- resistenti [16,17]. Allo stesso dosaggio e in pazienti con CAP sostenuta da *Legionella pneumophila*, levofloxacin ha indotto un miglioramento sia radiologico che clinico in tempi minori rispetto a claritromicina assunta alla dose di 500 mg BID [18].

Per quanto riguarda le esacerbazioni acute di bronchite cronica (AECB), l'obiettivo primario della terapia antibiotica è l'eradicazione batterica che permette di allungare l'intervallo di tempo tra una riacutizzazione e l'altra [19].

Levofloxacin orale (500 mg/die per 5-10 gg di trattamento) ha dimostrato di avere efficacia

simile o superiore a cefaclor orale, cefuroxime, claritromicina e moxifloxacin nel trattamento di pazienti con AECB [20-22]. Il farmaco allo stesso dosaggio è stato confrontato con ciprofloxacina 750 mg in doppia somministrazione giornaliera in pazienti con riacutizzazioni di broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) lieve-moderata, mostrando un elevato tasso di successi clinici (95,1% per levofloxacin vs 93,2% per ciprofloxacina) [23].

Nel trattamento di infezioni della pelle sostenute da germi gram-positivi, il farmaco, somministrato per via orale in 500 mg/die per 7giorni, è stato confrontato con ciprofloxacina orale 500 mg BID (10 giorni di terapia) dimostrando una percentuale di successi clinici pari a 96,1% vs 93,5% per ciprofloxacina [24]. Un altro studio condotto su 469 pazienti con infezione della pelle e dei tessuti molli ha confrontato levofloxacin 500 mg/die e ciprofloxacina 500 mg BID. Il successo clinico è stato ottenuto rispettivamente nel 98% e nel 94% dei pazienti trattati; la percentuale di eradicazione batterica nei confronti dello *Staphylococcus aureus*, agente eziologico più frequentemente isolato nelle infezioni complicate della pelle, è risultata del 100% per levofloxacin e dell'87% per ciprofloxacina [25].

Per il trattamento di pielonefriti che richiedono ospedalizzazione, le principali linee guida [2,26] raccomandano l'utilizzo dei fluorochinoloni a elevata escrezione renale, fra cui levofloxacin (escrezione renale superiore all'85% della dose assunta). In pazienti affetti da pielonefrite acuta l'efficacia di levofloxacin al dosaggio di 250 mg/die è risultata paragonabile a quella ottenuta da ciprofloxacina 500 mg BID, con il vantaggio della monosomministrazione [27].

Tollerabilità

Levofloxacin è generalmente ben tollerata e gli effetti collaterali associati al suo utilizzo sono tipicamente transitori e di gravità moderata. Secondo un'ampia review condotta da Lipsky e Baker l'incidenza di eventi avversi è

limitata e risulta dose-dipendente, variando dal 2 al 10% [28].

Da questa review è emerso che gli effetti collaterali riscontrabili più comunemente sono nausea (1-3%) e diarrea (1-2,8%); altri effetti riportati sono dolore addominale, flatulenza e insonnia. Rispetto a valori pari al 5,5-10,2% con ciprofloxacina e del 4,3% con ofloxacina, la review riporta un tasso di incidenza di effetti collaterali fra i pazienti ricevuti levofloxacin pari al 3,3% [28].

Dall'analisi del registro di farmacovigilanza dell'azienda produttrice (GlaxoSmithKline S.p.A) è emerso che dal lancio del farmaco (1998) al 2004 sono stati prescritti in Italia circa 11 milioni di cicli di terapia a base di levofloxacin, per una media di 0,47 DDD/1000 abitanti/die. Le reazioni avverse riportate nello stesso periodo sono state 516 (1 ogni 21.276 trattamenti) di cui la metà indicate come gravi. Fra gli eventi avversi più frequenti si riscontrano reazioni allergiche e anafilassi (n:150; 29%), tendiniti (n:119; 23%), effetti sul sistema nervoso centrale (n:74; 14,3%) e aritmie (n:15; 2,9%) [29].

Il tasso di abbandono della terapia con levofloxacin si aggira fra l'1,8 e il 6,5% dei pazienti; nessuna alterazione clinicamente significativa è stata riportata nel corso di trial per quanto riguarda i livelli di glicemia o di altri valori ematologici [12].

Anche se è opinione comune che la potenziale cardiotoxicità dei fluorochinoloni sia un effetto di classe [30] i dati di farmacovigilanza confermano la sicurezza a livello cardiaco di levofloxacin, il cui utilizzo non risulta associato al prolungamento dell'intervallo QT [31].

Per quanto concerne l'insorgenza di reazioni fototossiche correlate alla classe dei fluorochinoloni, l'incidenza di queste reazioni dopo somministrazione di levofloxacin è risultata molto rara [32].

Diversi studi di confronto condotti su pazienti con vari tipi di infezioni hanno dimostrato che il profilo di tollerabilità di levofloxacin è simile o migliore rispetto a quello di cefaclor,

Tabella III

Profilo di tollerabilità (tassi di incidenza degli eventi avversi) di levofloxacin e di altri fluorochinoloni (modificata da [35])

Cipro: ciprofloxacina
Gati: gatifloxacina
Grepa: grepafloxacina
Levo: levofloxacina
Moxi: moxifloxacina
Spar: sparfloxacina
Trova: trovafloxacina

Eventi	Cipro	Gati	Grepa	Levo	Moxi	Spar	Trova
Nausea	5,2	8	11,1	1,2	8	4,3	8
Diarrea	2,3	4	3,5	1,2	6	4,6	2
Disgeusia	0,02	<1	18	0,2	<1	1,4	-
Cefalea	1,2	4	4,6	0,1	2	4,2	5
Vertigini	-	3	4,3	0,3	3	2	11
Fototossicità	0,4	<1	0,7	0,1	0,1	7,9	0,03
Vaginiti, monilia	2	NR	3,3	0,8	<1	2,8	1
Interruzione trattamento	3,5	NR	1,9	3,7	3,8	6,6	5



cefuroxime, ceftriaxone, amoxicillina/acido clavulanico e lomefloxacin [13,14,33,34].

Per quanto riguarda invece il confronto con gli altri fluorochinoloni, riportiamo in Tabella III i dati di tollerabilità emersi da una review internazionale condotta da Blondeau e colleghi sugli aspetti microbiologici e clinici dei principali composti appartenenti a questa classe di farmaci [35].

ASPETTI FARMACOECONOMICI

La gestione di patologie come polmonite, broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) e infezioni del tratto urinario comporta un consumo di risorse sanitarie notevole, dovuto essenzialmente a elevati tassi di ospedalizzazione, alti costi diagnostici e strategie terapeutiche complesse.

Negli ultimi anni si è posto l'accento sul fatto che alcune misure terapeutiche, come ad esempio il ricovero in ospedale, siano utilizzate in maniera acritica e in alcuni casi in misura eccessiva rispetto alle reali necessità del paziente.

In un contesto di risorse limitate, al fine di razionalizzare la spesa sanitaria senza ridurre i benefici clinici, risulta di fondamentale importanza impostare fin dal primo incontro con il paziente un percorso diagnostico terapeutico appropriato.

