



Official Journal of the  
Italian Society of Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery

Organo Ufficiale della  
Società Italiana di Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico-Facciale



# Argomenti di **ACTA** Otorhinolaryngologica Italica

[www.actaitalica.it](http://www.actaitalica.it)

Vol. **XVIII** • No. 1  
Settembre 2024

## Updates in antibioticoterapia Focus on cefprozil

R. Di Marco, I. La Mantia, P. Marchisio, A. Novelli

**PACINI**  
EDITORE  
MEDICINA

# **Updates in antibioticoterapia**

## **Focus on cefprozil**

R. Di Marco, I. La Mantia, P. Marchisio, A. Novelli

# Indice

Antibioticoterapia e infezioni respiratorie: carta di identità di cefprozil

*A. Novelli*

Farmacologia, già Università degli Studi di Firenze

1

*Infernal Poker* e infezioni respiratorie:

il problema della resistenza oggi in antibioticoterapia

*R. Di Marco*

Microbiologia, Università degli Studi del Molise - Campobasso

6

Le infezioni respiratorie ricorrenti in pediatria e in otorinolaringoiatria

*P. Marchisio\**, *I. La Mantia\*\**

\*Pediatria, Università degli Studi di Milano

\*\*Otorinolaringoiatria, Università degli Studi di Catania

12

Volume XVIII – Numero 1 – Settembre 2024

# Argomenti di ACTA Otorhinolaryngologica Italica

*Official Journal of the Italian Society of Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery*  
Organo Ufficiale della Società Italiana di Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico-Facciale

**Former Editors-in-Chief:**

C. Calearo, E. de Campora, A. Staffieri, M. Piemonte, F. Chiesa, G. Paludetti, M. Ansarin

**Editorial Board**

*Editor-in-Chief:*

C. Piazza

*President of S.I.O.:*

P. Nicolai

*Former Presidents of S.I.O.:* L. Coppo, A. Ottaviani, P. Puxeddu, G. Sperati, D. Passali, E. de Campora, A. Sartoris, P. Laudadio, M. De Benedetto, S. Conticello, D. Casolino, A. Rinaldi Ceroni, M. Piemonte, R. Fiorella, A. Camaioni, A. Serra, G. Spriano, R. Filipo, C.A. Leone, E. Cassandro, C. Vicini, M. Bussi, G. Paludetti, D. Cuda, G. Danesi

**Italian Scientific Board**

R. Actis, M. Alicandri-Ciuffelli, F. Asprea, G. Bellocchi, A. Bertolin, A. De Vito, F. Dispenza, M. Falcioni, J. Galli, G. Giourgos, A. Greco, G. Marioni, A. Paderno, P. Petrone, N.A.A. Quaranta, R. Teggi, D. Testa

**International Scientific Board**

J. Betka, P. Clement, M. Pais Clemente, R.W. Gilbert, M. Halmagyi, L.P. Kowalski, R. Laszig, C.R. Leemans, F. Marchal, G. O'Donoghue, M. Remacle, R.J. Salvi, B. Scola Yurrita, J. Shah, H.P. Zenner

**Editorial Staff**

*Editor-in-Chief:*

C. Piazza

Division of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery ASST Spedali Civili - University of Brescia, piazzale Spedali Civili, 1 - 25123 Brescia, Italy. Tel. +39 030 3995412  
cesare.piazza@unibs.it

*Associate Editors:*

P. Boscolo Rizzo

paolo.boscolorizzo@units.it

L. Calabrese

luca.calabrese@sabes.it

P. Canzi

pietro.canzi@unipv.it

E. Crosetti

Erika.crosetti@aslciittaditorino.it

E. De Corso

eugenio.decorso@policlinicogemelli.it

A. Karligkiotis

alkis.karligkiotis@gmail.com

F. Marchi

Filippo.marchi@unige.it

C. Miani

cesare.miani@uniud.it

M.G. Rugiu

mgrugiuactaorl@gmail.com

A. Schindler

antonio.schindler@unimi.it

E. Zanoletti

ezanolettiactaorl@gmail.com

*Editorial Coordinators:*

D. Mattavelli

davide.mattavelli@unibs.it

D. Lancini

lancinidavide@gmail.com

*Scientific Secretariat:*

M. Tomasoni

tomasoni.michele@gmail.com

V. Rampinelli

vittorio.rampinelli@gmail.com

G. Zigliani

gabriele.zigliani@gmail.com

*Editorial Assistant:*

V. Barberi - vbarberi@pacinieditore.it

*Treasurer:*

M. Stacchini

**Argomenti di Acta**

**Otorhinolaryngologica Italica**

*Editor-in-Chief:* C. Piazza

*Editorial Coordinator:* M. Tomasoni

**© Copyright 2024 by**

Società Italiana di Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico-Facciale  
Via Luigi Pigorini, 6/3  
00162 Rome, Italy

**Publisher**

Pacini Editore Srl

Via Gherardesca, 1

56121 Pisa, Italy

Tel. +39 050 313011

Fax +39 050 3130300

info@pacinieditore.it

www.pacinimedica.it

*Acta Otorhinolaryngologica Italica is cited in Index Medicus, MEDLINE, PubMed Central, Science Citation Index Expanded, Scopus, DOAJ, Open-J Gate, Free Medical Journals, Index Copernicus, Socolar*

Journal printed with total chlorine free paper and water varnishing



www.actaitalica.it



© Società Italiana di Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico-Facciale



OPEN ACCESS

*L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>*



Finito di stampare nel mese di Settembre 2024  
presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore Srl  
Via A. Gherardesca • 56121 Ospedaletto • Pisa  
Telefono 050 313011  
[www.pacinimedcina.it](http://www.pacinimedcina.it)

# Antibioticoterapia e infezioni respiratorie: carta di identità di cefprozil

**Andrea Novelli**

*Già Associato di Farmacologia, Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Firenze*

Gli antibiotici attualmente disponibili per il trattamento delle infezioni delle vie respiratorie comprendono (Tab. I) <sup>1</sup>:

- beta-lattamine (penicilline e cefalosporine);
- macrolidi glucosidici.

Dal punto di vista farmacodinamico, gli antibiotici si dividono in <sup>2-4</sup>:

- **antibiotici tempo-dipendenti**, la cui azione è legata alla persistenza dell'antibiotico nella sede di infezione (per es. tutte le beta-lattamine, cioè penicilline, cefalosporine, carbapenemi e i macrolidi naturali): in questi casi per ottimizzare l'efficacia è necessario massimizzare la durata di esposizione all'antibiotico ( $T > MIC$ ), riducendo l'intervallo tra le dosi (somministrazioni frequenti) o ricorrendo all'infusione continua o prolungata (nel paziente ospedalizzato);
- **antibiotici concentrazione-dipendenti**, la cui azione battericida può essere aumentata incrementando la concentrazione nella sede di infezione (per es. fluorochinoloni, aminoglicosidi, fosfomicina, daptomicina): in questi casi è necessario massimizzare la concentrazione ( $C_{max} > MIC$ ), attraverso la somministrazione di dosi elevate una volta al giorno.

Tuttavia, alcuni antibiotici in parte concentrazione-dipendenti, presentano anche aspetti di tempo-dipendenza (ad es. macrolidi semisintetici, glicopeptidi, tige ciclina): in questo caso è necessario massimizzare l'esposizione al farmaco (AUC/MIC), somministrando alte dosi giornaliere di farmaco (in una o più dosi giornaliere).

Alla luce di questi aspetti, l'emergenza della resistenza può derivare da motivi farmacocinetici (ad es. utilizzo di concentrazioni insufficienti di antibiotico a livello dell'infezione) o farmacodinamici (ad es. utilizzo di dosi inadeguate, intervalli troppo lunghi tra le dosi, errata durata del trattamento).

## Macrolidi glucosidici

Queste molecole comprendono agenti attivi contro specie batteriche Gram-positive e Gram-negative aerobiche e anaerobiche <sup>5</sup>. Si tratta di antibiotici prevalentemente batteriostatici (inibiscono la sintesi proteica), quasi mai battericidi.

Per quanto riguarda il profilo farmacocinetico, a fronte di una biodisponibilità modesta (più bassa per l'eritromicina, lievemente più alta per claritromicina e azitromicina), presentano un'emivita prolungata (consentendo di ridurre il numero di somministrazioni giornaliere) e raggiungono concentrazioni molto elevate a livello polmonare e delle vie respiratorie, tanto che queste molecole vengono anche definite antibiotici "tissutali".

Il loro utilizzo per le infezioni delle vie aeree è tuttavia limitato dalla crescente resistenza dei principali patogeni responsabili di infezioni respiratorie, che ne riduce l'efficacia clinica <sup>6</sup>.

Inoltre, i macrolidi sono caratterizzati da effetti collaterali non trascurabili, comprendenti effetti gastrointestinali, epatotossicità, ototossicità (ad alte dosi) <sup>7</sup>. Essendo inoltre degli inibitori del citocromo P450, questi antibiotici possono interagire con molti farmaci metabolizzati dal complesso enzimatico, quali benzodiazepine, calcioantagonisti, digossina, statine, warfarin, ecc. <sup>8</sup>.

**Tabella I.** Antibiotici per il trattamento delle infezioni delle vie respiratorie (da McCracken, 2002, mod.) <sup>1</sup>.

PENICILLINE	
Amoxicillina	
Amoxicillina/acido clavulanico	
CEFALOSPORINE	
Seconda generazione:	Terza generazione:
Cefaclor	Cefdinir
Cefprozil	Cefixime
Cefuroxime-axetil	Cefpodoxime
Cefalexina	Ceftibuten
Loracarbef	Ceftriaxone
	MACROLIDI
	Azitromicina
	Claritromicina

## Beta-lattamine (penicilline e cefalosporine)

Entrambe queste classi di farmaci hanno un nucleo caratteristico (6-amino-penicillanico per le penicilline, 7-amino-cefalosporanico per le cefalosporine), comprendente un anello beta-lattamico (Fig. 1).

Questi antibiotici interferiscono con la sintesi della parete batterica, dato che l'anello beta-lattamico è un analogo fraudolento del dimero di D-alanina, il collante delle catene di acido acetilmuramico che forma la struttura chitinoso della parete batterica. Il legame della transpeptidasi con la beta-lattamina provoca la denaturazione dell'enzima, interferendo con la formazione della parete e portando alla morte batterica (effetto battericida) <sup>9</sup>.

Come abbiamo già ricordato, le beta-lattamine sono tempo-dipendenti: nei modelli sperimentali animali, per avere una risposta in termini di riduzione o assenza di mortalità, le concentrazioni dell'antibiotico devono mantenersi sopra la MIC per una frazione dell'intervallo tra le dosi pari al 40-50%: quindi in caso di somministrazione ogni 12 ore, si dovrebbero garantire almeno 6 ore con concentrazioni > MIC <sup>10</sup>. Per avere un'azione batteriostatica, è sufficiente garantire il mantenimento di concentrazioni > MIC per

il 20% dell'intervallo tra le dosi, mentre per garantire un'azione battericida massimale è importante superare il 70% (Fig. 2) (idealmente raggiungere il 100%) <sup>10</sup>. Per le infezioni delle vie respiratorie in comunità può essere sufficiente utilizzare concentrazioni batteriostatiche.

Sono state realizzate negli anni tantissime penicilline semisintetiche, con miglioramento di vari aspetti cinetici o dinamici, così come della resistenza alle beta-lattamasi o della tollerabilità. Tra queste l'amoxicillina è tra le penicilline più utilizzate per il trattamento delle infezioni respiratorie, in associazione o meno con l'acido clavulanico, data la sua biodisponibilità orale.

Anche per le cefalosporine si è assistito nel tempo allo sviluppo di numerose molecole (sia iniettive che orali). La principale classificazione delle cefalosporine è quella generazionale, che si basa fondamentalmente sullo spettro di azione e sulla resistenza alle beta-lattamasi delle singole molecole. Disponiamo ad oggi di 5 generazioni di cefalosporine, 4 che si differenziano principalmente in termini di azione su batteri Gram positivi o Gram negativi e resistenza o meno alle beta-lattamasi, e una quinta che include ad oggi 2 molecole (ceftobipolo e ceftarolina) attive nei confronti degli stafilococchi meticillino-resistenti (Tabb. II-III).

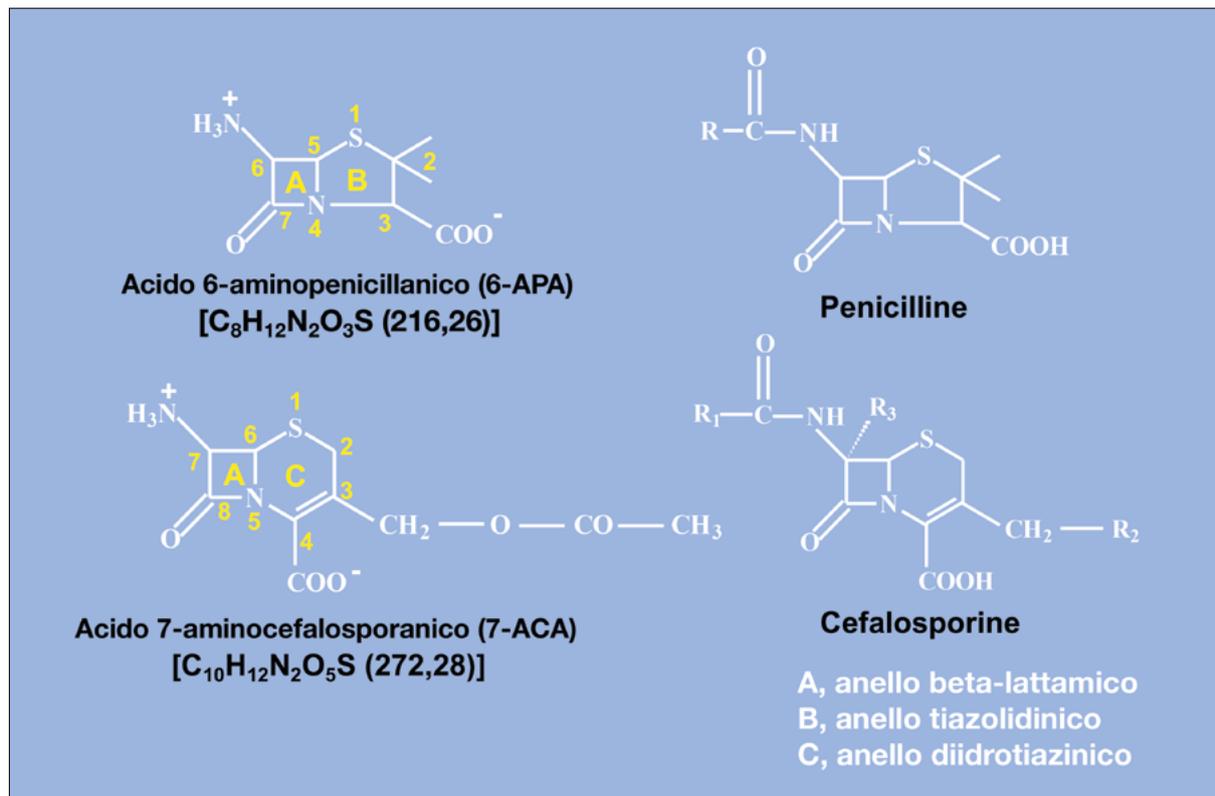


Figura 1. Formule di struttura (e molecolari) di penicilline e cefalosporine.