Uno degli obiettivi principali delle più recenti linee guida [1,2,4,5,36] è quello di fornire al medico validi strumenti per poter valutare in modo appropriato la gravità e il rischio a cui è esposto un paziente, nell'ottica di gestire in maniera critica le varie situazioni cliniche riducendo il consumo di risorse associate a strategie terapeutiche costose e non sempre indispensabili (ad esempio il ricorso all'ospedalizzazione, alla terapia iniettiva e ad alcuni test diagnostici), senza compromettere l'efficacia e la sicurezza del trattamento.

Nel caso delle patologie a base infettiva, ciò è in parte reso possibile dalla sostituzione della terapia iniettiva con quella orale, che permette una più rapida deospedalizzazione del paziente.

A tal fine, levofloxacin, caratterizzata da un ampio spettro d'azione e da un'elevata biodisponibilità orale, rappresenta una valida opzione per numerosi tipi di infezione.

Percorso critico di gestione delle polmoniti acquisite in comunità

Secondo le più recenti linee-guida IDSA e ATS il trattamento di prima scelta per pazienti con CAP non ospedalizzati deve basarsi sulla prescrizione di un fluorochinolone (levofloxacin, gatifloxacin, moxifloxacin o un altro fluorochinolone con buona attività contro lo *Streptococcus pneumoniae*), di doxiciclina o di un macrolide (in caso non vi sia un tasso di

resistenza molto elevato) [1,5]. I fluorochinoloni, ritenuti il trattamento ottimale per pazienti con comorbidità o con età superiore a 50 anni, vengono raccomandati in considerazione della loro eccellente attività antipneumococcica, delle elevate concentrazioni raggiunte a livello alveolare, della disponibilità di formulazioni sia orali che iniettive e della possibilità di impiego con uno schema posologico semplificato.

L'aderenza alle linee guida nella gestione delle CAP è di fondamentale importanza sia dal punto di vista clinico sia da quello economico; secondo un lavoro di Malone e Shaban i pazienti gestiti non in conformità alle raccomandazioni ATS hanno fatto registrare una mortalità di 4,6 volte superiore, nonostante un significativo aumento della durata della degenza ospedaliera [37]. Risultati analoghi sono stati ottenuti anche da uno studio condotto da Menendez e coll. in Spagna, setting sanitario simile a quello italiano: tra i pazienti gravi, la mortalità è stata di 2,5 volte inferiore nei pazienti gestiti in accordo alle raccomandazioni ATS. Non sono invece state rilevate differenze significative per i pazienti colpiti da forme meno severe di CAP [38].

Classificazione del rischio associato a CAP

I moderni protocolli di gestione delle polmoniti sono orientati a ridurre il più possibile il ricorso al ricovero in ospedale, riservandolo ai casi più gravi e nei pazienti ad elevato rischio di morte, per evidenti ragioni cliniche ed economiche. Essi, coerentemente, prevedono innanzitutto la stratificazione del rischio sulla base delle caratteristiche cliniche e demografiche dei pazienti, per stabilire quali pazienti possano essere trattati al domicilio in tutta sicurezza e quali invece sono da trattare in corsia per l'elevato rischio di complicanze o morte.

Lo studio PORT condotto da Fine et al. ha consentito di elaborare una *prediction rule* basata sul *Pneumonia Severity Index* (PSI) che permette di individuare cinque classi di rischio con tasso atteso di mortalità entro 30 giorni compreso fra 0,1% (classe I) e 31,1% (classe V). In generale per score inferiori a 90 (tipicamente classi di rischio I e II) è previsto il trattamento al proprio domicilio e per score superiori a questo valore (tipicamente classi di rischio IV e V) è raccomandato il ricovero in ospedale. Per i pazienti con rischio intermedio (classe III; rischio da 0,9% a 2,8%) il medico dovrà valutare se inviare il paziente in ospedale per un breve periodo di tempo oppure se esistono le condizioni cliniche e socio-assistenziali per una gestione domiciliare [39].

Sede di trattamento, conseguenze sugli outcome clinici e qualità di vita del paziente

Un gruppo di studio spagnolo guidato da Carratalà e operante in un ospedale di Barcello-

na ha dimostrato mediante un trial randomizzato e controllato condotto dal 2000 al 2002 che la terapia domiciliare con levofloxacin può rappresentare, per pazienti appartenenti alle classi di rischio II e III, un'alternativa sicura ed efficace, al pari del ricovero. Nel corso di tale studio è stata verificata la validità del trattamento con levofloxacin, somministrata per via orale ai pazienti domiciliari e per via iniettiva/orale (*switch therapy*) ai pazienti ricoverati: la durata della terapia antibiotica è stata di $10,19 \pm 1,97$ giorni per i pazienti non ricoverati e $10,00 \pm 2,56$ per quelli ospedalizzati ($P =$ non significativa). Il completo successo della terapia è stato raggiunto dall'83,6% dei pazienti trattati al proprio domicilio e dall'80,7% dei pazienti ricoverati ($P =$ non significativa). Tra i due gruppi non sono state osservate differenze statisticamente significative neanche per quanto riguarda la percentuale di pazienti per i quali si è resa necessaria l'ospedalizzazione durante i 30 giorni successivi al trattamento (6,3% pz esterni e 7,0% pz ospedalizzati).

Per quanto riguarda la soddisfazione manifestata dai pazienti in merito al trattamento, il 91,2% dei pazienti domiciliati si è dichiarato pienamente soddisfatto del trattamento ricevuto, contro il 79,1% dei soggetti ospedalizzati, confermando la validità della terapia domiciliare [40].

Un altro esempio di ottimizzazione dell'impiego delle risorse sanitarie è quello riportato dallo studio CAPITAL (*Community-Acquired Pneumonia Intervention Trial Assessing Levofloxacin*). I risultati di tale studio hanno evidenziato che i pazienti riceventi levofloxacin nell'ambito di un percorso critico hanno riportato in media una riduzione di 1,7 giorni della durata di degenza (4,4 vs 6,1 giorni, $P=0,04$), con un tasso di ospedalizzazione dei pazienti con CAP ridotto del 18% (31% vs 49%, $P=0,01$). Inoltre nello stesso gruppo il trattamento iniettivo è durato 1,7 giorni in meno rispetto alla durata media di terapia riscontrabile nel gruppo gestito in modo convenzionale [41].

Inoltre secondo un'analisi svolta da Marrie e colleghi sulla base dei dati relativi ai pazienti arruolati in questo studio, i fattori significativamente associati alla completa risoluzione della sintomatologia sono stati: giovane età, basso punteggio basale PSI, bassa pressione sistolica, bassa frequenza respiratoria, alta temperatura corporea, elevata saturazione di ossigeno, assenza di asma o di BPCO, percorso critico di trattamento e impiego di levofloxacin [42].