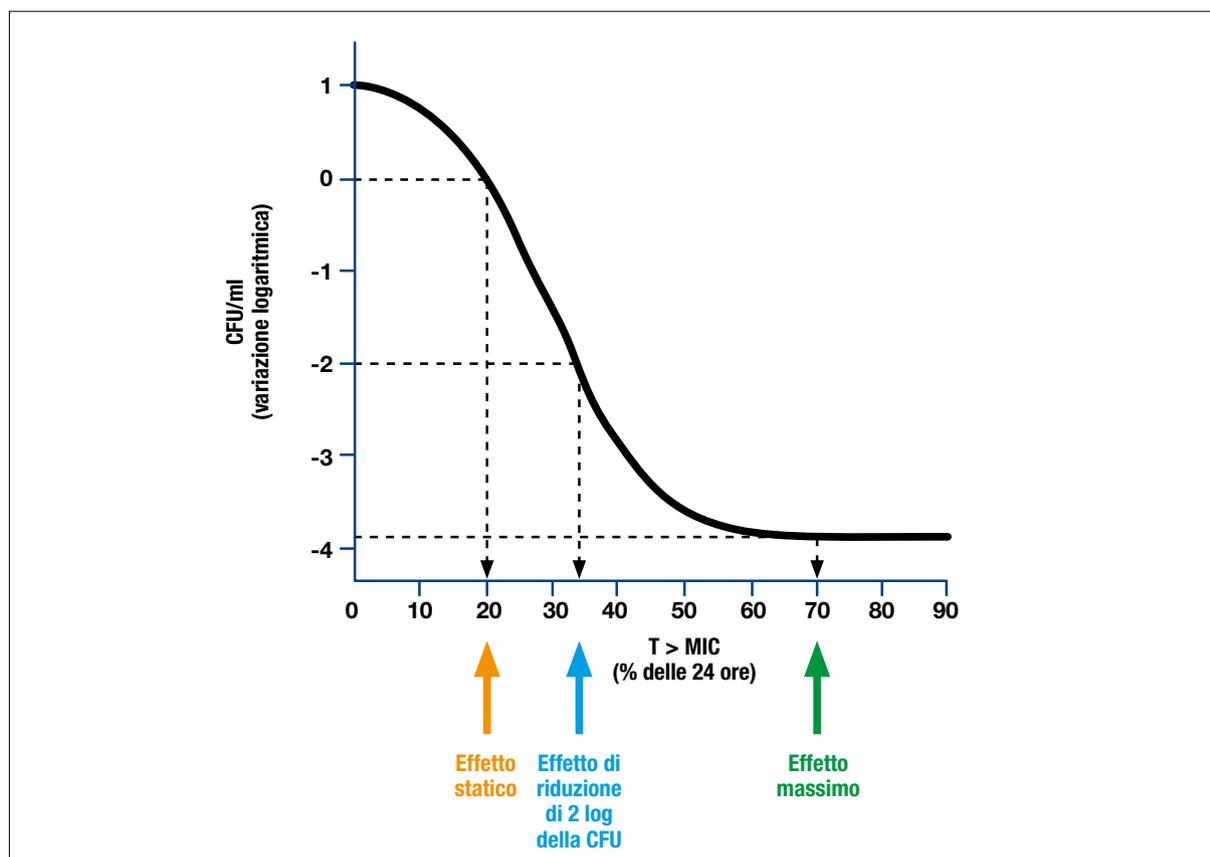


Figura 2. Rapporto tra  $T > MIC$  ed eradicazione batterica da parte delle beta-lattamine (da MacGowan, 2004, mod.)<sup>10</sup>.

Tabella II. Classificazione per generazione delle principali beta-lattamine cefemiche dal 1994 in poi.

Prima generazione	Seconda generazione	Terza generazione	Quarta generazione	Quinta generazione
Cefalotina	Cefamandolo	Cefotaxima	Cefpiroma	Ceftobiprole
Cefaloridina	Cefoxitina	Latamoxef	Cefepima	Ceftarolina
Cefapirina	Cefacloro	Ceftizoxima	Cefaclidina	BC-2901
Cefazolina	Cefprozil	Ceftriaxone	Cefozopran	RWJ-54428
Cefalexina	Cefuroxima	Cefmenoxima	Cefquinoma	
Cefradina	Cefonicid	Cefodizima	Ceftolozane	
Cefadroxil	Ceforanide	Ceftioleone	FK 037	
Ceftezolo	Cefotetan	Cefoperazone	E 1077	
Cefacettrice	Cefotiam	Cefpiramide	BO-1236	
Cefazedone	Cefmetazolo	Cefpodoxima		
Cefazaflur	Cefatrizina	Cefetamet		
	Cefminox	Cefixima		
	Cefuzoname	Ceftibuten		
	Ceftretrema	Cefdinir		
		Loracarbef		
		Cefpimizolo		
		Ceftazidima		
		Cefsulodin		

Le cefalosporine attualmente utilizzate in clinica si distinguono in due gruppi<sup>11</sup>:

- molecole dotate di biodisponibilità orale intrinseca:
  - Cefalexina

- Cefaclor
- Cefprozil
- Cefixima
- Ceftibuten
- profarmaci (metabolizzati dalle esterasi):

**Tabella III.** Attività relativa sui batteri Gram+ o Gram- delle cefalosporine divise per generazione.

Generazione	Attività relativa su specie batteriche	
	Gram-positive	Gram-negative
Prima	++++	+
Seconda	+++	++
Terza	+	+++*
Quarta	++	++++**

\*In parte attive anche su *P. aeruginosa*; \*\*molto attive su *P. aeruginosa*

- Cefuroxima axetil
- Cefpodoxima proxetil
- Cefditoren pivoxil

I profarmaci devono essere trasformati nella loro forma attiva dalle esterasi; quindi, la loro biodisponibilità è inferiore rispetto alle molecole dotate di biodisponibilità intrinseca, in quanto dipendente dalla quantità di esterasi disponibili.

Tra le cefalosporine orali, cefaclor e cefprozil (entrambe molecole di seconda generazione) sono tra le più utilizzate. Dal punto di vista strutturale le due molecole sono molto simili, differendo solo per il residuo in posizione A3: cefaclor presenta un cloro (che migliora alcuni effetti farmacodinamici), mentre cefprozil presenta una catena laterale breve ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), che conferisce alcune peculiarità farmacocinetiche. Inoltre, nella molecola di cefprozil è presente un idrossifenile, che contribuisce ad aumentare la biodisponibilità del farmaco (Fig. 3).

Cefaclor è stato approvato nel 1979, mentre cefprozil è stato immesso in commercio molto dopo, nel

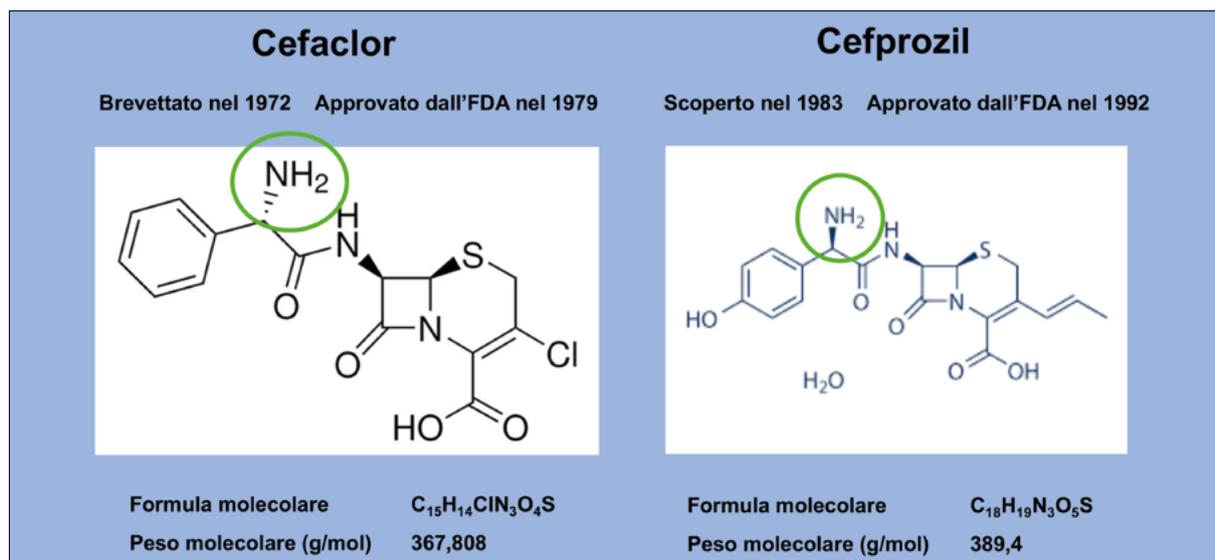
1992: ciò ha in parte limitato il suo utilizzo, dato che il cefaclor veniva ampiamente utilizzato in ambito clinico, per il trattamento di numerose infezioni di comunità sia per gli adulti che in pediatria, favorito anche dall'ottima palatabilità (gusto fragola).

Le cefalosporine di seconda generazione, come cefaclor e cefprozil, rappresentano i farmaci elettivi per il trattamento delle infezioni delle vie respiratorie grazie al loro spettro d'azione molto bilanciato: sono infatti attive nei confronti di *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis* e *H. influenzae*<sup>12-21</sup>.

Dal punto di vista farmacocinetico, i picchi ematici di cefaclor e cefprozil (al pari di quelli dell'amoxicillina) sono molto più elevati rispetto a quelli dei profarmaci, con una biodisponibilità sostanzialmente più elevata (80-95% vs 30-50%), che garantisce il raggiungimento di concentrazioni tissutali efficaci con la somministrazione di dosi inferiori. Per quanto riguarda l'emivita, quella di cefprozil è superiore rispetto a cefaclor (1,6 vs 1 h), consentendo la somministrazione a intervalli più prolungati (ogni 12 h vs 8 h). Ciò deriva anche dalla maggiore stabilità nel siero di cefprozil rispetto a cefaclor, con mantenimento della MIC invariata per tutto l'intervallo tra le dosi<sup>22</sup>.

Dal punto di vista farmacodinamico, cefprozil risulta batteriostatico con il 20% di concentrazioni > MIC nell'intervallo tra le dosi, mentre è pienamente battericida intorno al 40-50%; ciò corrisponde a una concentrazione efficace pari a 2 mg/l<sup>23</sup>.

Il regime posologico di cefprozil efficace contro *S. pneumoniae* e altri agenti patogeni responsabili delle infezioni respiratorie in pediatria è risultato pari a 15 mg/kg ogni 12 ore<sup>24</sup>.



**Figura 3.** Formule di struttura e molecolari delle cefalosporine di seconda generazione cefaclor e cefprozil.

Un aspetto positivo delle cefalosporine di seconda generazione deriva dalla loro tollerabilità, soprattutto a livello gastrointestinale: è stato infatti dimostrato che cefprozil induce una modifica transitoria del microbiota intestinale durante il trattamento, risultando quindi più tollerabile rispetto ad altri antibiotici, che possono indurre modifiche più consistenti e durature<sup>25</sup>.

## Bibliografia

- 1 McCracken GH Jr. Diagnosis and management of acute otitis media in the urgent care setting. *Ann Emerg Med* 2002;39:413-421. <https://doi.org/10.1067/mem.2002.122772>
- 2 Levison ME. Pharmacodynamics of antibacterial drugs. *Infect Dis Clin North Am* 2000;14:281-291, vii. [https://doi.org/10.1016/s0891-5520\(05\)70248-8](https://doi.org/10.1016/s0891-5520(05)70248-8)
- 3 Craig WA, Redington J, Ebert SC. Pharmacodynamics of amikacin in vitro and in mouse thigh and lung infections. *J Antimicrob Chemother* 1991;27(Suppl C):29-40. [https://doi.org/10.1093/jac/27.suppl\\_c.29](https://doi.org/10.1093/jac/27.suppl_c.29)
- 4 Osthoff M, Siegemund M, Balestra G, et al. Prolonged administration of  $\beta$ -lactam antibiotics – a comprehensive review and critical appraisal. *Swiss Med Wkly* 2016;146:w14368. <https://doi.org/10.4414/sm.w.2016.14368>
- 5 Gialdroni G. Antibiotici iniettabili. Ed. CEDRIM 1989.
- 6 Dagan R, Leibovitz E. Bacterial eradication in the treatment of otitis media. *Lancet Infect Dis* 2002;2:593-604. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(02\)00394-8](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(02)00394-8)
- 7 Periti P, Mazzei T, Mini E, et al. Adverse effects of macrolide antibacterials. *Drug Saf* 1993;9:346-364. <https://doi.org/10.2165/00002018-199309050-00004>
- 8 Novelli A, Mini E, Mazzei T. Pharmacological interactions between antibiotics and other drugs in the treatment of lower respiratory tract infections. *Eur Respir Mon* 2004;9:229-254.
- 9 Petri WA Jr. Chapter 53 - Penicillins, cephalosporins, and other  $\beta$ -lactam antibiotics. In: Brunton, Chabner, Knollmann (Eds). *Goodman & Gilman's: the pharmacological basis of therapeutics*. Twelfth Edition. New York: McGraw-Hill; 2011. pp. 1477-1504.
- 10 MacGowan AP. Elements of design: the knowledge on which we build. *Clin Microbiol Infect* 2004;10(Suppl 2):6-11. <https://doi.org/10.1111/j.1470-9465.2004.00863.x>
- 11 Novelli A, Cassetta MI, Arrigucci S, et al. Prerogative farmacologiche delle cefalosporine orali: ruolo del Cefaclor. *Farmaci & Terapia* 2007;24:3-16.
- 12 Bryson HM, Brogden RN. Cefetamet pivoxil. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs* 1993;45:589-621. <https://doi.org/10.2165/00003495-199345040-00009>
- 13 Markham A, Brogden RN. Cefixime. A review of its therapeutic efficacy in lower respiratory tract infections. *Drugs* 1995;49:1007-1022. <https://doi.org/10.2165/00003495-199549060-00010>
- 14 Spangler SK, Jacobs MR, Pankuch GA, et al. Susceptibility of 170 penicillin-susceptible and penicillin-resistant pneumococci to six oral cephalosporins, four quinolones, desacetylcefotaxime, Ro 23-9424 and RP 67829. *J Antimicrob Chemother* 1993;31:273-280. <https://doi.org/10.1093/jac/31.2.273>
- 15 Todd PA, Benfield P. Amoxicillin/clavulanic acid. An update of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs* 1990;39:264-307. <https://doi.org/10.2165/00003495-199039020-00008>
- 16 Barry AL, Pfaller MA, Fuchs PC, et al. In vitro activities of 12 orally administered antimicrobial agents against four species of bacterial respiratory pathogens from U.S. Medical Centers in

1992 and 1993. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:2419-2425.