L'affidabilità e la flessibilità del punteggio PSI come fattore predittivo di outcome sono state valutate nel contesto italiano attraverso lo studio svolto da Richeldi e colleghi. Essi hanno confrontato i risultati clinici di 117 pazienti, arruolati nel reparto di emergenza dell'ospedale di Modena, gestiti mediante terapia domiciliare (punteggio PSI inferiore a 90), con quelli relati-

vi a una popolazione con caratteristiche basali simili, gestita in modo tradizionale, prima dell'introduzione del protocollo di gestione critica. A parità di outcome clinico, la mediana dei giorni di ospedalizzazione si è ridotta da 9,1 a 7,9 e, conseguentemente, i giorni totali di ricovero sono passati da 1070 a 463. L'uso di questo percorso critico ha significativamente diminuito il tasso di ricovero, determinando un risparmio nelle spese di ospedalizzazione sostenute dal Sistema Sanitario Italiano di circa 110.000 euro in un anno [43].

Il minor ricorso al ricovero ospedaliero non rappresenta unicamente un vantaggio economico per l'ospedale e il servizio sanitario, ma si traduce spesso in un miglioramento della qualità della cura percepita dai pazienti. Per il paziente, soprattutto anziano, il ricovero rappresenta spesso un evento molto stressante: il cambiamento di ambiente, il rumore, la presenza di persone estranee o la sensazione di essere totalmente dipendenti dagli altri possono peggiorare molto la qualità di vita e la compliance del paziente. Inoltre la terapia domiciliare riduce il rischio di incorrere in infezioni nosocomiali, il che rappresenta un vantaggio in termini di salute e qualità di vita per il paziente e in termini economici per il Sistema Sanitario.

In generale, la preferenza da parte dei pazienti per le terapie domiciliari è stata dimostrata in numerosi studi: nel caso specifico, uno studio statunitense ha attestato che circa il 74% dei pazienti con CAP a basso rischio di morte avrebbe preferito essere trattato a casa e sarebbe stato disposto a spendere l'equivalente di un quarto del suo salario mensile per assicurarsi questa opzione [44].

Scelta dell'antibiotico nella gestione della CAP

Risulta di notevole interesse clinico ed economico trattare da subito il paziente con l'antibiotico più appropriato, che risponda cioè a una serie di criteri di efficacia, clinica e microbiologica, di tollerabilità, di maneggevolezza e di costo nella maniera più soddisfacente possibile [45].

Levofloxacin è risultata il fluorochinolone con il miglior punteggio complessivo in un lavoro di Janknegt che ha utilizzato il metodo SOJA, per selezionare il fluorochinolone di prima scelta nelle CAP e nelle riacutizzazioni di BPCO [46]. Il metodo SOJA è uno strumento mediante il quale, al fine di selezionare in modo oggettivo la miglior opzione terapeutica, a ogni farmaco considerato viene assegnato un punteggio (come percentuale) per ogni fattore rilevante predefinito. In riferimento ai fluorochinoloni, riassumiamo in Tabella IV i parametri per ognuno dei quali viene assegnato un punteggio, e il peso che questo punteggio ha sul valore complessivo del farmaco.

Ciprofloxacina è il fluorochinolone che ha più indicazioni; levofloxacina, ofloxacina e ciprofloxacina sono disponibili sia in formulazione orale che intravenosa.

Le percentuali di successo clinico e microbiologico emerse dai diversi studi esaminati dall'autore sono risultate simili fra i diversi farmaci; levofloxacina ha dimostrato un profilo di sicurezza particolarmente buono.

Per quanto riguarda il costo di acquisizione, nel trattamento della polmonite levofloxacina risulta il farmaco più conveniente: grepafloxacina (non disponibile in Italia) secondo i calcoli di Janknegt risulta più cara di circa il 29% e ciprofloxacina di circa l'84%.

Riportiamo in Tabella V i costi giornalieri dei vari farmaci, calcolati da Janknegt in base al regime posologico applicato più comunemente nel trattamento della polmonite.

Dai calcoli svolti da Janknegt levofloxacina è risultata il farmaco con score più elevato in entrambe le indicazioni considerate, seguita da ofloxacina, grepafloxacina e ciprofloxacina.

Mantenendo gli stessi dosaggi, riportiamo in Tabella VI i costi giornalieri dei fluorochinoloni selezionati da Janknegt calcolati in base ai prezzi al pubblico attualmente applicati nel nostro Paese per le formulazioni orali [47]; al posto di grepafloxacina, che non è presente in commercio in Italia, abbiamo valorizzato il costo di trattamento con moxifloxacina.

Ovviamente occorrerebbe un adattamento al contesto italiano più approfondito, che tenesse nel giusto conto le possibili diversità di formulazioni in commercio, di indicazioni del farmaco, di presenza di resistenze e di tollerabilità. Pertanto i dati di costo riportati in Tabella VI sono da considerarsi solo in maniera indicativa e non possono essere associati agli score calcolati dallo studio svolto da Janknegt.

Anche il team multidisciplinare di ricercatori del Parkview Hospital dell'Indiana, sulla base del percorso messo a punto dalle linee guida ATS e IDSA ha raccomandato levofloxacina come farmaco di prima scelta nella gestione del paziente affetto da CAP (Figura 1).

Criteri di selezione del farmaco	Peso relativo
Numero di patologie per le quali è indicato	20
Numero di formulazioni disponibili	20
Rapporto AUC/MIC	100
Variabilità di AUC	30
Interazioni farmacologiche	70
Frequenza di somministrazione	70
Sviluppo di resistenze	100
Efficacia clinica	250
Tollerabilità	140
Costo di acquisizione	100
Evidenze scientifiche	100

Tabella IV

Metodo SOJA: criteri di selezione e relativo peso per fluorochinoloni [46]

Polmonite		
Farmaco	Dose giornaliera	Costo giornaliero
Ciprofloxacina	1500 mg	7,44 euro
Grepafloxacina (non disponibile in Italia)	600 mg	5,24 euro
Levofloxacina	500 mg	4,05 euro
Ofloxacina	800 mg	5,97 euro

Tabella V

Dose e costi giornalieri dei diversi fluorochinoloni calcolati da Janknegt in base ai prezzi ufficiali vigenti in Olanda nel 1999 (Z-index database) (modificata da [46])

Farmaco	Dose giornaliera	Costo giornaliero
Ciprofloxacina	1500 mg	6,44 euro
Levofloxacina	500 mg	4,25 euro
Ofloxacina	800 mg	6,41 euro
Moxifloxacina	400 mg	4,33 euro

Tabella VI

Dose/die e costo/die per il SSN dei principali fluorochinoloni [47]

Levofloxacina 500 mg e.v. OD (per 2 giorni) → levofloxacina 500 mg per os OD
<i>Oppure</i>
Ceftriaxone 1 g e.v. OD (per 3 giorni) → cefpodoxime 200 mg per os BID
<i>Oppure</i>
Ampicillina/sulbactam 1,5 g QID (per 3 giorni) → amoxicillina/ac.clavulanico 875 mg per os BID
<i>Se ceftriaxone o ampicillina-sulbactam: associare o meno*</i>
Azitromicina 500 mg e.v.(per 1 giorno) → azitromicina 500 mg per os OD (per 2 giorni)

Figura 1

Percorso terapeutico per CAP: schemi antibiotici raccomandati

* In accordo con le raccomandazioni IDSA 2000, che riportano di combinare un macrolide con la beta-lattamina selezionata

Nelle analisi condotte per l'implementazione di tale percorso, levofloxacin e trovafloxacin (non disponibile in Italia) hanno dimostrato un'attività superiore a quella degli altri fluorochinoloni in termini di efficacia verso lo *Streptococcus pneumoniae* e verso batteri respiratori atipici come la *Clamidia pneumoniae*, la *Legionella pneumoniae* e il *Micoplasma pneumoniae*. Per quanto riguarda i batteri gram-negativi nessuna differenza statisticamente significativa è stata osservata fra levofloxacin, ciprofloxacina e ofloxacin.