- 17 Frampton JE, Brogden RN, Langtry HD, et al. Cefpodoxime proxetil. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential. *Drugs* 1992;44:889-917.
- 18 Fung-Tomc JC, Huczko E, Stickle T, et al. Antibacterial activities of cefprozil compared with those of 13 oral cepheims and 3 macrolides. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:533-538.
- 19 Jacobs MR, Bajaksouzian S, Zilles A, et al. Susceptibilities of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* to 10 oral antimicrobial agents based on pharmacodynamic parameters: 1997 U.S. Surveillance study. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1901-1908.
- 20 Nash DR, Flanagan C, Steele LC, et al. Comparison of the activity of cefixime and activities of other oral antibiotics against adult clinical isolates of *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* containing BRO-1 and BRO-2 and *Haemophilus influenzae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:192-194.
- 21 Russo G, Mazzei T, Varaldo PE, et al. Aspetti microbiologici e farmacologici clinici del cefacloro e di una nuova preparazione farmaceutica: il cefacloro a rilascio modificato. *Le infezioni in Medicina* 1996;4(Suppl 1):3-15.
- 22 MacKenzie FM, Milne KE, Gould IM. Reassessment of the cefaclor breakpoint for *Streptococcus pneumoniae*. *Int J Antimicrob Agents* 2004;23:337-342. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2003.09.019>
- 23 Nicolau DP, Onyeji CO, Zhong M, et al. Pharmacodynamic assessment of cefprozil against *Streptococcus pneumoniae*: implications for breakpoint determinations. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:1291-1295. <https://doi.org/10.1128/AAC.44.5.1291-1295.2000>
- 24 Fallon RM, Kuti JL, Doern GV, et al. Pharmacodynamic target attainment of oral beta-lactams for the empiric treatment of acute otitis media in children. *Paediatr Drugs* 2008;10:329-335. <https://doi.org/10.2165/00148581-200810050-00006>
- 25 Koo H, Hakim JA, Crossman DK, et al. Individualized recovery of gut microbial strains post antibiotics. *NPJ Biofilms Microbiomes*. 2019;5:30. <https://doi.org/10.1038/s41522-019-0103-8>

### Key messages

- I macrolidi semisintetici hanno favorevoli prerogative cinetiche, sono generalmente ben tollerati, ma hanno importanti problemi di chemioresistenza.
- Le beta-lattamine orali rivestono un ruolo primario in antibiototerapia per motivi di spettro, di cinetica e di tollerabilità.
- La amoxicillina, soprattutto in associazione al clavulanato, e alcune cefalosporine sono in grado di soddisfare i parametri PK-PD per un potenziale successo clinico.
- Il cefprozil è una cefalosporina orale di seconda generazione dotata di elevata biodisponibilità intrinseca.
- Il suo spettro di azione la rende particolarmente indicata per il trattamento delle infezioni respiratorie di comunità.
- In funzione delle favorevoli caratteristiche dinamico-cinetiche e dell'elevata tollerabilità mantiene ancora oggi un ruolo importante tra le cefalosporine presenti nel ciclo distributivo italiano per efficacia e sicurezza di impiego.
- Il dosaggio di 15 mg/kg/bid è adatto per la maggior parte delle infezioni in pediatria, garantendo l'azione battericida ed evitando lo sviluppo di resistenza.
- Cefprozil ha dimostrato un impatto transitorio sul microbiota intestinale, a differenza di altri antibiotici che possono indurre modifiche consistenti e durature.

# Infernal Poker e infezioni respiratorie: il problema della resistenza oggi in antibiotico terapia

**Roberto Di Marco**

*Dipartimento di Medicina e di Scienze della Salute “V. Tiberio”, Università degli Studi del Molise, Campobasso*

Le alte vie aeree di tutti gli organismi omeotermi sono colonizzate da una complessa comunità microbica, comunemente definita microbiota. Anche grazie all'evoluzione delle tecniche di sequenziamento e analisi degli ultimi decenni, è stato possibile delineare una mappa sempre più dettagliata del microbioma, così come dei prodotti del suo metabolismo (metaboloma). Questi studi non solo descrivono la composizione e il rapporto quali-quantitativo tra batteri, virus, funghi, protozoi e archaea in condizioni normali (eubiosi), ma permettono anche di comprenderne il significato nel contesto di un alterato equilibrio (disbiosi) in presenza di determinate patologie, chiarendo anche i rapporti che si instaurano con l'organismo ospite in tali condizioni.

È noto che nei mammiferi, compreso l'uomo, il microbiota delle alte vie respiratorie, interfacciandosi sin dalla nascita con il sistema immunitario, costituisce una delle chiavi di innesco per la sua maturazione e il funzionamento fisiologico. Parallelamente, la colonizzazione stabile di tali microrganismi sulle mucose, considerata tra le componenti dell'immunità innata, costituisce una barriera efficace nella protezione contro l'invasione da parte dei principali patogeni respiratori. L'antagonismo del microbiota residente e l'inibizione della colonizzazione dei patogeni, viene spesso denominato “meccanismo di resistenza alla colonizzazione” e considerato cruciale per il mantenimento della omeostasi dell'apparato respiratorio <sup>1</sup>.

Se dal punto di vista strettamente anatomico le vie respiratorie costituiscono un *continuum* che va dalle cavità nasali – naso-faringe – trachea fino ai polmoni, così non è per i molti parametri fisiologici e biochimici (pH, pO<sub>2</sub>, pCO<sub>2</sub>, umidità, temperatura), che hanno range di valori normali diversi e ben definiti in ognuna di queste sedi. Conseguentemente, la composizione del microbiota residente, dipendendo dalle condizioni ottimali per la crescita delle singole spe-

cie varia e si modifica in relazione ai parametri di cui sopra, peculiari di ognuno di questi tratti (Fig. 1) <sup>1</sup>.

L'analisi dettagliata del microbioma ha documentato come alcuni microorganismi, dotati di un metabolismo più plastico, possano adattarsi e proliferare in condizioni climatico-nutrizionali differenti. Ad esempio, nel nasofaringe, nonostante sia ben descritta una elevata diversità microbica, quattro specie batteriche (*Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis* e *Haemophilus influenzae*), conosciute anche come *The Infernal Poker*, sono considerate le principali responsabili della maggior parte delle infezioni delle alte vie respiratorie (faringotonsilliti, otiti, rinosinusiti) (Fig. 2) <sup>2</sup>.

L'approccio terapeutico-prescrittivo per queste infezioni deve necessariamente considerare che il microbiota del nasofaringe include diverse altre specie, molte delle quali producono determinanti di resistenza antibiotica, come le beta-lattamasi. Questi ceppi resistenti possono contribuire allo sviluppo

**Tabella I.** Componente batterica del microbiota presente nel nasofaringe (da Haro et al., 2020, mod.) <sup>2</sup>.

Batteri aerobi	Batteri anaerobi
Cocchi Gram-positivi <i>Streptococcus species</i> <i>Staphylococcus species</i> <i>Gemella haemolysans</i>	Cocchi Gram-positivi <i>Streptococcus species</i> <i>Peptostreptococcus species</i>
Cocchi Gram-negativi <i>Neisseria species</i>	Cocchi Gram-negativi <i>Veillonella species</i>
Bacilli Gram-positivi <i>Corynebacterium species</i>	Bacilli Gram-positivi <i>Clostridium species</i> <i>Actinomyces species</i> <i>Lactobacillus species</i>
Bacilli Gram-negativi <i>Haemophilus species</i> <i>Moraxella species</i>	Bacilli Gram-negativi <i>Bacteroides species</i> <i>Fusobacterium species</i> <i>Porphyromonas species</i> <i>Prevotella species</i>

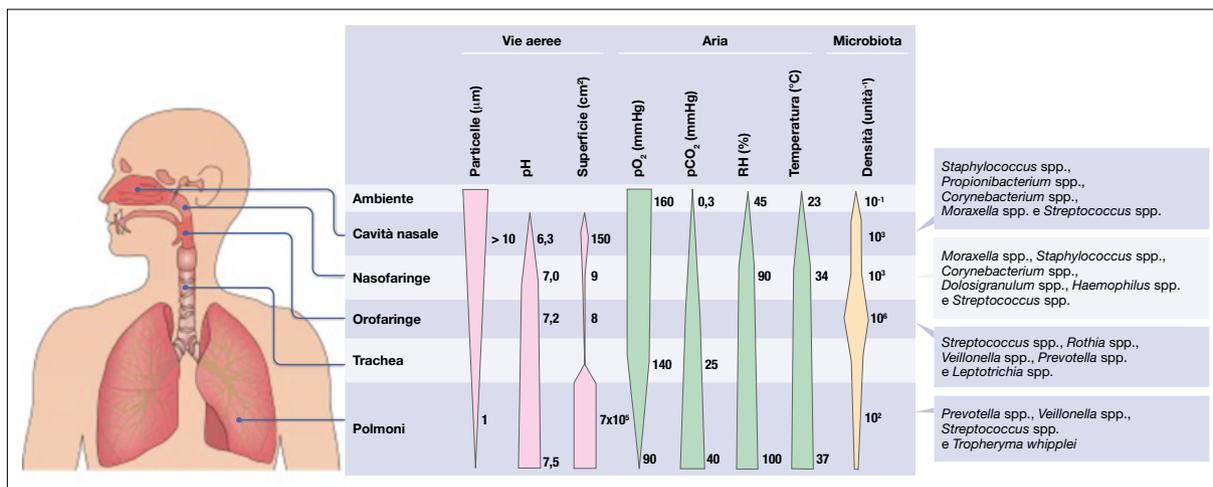


Figura 1. Gradienti fisiologici e microbiologici lungo le vie respiratorie (da Man et al., 2017, mod.)<sup>1</sup>.

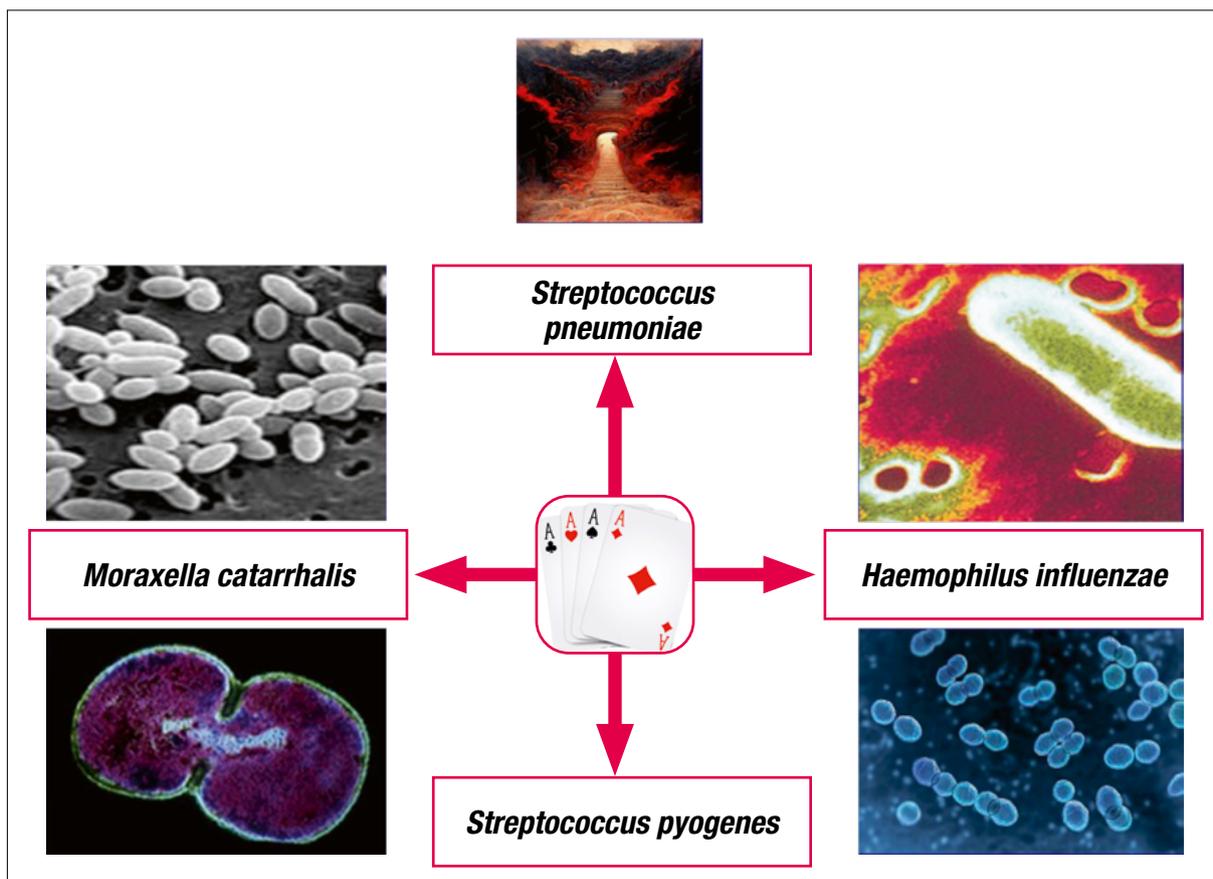


Figura 2. Componenti dell'Infernal Poker (da Haro et al., 2020, mod.)<sup>2</sup>.

di resistenza anche tra gli agenti patogeni sensibili (Tab. I)<sup>2</sup>.

La revisione degli standard per la definizione della resistenza (CLSI e EUCAST) introdotta nel 2009 richiede una nuova analisi dei dati disponibili. Diverse me-

tanalisi hanno evidenziato un significativo incremento della resistenza batterica in vari paesi, con stime che indicano quasi 5 milioni di decessi associati ogni anno a batteri resistenti, di cui oltre 1 milione all'anno direttamente attribuibile alla resistenza antibiotica (Fig. 3)<sup>3</sup>.

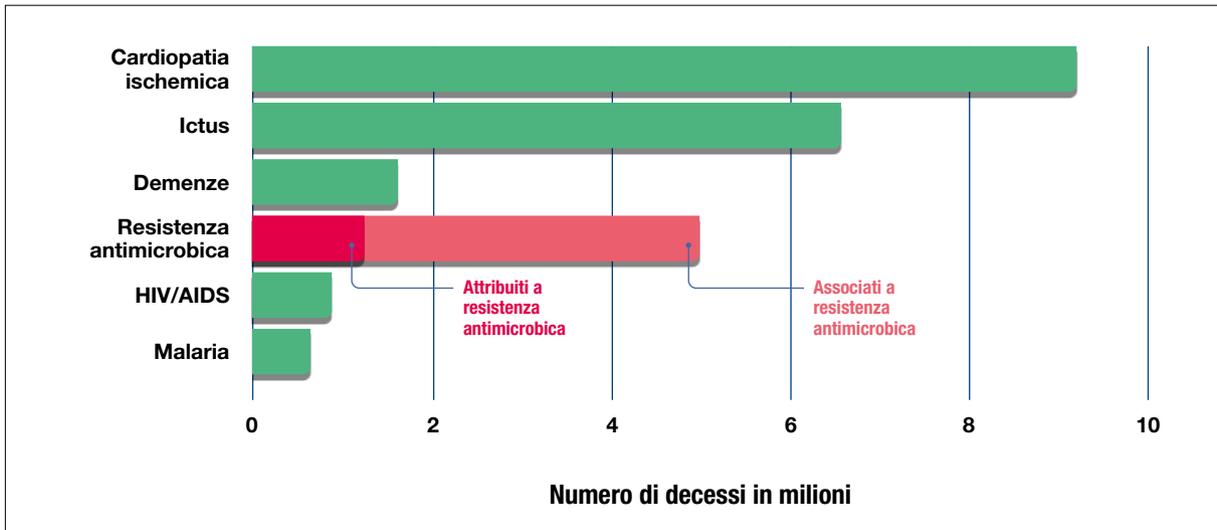


Figura 3. Mortalità globale stratificata per causa (da IHME, 2022, mod.)<sup>3</sup>.

Dai dati epidemiologici sull’impatto dell’antibiotico-resistenza nei paesi del G7 emergono *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *A. baumannii*, *M. tuberculosis* e *P. aeruginosa* come principali patogeni coinvolti. In Italia non sembra esserci un’emergenza di resistenza da parte di *S. pneumoniae* (Fig. 4)<sup>3</sup>.