Oltre all'attività antibatterica, hanno avuto un peso rilevante nella selezione del fluorochinolone di prima scelta il profilo farmacocinetico, che nel caso di levofloxacin e trovafloxacin permette la somministrazione once-daily, e le interazioni farmacologiche, che per questi due farmaci sono risultate inferiori rispetto a ofloxacin e a ciprofloxacina. Per quanto concerne la sicurezza d'impiego, levofloxacin ha dimostrato una ridotta incidenza di fototossicità e di eventi avversi a carico del sistema nervoso centrale rispetto al racemo, mentre trovafloxacin è stata associata ad alcuni casi di grave epatotossicità.

I ricercatori del Parkview Hospital hanno valutato la costo/efficienza del percorso critico misurando la lunghezza della degenza ospedaliera, il tasso di riospedalizzazione, l'assistenza farmaceutica e il costo della terapia e dimostrando, rispetto al trattamento tradizionale, una riduzione della degenza media di circa 1,2 giorni, un minor tasso di riammissione e un

risparmio, dovuto alla sostituzione degli altri fluorochinoloni con levofloxacin, di circa 22.000 dollari annui.

Ciò ha confermato che lo sviluppo di un percorso critico basato sull'impiego dell'antibiotico più appropriato, standardizzando il trattamento dei pazienti con infezioni simili, può ridurre sia il ricorso all'ospedalizzazione, e le relative spese, sia i costi farmaceutici senza ridurre l'efficienza terapeutica [48].

Terapia parenterale e sequenziale: levofloxacin vs ciprofloxacina

Un'analisi di minimizzazione dei costi condotta sulla realtà tedesca ha evidenziato come, nel trattamento ospedaliero della polmonite acquisita in comunità, levofloxacin risulti più conveniente di ciprofloxacina sia nella terapia parenterale sia nel regime sequenziale [49]. Tali conclusioni sono state confermate anche dall'adattamento di questa analisi al contesto italiano, operato da Lucioni e colleghi: nel regime classico (parenterale) il costo associato alla terapia con levofloxacin è risultato pari a 568.000 lire/trattamento contro un costo di ciprofloxacina che varia da 665.600 a 1.155.200, in base al dosaggio previsto (Tabella VII) [51]. Lo studio italiano ha estrapolato i dati relativi a PDD (*Prescribed Daily Dose*) e durata del trattamento, associando ad essi i parametri economici vigenti nel nostro Paese. I costi farmaceutici sono stati calcolati riducendo del 50% il prezzo al pubblico, in modo da considerare lo sconto praticato agli ospedali. Il costo minimo di somministrazione dei farmaci per via endovenosa è stato stimato in 11.000 lire per iniezione [50].

Come si evince dalla Tabella VII levofloxacin è risultata più conveniente di entrambi i dosaggi giornalieri di ciprofloxacina.

Considerando poi il regime sequenziale, è stato previsto il passaggio al trattamento per via orale, dopo 2-5 gg di terapia iniettiva. I costi calcolati dagli autori, seguendo questo schema posologico, hanno confermato il vantaggio economico associato all'utilizzo di levofloxacin (Tabella VIII) [51].

Gestione critica della bronchite cronica riacutizzata

Secondo le stime dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, le riacutizzazioni di bronchite cronica costituiranno, nei prossimi anni, uno degli oneri più gravosi per i Sistemi Sanitari del mondo occidentale [52]. Un trattamento non adeguato di tali riacutizzazioni favorisce l'evoluzione della BPCO verso stadi di maggiore gravità, che sono responsabili di gran parte del consumo di risorse ad essa associato. Da ciò deriva il concetto che la prevenzione delle riacutizzazioni e la razionalizzazione degli standard terapeutici devono rappresentare l'obiettivo pri-

	Levofloxacin			Ciprofloxacina		
	mg/die	gg trat	lire/tratt	mg/die	gg tratt	lire/tratt
Costo del farmaco	500	8	480.000	min 400 max 800	8	489.600 979.200
Costo dell'iniezione	-	-	88.000	-	-	176.000
Totale	-	-	568.000	min max	-	665.600 1.155.200

Tabella VII
Costi associati ai due farmaci nel regime classico [51]

	Levofloxacin			Ciprofloxacina		
	mg/die	gg trat	lire/tratt	mg/die	gg tratt	lire/tratt
Costo del farmaco iniettabile	500	3	180.000	min 400 max 800	3	183.600 367.200
Costo dell'iniezione	-	-	33.000	-	-	66.000
Costo del farmaco orale	500	5	26.825	1000	5	27.500
Totale	-	-	239.825	min max	-	277.100 460.700

Tabella VIII
Costi associati ai due farmaci secondo la terapia sequenziale [51]



mario per medici di medicina generale e specialisti, al fine di ottimizzare l'utilizzo delle risorse mantenendo costante il risultato clinico.

Affinché il trattamento risulti appropriato ed efficace, occorre riconoscere tempestivamente i primi sintomi di riacutizzazione, valutarne la gravità e scegliere la sede di trattamento e la terapia più adatte (domicilio o ricovero in ospedale).

Le principali specie batteriche isolate in pazienti con riacutizzazione di bronchite cronica sono [53]: *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*.

È largamente riconosciuto che l'utilizzo di antibiotici e corticosteroidi riduca il tasso di ospedalizzazione delle riacutizzazioni. Anche l'inizio precoce della terapia antibiotica pare abbia positivi effetti sui ricoveri evitati e su altri parametri relativi alla qualità di vita del paziente [54].

Sede di trattamento e via di somministrazione dell'antibioticoterapia

Numerosi studi clinici hanno dimostrato che l'efficacia degli antibiotici orali nel trattamento delle riacutizzazioni di BPCO è paragonabile a quella delle terapie con antibiotici iniettivi [55,56].

Sulla base delle linee guida dell'*American Thoracic Society* [57], il gruppo di lavoro per l'implementazione delle linee guida del trattamento della BPCO riacutizzata dell'ospedale Niguarda di Milano ha stabilito i criteri di ammissione in ospedale in caso di riacutizzazione di BPCO [58]:

- impossibilità a gestire il paziente a domicilio per mancanza di adeguate risorse o per motivi sociali;
- dispnea severa;
- comparsa o peggioramento di edemi, malgrado tentativo di terapia adeguata al domicilio;
- sintomi rapidamente ingravescenti;
- comparsa di rallentamento psichico;
- emogasanalisi arteriosa con pH <7,35;
- riduzione PaO₂ o aumento PaCO₂ rispetto all'emogasanalisi arteriosa di base;
- patologie concomitanti che possono aggravare le condizioni respiratorie.