Secondo la WHO Priority Pathogens list, *Stafilococcus*,

*coccus*, *Streptococcus Haemophilus* e *Moraxella* sono le specie da attenzionare in termini di resistenza agli antibiotici beta-lattamici<sup>4</sup>. In Italia, tuttavia, le percentuali di resistenza sembrano essere inferiori (Tab. II)<sup>5</sup>.

Alla luce dei report epidemiologici, nell’affrontare il problema dell’antibiotico-resistenza è cruciale considerare le interazioni tra i vari componenti del

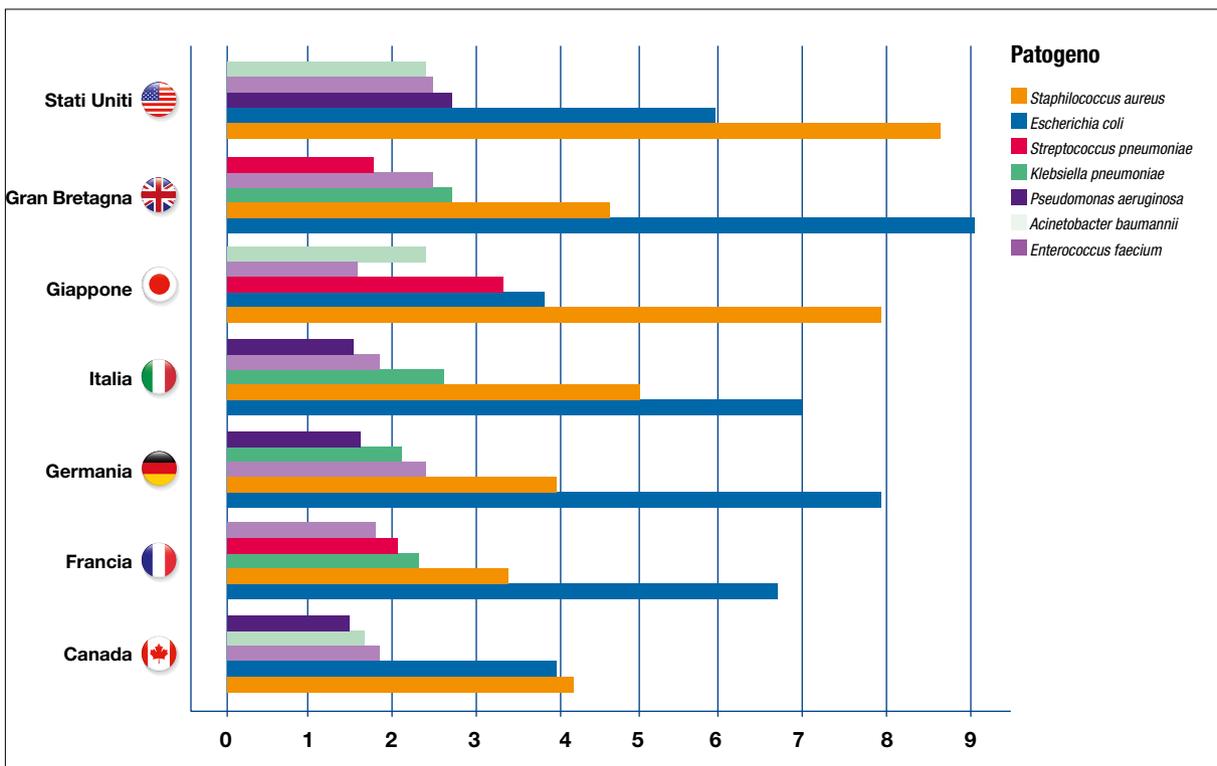
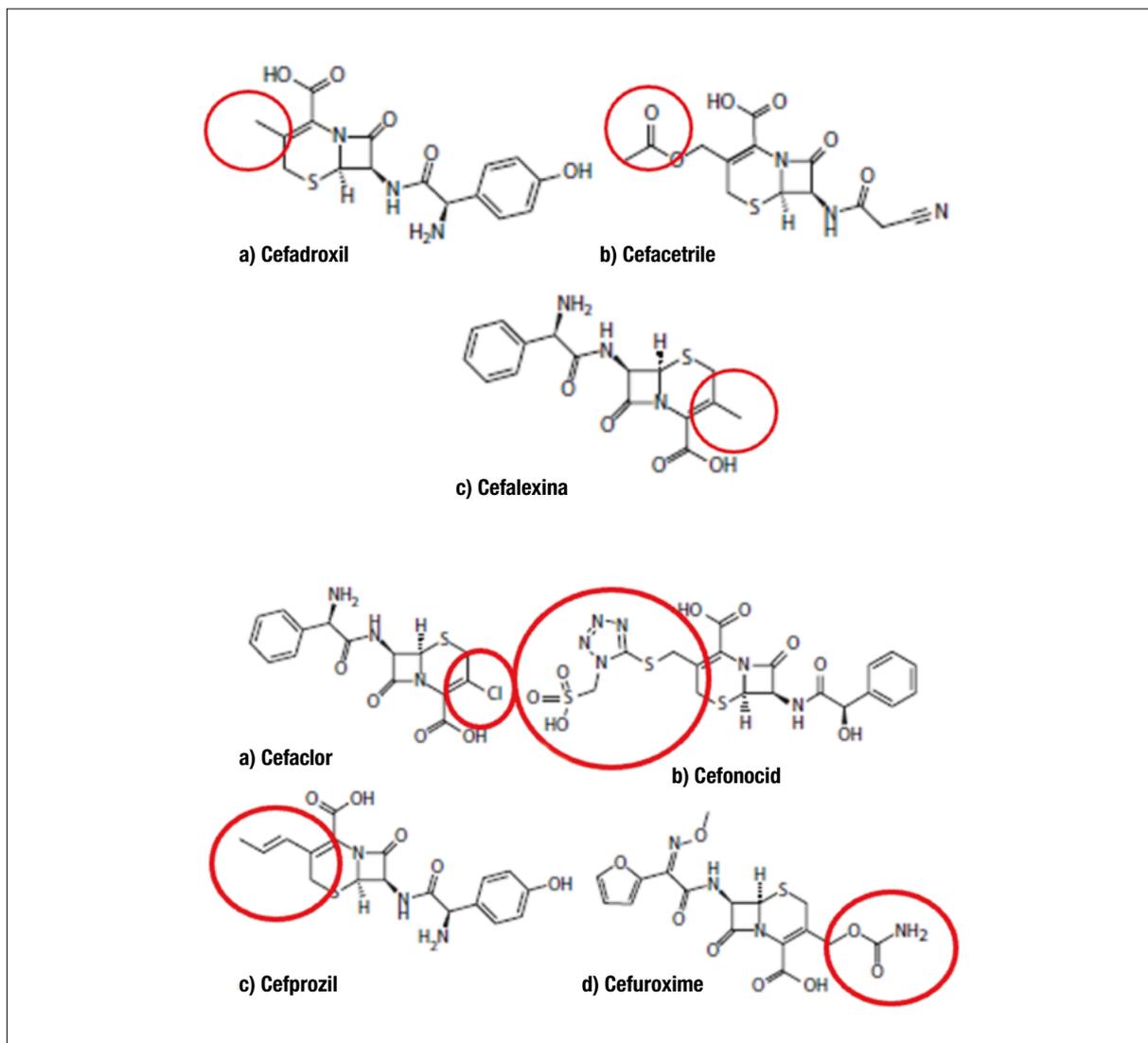


Figura 4. Impatto dell’antibiotico-resistenza nei paesi del G7 (mortalità/100.000 persone standardizzata per età) (da IHME, 2022, mod.)<sup>3</sup>.