In ambito extra-ospedaliero la scelta di un antibiotico iniettivo, rispetto ad uno orale, è generalmente raccomandata nei casi in cui il paziente non sia clinicamente stabile oppure abbia diminuita funzionalità del tubo digerente (vomito, diarrea, incapacità a deglutire) o sua riduzione chirurgica.

Nel caso, quindi, di pazienti senza particolari fattori di rischio, collaboranti e in grado di

seguire autonomamente, o con l'aiuto di familiari, la prescrizione medica, la terapia orale al proprio domicilio rappresenta la strategia più appropriata.

La gestione domiciliare delle riacutizzazioni di bronchite cronica permette una riduzione dei costi di ospedalizzazione, che secondo alcune stime superano il 50% del costo totale di gestione della bronchite cronica [19], e di quelli legati alla somministrazione del farmaco iniettivo a domicilio. Inoltre la terapia orale ha comunemente una maggior accettabilità e risulta preferibile in termini di qualità di vita rispetto al trattamento iniettivo, sia ospedaliero che a domicilio [19,54,59].

Scelta dell'antibiotico nella gestione delle riacutizzazioni di bronchite cronica

Attualmente, la tendenza nella pratica clinica è quella di preferire antibiotici ad ampio spettro; sintetizziamo in Tabella IX i criteri per la scelta dell'antibioticoterapia, riportati dalle principali linee guida internazionali e adattate al contesto epidemiologico nazionale.

Fra gli antibiotici orali a largo spettro, levofloxacina ha mostrato attività *in vitro* nei confronti dei batteri responsabili di infezioni respiratorie (*S.pneumoniae*, *H. influenzae*, *H. parainfluenzae*) paragonabili a quella di amoxicillina/acido clavulanico e delle cefalosporine di seconda (es. cefuroxime) e di terza generazione (es. ceftriaxone) [61].

L'attività di tale farmaco nei confronti di *P. aeruginosa* è risultata paragonabile a quella di ciprofloxacina [62], e di ceftazidime [63].

La biodisponibilità orale dei fluorochinoloni, essendo moderatamente lipofili, è particolarmente elevata (levofloxacina 99%, ciprofloxacina 70-80%, moxifloxacina 91%) garantendo efficacia dell'utilizzo per via orale a dosi simili

Tipo di riacutizzazione	Caratteristiche del paziente	Possibili opzioni terapeutiche
Bronchite cronica non complicata	- Meno di 4 riacutizzazioni/anno - FEV1 < 50%	- Beta-lattamici - Macrolidi (claritromicina, azitromicina)
Bronchite cronica complicata	- Età < 65 anni - 50 > FEV1 > 35% - Meno di 4 riacutizzazioni/anno - Comorbidità	- Fluorochinoloni respiratori (levofloxacina, moxifloxacina) - Amoxicillina + acido clavulanico - Cefotaxime - Ceftriaxone
Bronchite cronica a rischio di <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	- Bronchiectasie - FEV1 < 35% - Terapia cronica con steroidi - Terapia con antibiotici - Più di 4 riacutizzazioni/anno	- Fluorochinoloni anti- <i>Pseudomonas</i> (es. ciprofloxacina, levofloxacina) - Ceftazidime - Cefipime

Tabella IX

Scelta dell'antibiotico nelle esacerbazioni di bronchite cronica [58,60]

FEV1: volume espiratorio forzato in 1 secondo

a quelle usate per via endovenosa [7,64-66]. Farmaci idrofili (beta-lattamine, aminoglicosidi e glicopeptidi) hanno biodisponibilità orale praticamente nulla a causa delle difficoltà di diffusione passiva attraverso la membrana plasmatica, mentre farmaci molto lipofili (eritromicina, azitromicina) sono assorbiti lentamente e in larga misura metabolizzati dal fegato.

I valori di Tmax relativi ad alcuni farmaci assunti per via orale, come levofloxacin, moxifloxacin e amoxicillina sono risultati simili alle cefalosporine di terza generazione somministrate per via intramuscolare, [66-70] a garanzia di una rapida comparsa dell'effetto nonostante la somministrazione per via orale.

Sono stati svolti numerosi studi di confronto tra levofloxacin e competitors per il trattamento delle riacutizzazioni di BPCO. Ad esempio nello studio multicentrico condotto in aperto da DeAbate e colleghi, levofloxacin 500 mg OD ha dimostrato efficacia e tollerabilità paragonabili a quelle di cefuroxima axetil 250 mg BID [71]. Risultati simili sono stati ottenuti da Shah e colleghi su 832 pazienti: il tasso di guarigione è risultato maggiore per levofloxacin rispetto a cefuroxima a fronte di un sovrapponibile profilo di tollerabilità [72].

Uno studio in aperto, randomizzato e controllato, condotto da Grassi e colleghi su 324 pazienti con AECB, ha dimostrato che levofloxacin 500 mg OD e ciprofloxacina 750 mg BD, somministrate per 7 giorni, hanno efficacia clinica e microbiologica simile. Il successo clinico alla fine del trattamento è stato registrato nel 95,1% dei pazienti trattati con levofloxacin e nel 93,2% dei pazienti trattati con ciprofloxacina; dopo 7-10 giorni di follow-up tale outcome è stato confermato rispettivamente nel 98,1% e nel 96,7% dei casi [23].

Come dimostrato dagli studi microbiologici, cinetici e clinici, levofloxacin rappresenta una valida opzione terapeutica nel trattamento delle esacerbazioni acute di bronchite cronica; inoltre la sua disponibilità sia in formulazione orale che intramuscolare, ne permette l'uso in *switch therapy*, con tutti i conseguenti vantaggi già illustrati per il trattamento della CAP.

Costo della terapia antibiotica

In base ai dati riportati da Janknegt e colleghi nello studio esposto in precedenza, lo score globale SOJA attribuito a levofloxacin per il trattamento delle AECB è risultato il più elevato fra i fluorochinoloni considerati, seguito in ordine decrescente da ofloxacina, grepafloxacin (non disponibile in Italia) e ciprofloxacina [46]. Per quanto riguarda il relativo costo di terapia, il farmaco con costo giornaliero più elevato al dosaggio utilizzato comunemente nel trattamento delle AECB, è ciprofloxacina, mentre grepafloxacin presenta il costo d'acquisto minore (Tabella X).

CONCLUSIONI

L'istituzione di una terapia antibiotica prevede la valutazione di numerosi fattori relativi al tipo di infezione, alla sua gravità, alle condizioni del paziente, alla presenza di eventuali patologie concomitanti ecc.

Solo un'attenta considerazione di queste variabili permette di giungere a un'appropriata scelta in merito al luogo in cui trattare, al tipo di antibiotico, alla via di somministrazione più adatta, allo schema posologico e alla durata ottimale del trattamento.

La scelta dell'antibiotico da utilizzare è chiaramente più semplice quando l'agente eziologico sia stato identificato e nel caso in cui siano disponibili dati attendibili sulla sensibilità in vitro; in molti casi però, fattori come la necessità di un trattamento tempestivo o la mancata identificazione dell'agente patogeno inducono l'utilizzo di una terapia empirica. In tali casi risulta di fondamentale importanza la conoscenza dell'epidemiologia batterica e delle resistenze in quel determinato contesto locale [64].

Il *Council for Appropriate and Rational Antibiotic Therapy* (CARAT) ha sviluppato un elenco di criteri sulla base dei quali impostare la scelta dell'antibiotico più appropriato. Secondo il CARAT, dopo aver riconosciuto necessario l'impiego di una terapia antibiotica, il medico dovrebbe considerare le evidenze cliniche che dimostrano l'appropriatezza clinica e microbiologica di un determinato antibiotico nel trattamento della patologia diagnosticata. In un secondo tempo dovrebbe considerare l'effetto terapeutico del farmaco in esame, in modo specifico per il paziente che sta trattando e per la gravità della sua infezione, analizzando attentamente conseguenze e rischi relativi al trattamento (successo terapeutico, fallimento terapeutico, effetti collaterali) e al non trattamento.

La durata del trattamento rappresenta una scelta molto importante: il clinico dovrebbe sempre scegliere la durata inferiore che permette il raggiungimento dell'endpoint clinico e microbiologico; una durata superiore a questa

Bronchite		
Farmaco	Dose giornaliera	Costo giornaliero
Ciprofloxacina	1.500 mg	7,44 euro
Grepafloxacin (non disponibile in Italia)	400 mg	3,50 euro
Levofloxacin	500 mg	4,05 euro
Ofloxacina	800 mg	5,97 euro

Tabella X
Dose e costi giornalieri dei diversi fluorochinoloni calcolati da Janknegt per il trattamento delle AECB (prezzi ufficiali vigenti in Olanda nel 1999 - Z-index database) (modificata da [46])



aumenta il rischio di comparsa di eventi avversi, riduce la compliance e aumenta i costi di terapia senza migliorare i risultati terapeutici.

La scelta dovrebbe essere sempre indirizzata verso la terapia con il miglior rapporto costo/beneficio; comunemente l'appropriatezza di una terapia aumenta il rapporto di costo/efficienza riducendo i costi di fallimento terapeutico, di gestione di effetti collaterali e di non-compliance [45].

La scelta della via di somministrazione da adottare rappresenta ancora una decisione controversa; in generale la scelta della via di somministrazione parenterale viene riservata alle infezioni di maggiore gravità e frequentemente i criteri adottati per la eleggibilità di un paziente per l'ospedalizzazione coincidono con quelli di una scelta di terapia parenterale.

In molti casi di infezioni non gravi o in via di risoluzione la giustificazione a utilizzare il ricovero ospedaliero è debole o non fondata su fattori razionali e, oltre a peggiorare notevolmente la qualità di vita del paziente, rappresenta un inutile consumo di risorse sanitarie; per tali ragioni negli ultimi anni l'attenzione è stata rivolta maggiormente alle molecole che, essendo disponibili in commercio sia in forma orale che parenterale, permettono d'instaurare, in pazienti selezionati, una terapia sequenziale [64]. Levofloxacin è disponibile in commercio sia in formulazione orale che parenterale e, grazie alla buona biodisponibilità dopo assunzione orale, alla lunga emivita e al profilo farmacodinamico, può essere somministrata once-daily.

Numerosi studi condotti su levofloxacin mostrano un buon tasso di successo microbiologico e clinico in numerose patologie, fra cui forme lievi e gravi di polmonite acquisita in comunità, esacerbazioni acute di bronchite cronica e infezioni complicate del tratto urinario.

Gli attuali protocolli di gestione delle polmoniti e di altre infezioni sono orientati a ridurre il più possibile il ricorso al ricovero in ospedale, prevedendo una stratificazione del rischio sulla base delle caratteristiche cliniche e demografiche dei pazienti, per stabilire quali pazienti possano essere trattati al domicilio in tutta sicurezza e quali invece sono da trattare in corsia per l'elevato rischio di complicanze o morte.

L'impiego di levofloxacin 500 mg/die in terapia sequenziale appare razionale da un punto di vista sia clinico che economico. La spesa per il SSN relativa alla prescrizione del trattamento al domicilio appare infatti trascurabile se confrontata con i risparmi conseguibili a seguito della più rapida deospedalizzazione.

Inoltre il minor ricorso al ricovero ospedaliero non rappresenta unicamente un vantaggio economico per l'ospedale e il servizio sanitario, ma induce nella maggior parte dei

casi un miglioramento della qualità della cura percepita dai pazienti, un miglioramento della qualità di vita e una riduzione della perdita di produttività.

Al fine di focalizzare l'attenzione sulle diverse ricadute indotte dall'utilizzo di levofloxacin, nell'ambito di un percorso critico di gestione della CAP e delle altre infezioni per cui è indicata, risulta utile costruire la cosiddetta "matrice dei valori", una serie, cioè, di tabelle 2 x 2 che esplicita le conseguenze positive e negative di un'alternativa nei due livelli di valutazione, clinico ed economico, per ogni punto di vista rilevante (Tabelle XIa, XIb, XIc).

Prospettiva del paziente		
Valore	Positivo	Negativo
Clinico	Buona tollerabilità di levofloxacin, minore probabilità di contrarre infezioni nosocomiali, migliore compliance dovuta a schemi posologici semplificati (OD)	Comparsa di effetti collaterali a carico dell'apparato gastrointestinale
Economico	Miglioramento della qualità di vita dovuto a diminuzione dei giorni di ricovero, minore perdita di produttività	Necessità di cure (personale specializzato o familiari) per assistenza a domicilio

Tabella XIa

Analisi dei valori: prospettiva del paziente

Prospettiva del SSN		
Valore	Positivo	Negativo
Clinico	Minore rischio di infezioni nosocomiali	Rischio che si renda necessaria la riospedalizzazione. Rischio che errori nella scelta della sede più appropriata in cui trattare influenzino negativamente il successo clinico
Economico	Minore costo di ospedalizzazione. Soddisfazione del paziente	Maggior costo di acquisizione rispetto a farmaci antibiotici tradizionali

Tabella XIb

Analisi dei valori: prospettiva del SSN

Prospettiva dell'ospedale		
Valore	Positivo	Negativo
Clinico	Minore rischio di infezioni nosocomiali. Maggiore disponibilità di posti-letto per casi non gestibili a domicilio	Rischio che si renda necessaria la riospedalizzazione. Rischio che errori nella scelta della sede più appropriata in cui trattare influenzino negativamente il successo clinico
Economico	Minori spese di ospedalizzazione	Maggior costo d'acquisizione dei fluorochinoloni e.v. rispetto a antibiotici tradizionali

Tabella XIc

Analisi dei valori: prospettiva dell'ospedale

BIBLIOGRAFIA

1. American Thoracic Society. Guidelines for the Management of Adults with Community-acquired Pneumonia. Diagnosis, Assessment of Severity, Antimicrobial Therapy, and Prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1730-54
2. Naber KG, Bishop MC, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Çek M, Grabe M. Guidelines on The Management of Urinary and Male Genital Tract Infections. European Association of Urology (EAU) 2006. http://www.uroweb.nl/files/uploaded_files/guidelines/15%20Male%20UTI.pdf
3. Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti (FADOI). Direttore Responsabile: Sandro Fontana. Orientamenti terapeutici per il trattamento delle infezioni della cute e dei tessuti molli in medicina interna. *Giornale Italiano di Medicina Interna* 2005; 4(Suppl 3)
4. American Thoracic Society. Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 388-416
5. Mandell LA, Bartlett GJ, Dowell SF, File TM Jr, Musher DM, Whitney C. Update of Practice Guidelines for the Management of Community-Acquired Pneumonia in Immunocompetent Adults. IDSA (Infectious Diseases Society of America) *Clinical Infectious Diseases* 2003; 37: 1405-33
6. Donnell DEO, Aaron S, Bourbeau J, Hernandez P, Marciniuk D, Balter M and CTS Review Panel. State of the Art Compendium: Canadian Thoracic Society recommendations for the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Can Respir J* 2004; 11 (Suppl B)
7. Levoxacin® (levofloxacin). Riassunto delle caratteristiche del prodotto
8. Marchetti F, Viale P. Current and future perspectives for levofloxacin in severe *Pseudomonas aeruginosa* infections. *J. Chemother* 2003; 15: 315-322
9. De Vecchi E, Drago L, Nicola L, Colombo A, Guerra A, Tocalli L et al. Resistance of *Pseudomonas aeruginosa* to ciprofloxacin and levofloxacin: 1998-2002. *Infez Med* 2003; 11: 196-200
10. Osservatorio Nazionale sull'impiego dei medicinali. L'uso dei Farmaci in Italia. Rapporto nazionale anno 2002. www.ministerosalute.it/medicinali/osmed/osmed.jsp
11. Canton R, Lode H, Graninger W, Milkovich G. Respiratory tract infections: at-risk patients, who are they? Implications for their management with levofloxacin. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 28: S115-27. Epub 2006 Aug 14
12. Langtry HD, Lamb HM. Levofloxacin. Its use in infections of the respiratory tract, skin, soft tissues and urinary tract. *Drugs* 1998; 56: 487-515. Erratum in: *Drugs* 1999; 58: 296
13. File TM, Segreti J, Dunbar L, Player L, Kohler R, Rex Williams R et al. A multicenter, randomized study comparing the efficacy and safety of intravenous and/or oral levofloxacin versus ceftriaxone and/or cefuroxime axetil in treatment of adults with community-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 1965-72
14. Norrby SR, Petermann W, Willcox PA, Vetter N, Salewski E. A comparative study of levofloxacin and ceftriaxone in the treatment of hospitalized patients with pneumonia. *Scand J Infect Dis* 1998; 30: 397-404
15. Kahn JB, Wiesinger BA, Oross MP et al. Levofloxacin vs azithromycin plus ceftriaxone in moderate to severe community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 985
16. Wiesinger BA, Kahn JB, Williams RR et al. Efficacy of levofloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia due to penicillin- and macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 1999; 130
17. Fogarty CM, Greenberg RN, Dunbar L, Player R, Marrie TJ, Kojak CM et al. Effectiveness of levofloxacin for adult community-acquired pneumonia caused by macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae*: integrated results from open-label multicenter, phase III clinical trials. *Clinical Therapeutics* 2001; 23: 425-39
18. Gomez J. Comparison in clinical efficacy of levofloxacin and clarithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia caused by *Legionella pneumophila* (LCAP). Program and abstracts of the 44th Interscience Conference of Antimicrobial Agents and Chemotherapy; October 30-November 2, 2004; Washington, DC. Abstract L-910
19. Miravittles M, Murio C, Guerrero T, Gisbert R. Pharmacoeconomic Evaluation of Acute Exacerbations of Chronic Bronchitis and COPD. *Chest* 2002; 121: 1449-55
20. Hataumaki D et al. Five day moxifloxacin compared to 7 day levofloxacin therapy in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis/AECB. (abstract). *Am J Resp Crit Care Med* 2001; 163: A 771
21. Lode H, Eller J, Linnhoff A, Ioanas M. Levofloxacin versus clarithromycin in COPD exacerbation: focus on exacerbation-free interval. *Eur Respir J* 2004 ; 24: 947-53

22. Amsden GW, Baird IM, Simon S, Treadway G. Efficacy and safety of azithromycin vs levofloxacin in the outpatient treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2003; 123: 772-7
23. Grassi C. An open controlled randomized national study comparing oral levofloxacin 500 mg OD vs ciprofloxacin 750 mg BID for 7 days in the treatment of patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. *Pharmacotherapy* 2001; A 21(11)
24. Nicodemo AC, Robledo JA, Jasovich A, Neto W. A multicentre, double-blind, randomised study comparing the efficacy and safety of oral levofloxacin versus ciprofloxacin in the treatment of uncomplicated skin and skin structure infections. *Int J Clin Pract* 1998; 52: 69-74
25. Nichols RL, Smith JW, Gentry LO, Gezon J, Campbell T, Sokol P et al. Multicenter, randomized study comparing levofloxacin and ciprofloxacin for uncomplicated skin and skin structure infections. *South Med J* 1997; 90: 1193-200
26. Nickel JC, Nyberg L, Hennennfent M. Research Guidelines for Chronic Prostatitis: A Consensus Report from the First National Institutes of Health-International Prostatitis Collaborative Network (NIH-IPCN) *Urology* 1999; 54: 229-33
27. Richard GA et al. A double-blind, randomized trial of the efficacy and safety of short-course, once daily levofloxacin versus ofloxacin twice daily in uncomplicated urinary tract infections. *Infectious Disease in Clinical Practice* 1998; 9: 323-9
28. Lipsky BA, Baker CA. Fluoroquinolone toxicity profiles: a review focusing on newer agents. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 352-64
29. Marchetti F, Larosa M, Pasqualini E, De Carli G, Recchia G. Safety of Levofloxacin in Italy within the timeframe 1998-2004: the GlaxoSmithKline SpA database. 7th European Congress of Chemotherapy and Infection. Abs 2005; 017
30. Iannini PB, Doddamani S, Byazrova E, Curciumaru I, Kramer H. Risk of torsades de pointes with non-cardiac drugs. Prolongation of QT interval is probably a class effect of fluoroquinolones. *BMJ* 2001; 322: 46
31. Stahlmann R, Lode H. Fluoroquinolones in the elderly. Safety consideration. *Drugs Aging* 2003; 20(4): 289-302
32. Rodvold KA. Clinical safety profile of newer fluoroquinolones. *J Crit Illness* 1999; 14: S28-S40
33. Carbon C. Comparative study of levofloxacin and co-amoxiclav in the treatment of community-acquired pneumonia (CAP) in adults. 37th Inerscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Toronto, 1997
34. Acar JF. A comparison of side effects of levofloxacin to other agents concerning the ecological and microbiological effects on normal human flora. *Chemotherapy* 2001; 47: 15-23
35. Blondeau JM. A review of clinical trials with fluoroquinolones with an emphasis on new agents. *Exp. Opin. Invest. Drugs* 2000; 9: 383-413
36. Gradwohl SE. Urinary tract infection. Guidelines for clinical care. University of Michigan Health System, 2005. <http://www.guideline.gov/>
37. Malone DC, Shaban HM. Adherence to ATS guidelines for hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Ann Pharmacother.* 2001; 35: 1180-5
38. Menendez R, Ferrando D, Vallés JM, Vallterra J. Influence of deviation from guidelines on the outcome of community-acquired pneumonia. *Chest* 2002; 122: 612-7
39. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia *N Engl J Med* 1997; 336: 243-50
40. Carratala J, Fernandez-Sabé N, Ortega L, Castellsagué X, Roson B, Dorca J et al. Outpatient care compared with hospitalization for community-acquired pneumonia: a randomized trial in low-risk patients. *Ann Intern Med* 2005; 142: 165-72
41. Marrie TJ, Lau CY, Wheeler SL, Wong CJ, Vandervoort MK, Feagan BG. A controlled trial of a critical pathway for treatment of community-acquired pneumonia. CAPITAL Study Investigators. Community-Acquired Pneumonia Intervention Trial Assessing Levofloxacin. *JAMA* 2000; 283: 749-55
42. Marrie TJ, Lau CY, Wheeler SL, Wong CJ, Feagan BG. Predictors of symptom resolution in patients with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 1362-7. Epub 2000 Nov 29
43. Richeldi L, De Guglielmo M, Fabbri LM, Giovanardi D, Marchetti F, Larosa M et al. Management of CAP using a validated risk score. *Thorax* 2005; 60: 172-3

44. Coley CM, Li YH, Medsger AR, Marrie TJ, Fine MJ, Kapoor WN et al. Preferences for home vs hospital care among low-risk patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1565-71
45. Slama TG, Amin A, Brunton SA, File TM, Milkovich G, Rodvold DA et al. A clinician's guide to the appropriate and accurate use of antibiotics: the Council for Appropriate and Rational Antibiotic Therapy (CARAT) criteria. *Am J Med* 2005; 118 Suppl 7A: 1S-6S
46. Janknegt R. Fluoroquinolones in acute exacerbation of chronic bronchitis and pneumonia: Drug selection by means of the SOJA method. *Eur Hosp Pharm* 1999; 5: S45-52
47. Determinazione del 27 settembre 2006. GU n. 227 del 29-9-2006
48. Halley HJ. Approaches to drug therapy, formulary, and pathway management in a large community hospital. *Am J Health Syst Pharm* 2000; 57: S17-21
49. Schädlick PK, Huppertz E, Brecht JG. Levofloxacin versus relevant alternatives in inpatient treatment of community-acquired pneumonia; results of a German economic evaluation. *Antiinfect Drugs Chemother* 1998; 16: 62
50. Bondonio P, Eandi M. I tempi e i costi di lavoro associati al trattamento farmacologico: analisi di alcune opportunità di risparmio, *Farmeconomia* 1995; 3: 36-45
51. Lucioni C. Aspetti di economia sanitaria nella terapia delle infezioni ospedaliere: focus su levofloxacin. Expert meeting su levofloxacin. Verona, 13 novembre 1998
52. Bettoncelli G, Ventriglia G. Terapia della BPCO: recenti acquisizioni. *Società Italiana di Medicina Generale* 2004; 4
53. Sethi S. Infectious etiology of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2000; 117: 380S-5S
54. Ce.V.E.A.S. - Centro per la valutazione dell'efficacia dell'assistenza sanitaria. Gli antibiotici nelle infezioni delle vie respiratorie. Pacchetto Informativo n. 3, novembre 2001 (aggiornato al febbraio 2003). <http://web1.satcom.it/interage/ceveas/html/doc/66/pacchetto%20antibiotici.pdf>
55. Scaglione F. Antibiotici orali vs antibiotici iniettivi. Levofloxacin: le ragioni di una scelta. *Giorn It Mal* 2002; 56
56. Chan R, Hemeryck L, O'Regan M, Clancy L, Feely J. Oral versus intravenous antibiotics for community acquired lower respiratory tract infection in a general hospital: open, randomised controlled trial. *BMJ* 1995; 310: 1360-2
57. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: S77- S120
58. Camisasca E. Linee-guida del trattamento della BPCO riacutizzata, in ospedale. Azienda Ospedaliera Niguarda Ca' Granda, Dicembre 1999. http://www.ospedaleniguarda.it/resources/Trattamento_della_BPCO_riacutizzata_in_ospedale_785.pdf
59. Pea F, Bettoncelli G, Richeldi L, Marchetti F, Viale P. Valutazioni in merito all'appropriatezza della prescrizione degli antibiotici iniettabili e proposta di ambiti e modalità di intervento. *Infezioni in Medicina*, 2004; Suppl. 3
60. Blasi F, Braga P, Cazzola M, Cosentini R, Tarsia P. Therapies in development for community-acquired pneumonia. *Expert Opin Investig Drugs* 2002; 11: 545-52
61. Marchese A, Ardito F, Fadda G, Fontana R, Lo Cascio G, Marchetti F et al. Progetto Sentinella 2000: risultati di uno studio multicentrico sulla diffusione di resistenze agli antibiotici nei più comuni patogeni batterici delle infezioni respiratorie comunitarie in Italia. *GIMMOC* Vol. VI N3, 2002
62. Gesu GP, Marchetti F, Piccoli L, Cavallero A. Levofloxacin and ciprofloxacin in vitro activities against 4.003 clinical bacterial isolates collected in 24 Italian laboratories. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 816-9
63. Gesu GP. Profili di sensibilità agli antibiotici delle principali specie batteriche di frequente isolamento clinico. Congresso IBAT, Napoli, gennaio 2001
64. Eandi M, Esposito S, Mazzei T, Novelli A. Ruolo della terapia antibiotica iniettiva domiciliare. Torino: SEEd, 2001
65. Ciproxin® (ciprofloxacin). Riassunto delle caratteristiche del prodotto
66. Avalox® (moxifloxacin). Riassunto delle caratteristiche del prodotto
67. Glazidim® (ceftazidime). Riassunto delle caratteristiche del prodotto
68. Rocefin® (ceftriaxone). Riassunto delle caratteristiche del prodotto
69. Easton J, Nobles S, Perry C. Amoxicillin/clavulanic acid. A review of its use in the management of pediatric patients with acute otitis media. *Drugs* 2003; 63: 311-40

70. Esposito S. Criteri di scelta degli antibiotici nel trattamento domiciliare delle infezioni: ruolo delle cefalosporine iniettabili. *Infezioni in medicina* 2001; 4: 193-201
71. DeAbate CA, Russell M, McElvaine P, Faris H, Upchurch J, Fowler CL et al. Safety and efficacy of oral levofloxacin versus cefuroxime axetil in acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis. *Respiratory Care* 1997; 42: 206-13
72. Shah PM, Maesen FPV, Dolmann A, Vetter N, Fiss E, Wesch R. Levofloxacin versus cefuroxime axetil in the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis: results of a randomized, double-blind study. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43: 529-39