**Figura 6.** Sostituzioni a livello della catena laterale delle cefalosporine responsabili della resistenza alle diverse beta-lattamasi (pannello in alto: cefalosporine di prima generazione; pannello in basso: cefalosporine di seconda generazione).

Tra i beta lattamici, le cefalosporine di seconda generazione hanno mostrato una maggiore stabilità nei confronti delle beta-lattamasi prodotte da alcuni batteri Gram negativi, come l'*H. influenzae* o alcune specie di *Enterobacteriaceae*. L'affinità per le diverse beta-lattamasi sembra dipendere dal-

le sostituzioni a livello della catena laterale (Fig. 6, Tab. III) <sup>7</sup>.

Tutte le cefalosporine presentano caratteristiche uniche nelle sostituzioni della catena laterale, le quali sono mirate verso specifiche beta-lattamasi prodotte da diverse specie batteriche. Questo fenomeno spie-

**Tabella III.** Gruppi di antibiotici beta-lattamici con identiche sostituzioni a livello della catena laterale R1 (da Ledford, 2015, mod.) <sup>7</sup>.

Amoxicillina	Ampicillina	Ceftriaxone	Cefoxitina	Cefamandolo	Ceftazidima
Cefadroxil	Cefaclor	Cefotaxima	Cefaloridina	Cefonicid	Aztreonam
Cefprozil	Cefalexina	Cefpodoxima	Cefalotina		
Cefatrizina	Cefradina	Cefditoren			
	Cefaloglicina	Ceftizoxima			
	Loracarbef	Cefmenoxima			

Ogni colonna rappresenta un gruppo con catena laterale R1 identica.

ga le diverse suscettibilità delle specie microbiche agli antibiotici della stessa classe. Ad esempio, nel caso di cefprozil, si osserva una diminuzione dell'efficacia contro le beta-lattamasi ROB-1 prodotte da alcuni ceppi di *H. influenzae*, sebbene questi ceppi non siano ancora diffusi in Italia<sup>8</sup>.

Inoltre, la catena laterale sembra influenzare anche la capacità di penetrazione dell'antibiotico. Cefprozil sembra essere in grado di diffondere meglio a livello tissutale rispetto alle altre cefalosporine di seconda generazione<sup>9</sup> e possedere un maggiore capacità penetrante all'interno del biofilm, implicato nell'insorgenza e persistenza delle infezioni ricorrenti del tratto respiratorio superiore<sup>10</sup>. Queste caratteristiche migliorano l'efficacia terapeutica dell'antibiotico e contribuiscono a ridurre lo sviluppo di resistenza agli antibiotici.

## Bibliografia

- <sup>1</sup> Man WH, de Steenhuijsen Piters WA, Bogaert D. The microbiota of the respiratory tract: gatekeeper to respiratory health. *Nat Rev Microbiol* 2017;15:259-270. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.14>
- <sup>2</sup> Haro K, Ogawa M, Saito M, et al. Bacterial composition of nasal discharge in children based on highly accurate 16S rRNA gene sequencing analysis. *Sci Rep* 2020;10:20193. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77271-z>
- <sup>3</sup> IHME. The burden of antimicrobial resistance in G7 countries and globally: an urgent call for action ([https://www.healthdata.org/sites/default/files/files/infographics/G7\\_AMR\\_Brochure\\_5G\\_2022.06.27.pdf](https://www.healthdata.org/sites/default/files/files/infographics/G7_AMR_Brochure_5G_2022.06.27.pdf)). Source: Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet* 2022;399:629-655. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0) Erratum in: *Lancet* 2022;400:1102. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02653-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02653-2)
- <sup>4</sup> WHO Bacterial Priority Pathogens List, 2024: bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance. Geneva: World Health Organization; 2024.
- <sup>5</sup> Concia E. Terapia delle infezioni delle vie respiratorie: ruolo del cefditoren. *Farmaci* 2010;9:3-8.
- <sup>6</sup> Welp AL, Bomberger JM. Bacterial community interactions during chronic respiratory disease. *Front Cell Infect Microbiol* 2020;10:213. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00213>
- <sup>7</sup> Ledford DK. Cephalosporin side chain cross-reactivity. *J Allergy*

*Clin Immunol Pract* 2015;3:1006-1007. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2015.08.014>

- <sup>8</sup> Farrell DJ, Morrissey I, Bakker S, et al. Global distribution of TEM-1 and ROB-1 beta-lactamases in *Haemophilus influenzae*. *J Antimicrob Chemother* 2005;56:773-776. <https://doi.org/10.1093/jac/dki281>
- <sup>9</sup> Jang CH, Park SY. Penetration of cefprozil to middle ear effusion in children with chronic otitis media with effusion. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2003;67:965-968. [https://doi.org/10.1016/s0165-5876\(03\)00163-0](https://doi.org/10.1016/s0165-5876(03)00163-0)
- <sup>10</sup> Nazzari E, Torretta S, Pignataro L, et al. Role of biofilm in children with recurrent upper respiratory tract infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015;34:421-429. <https://doi.org/10.1007/s10096-014-2261-1>

## Key messages

- Il microbiota del tratto respiratorio funge da guardiano nei confronti dei patogeni respiratori.
- La componente batterica del microbiota residente nel nasofaringe comprende *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis* e *Haemophilus influenzae*, il cosiddetto *Infernal Poker*, responsabile della maggior parte delle infezioni delle vie respiratorie.
- Numerose specie batteriche del microbiota del nasofaringe producono beta-lattamasi e possono contribuire allo sviluppo di resistenza anche da parte di agenti patogeni che non producono tale enzima.
- Varie metanalisi evidenziano un drastico incremento della resistenza batterica a livello globale, con un drastico aumento della mortalità.
- *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis* sono le specie da attenzionare in termini di resistenza agli antibiotici beta-lattamici.
- In Italia, tuttavia, le % di resistenza sembrano essere inferiori rispetto ad altri paesi.
- Le cefalosporine di seconda generazione hanno mostrato una maggiore stabilità nei confronti delle beta-lattamasi prodotte da alcuni batteri Gram negativi.
- In particolare, cefprozil, grazie all'elevata capacità di diffusione tissutale, è in grado di penetrare all'interno del biofilm, implicato nello sviluppo di infezioni ricorrenti del tratto respiratorio superiore.
- Nell'affrontare il problema dell'antibiotico resistenza è importante prendere in considerazione le interazioni tra i vari componenti del microbiota durante le infezioni respiratorie, che possono influenzare l'outcome della malattia.

# Le infezioni respiratorie ricorrenti in pediatria e in otorinolaringoiatria

Paola Marchisio<sup>1</sup>, Ignazio La Mantia<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico e Università degli Studi di Milano; <sup>2</sup> Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico, Catania

## Infezioni respiratorie ricorrenti in pediatria

### Otite media acuta (OMA)

Una delle infezioni respiratorie più comuni in pediatria è l'otite media acuta (OMA): fino a 6 anni, infatti, la tuba di Eustachio, che collega nasofaringe e orecchio medio è corta e orizzontale; quindi, qualunque infezione che coinvolga naso e nasofaringe si ripercuote sull'orecchio medio (Fig. 1) <sup>1</sup>.

I fattori di rischio per l'OMA sono molteplici; tra questi, negli ultimi anni allergia e atopia svolgono un ruolo sempre più rilevante (Fig. 2) <sup>2</sup>.

Sebbene l'OMA sia spesso considerata una patologia banale, può associarsi a varie complicanze, distinte in:

- Intratemporali:
  - Perforazione membrana timpanica
  - Mastoidite
  - Petrosite
  - Labirintite
  - Paralisi facciale
  - Otite esterna
- Intracraniche
  - Meningite
  - Ascesso extradurale
  - Empiema subdurale
  - Encefalite focale
  - Ascesso cerebrale

Se non trattata adeguatamente, l'OMA è una patologia che può avere, seppur raramente, esiti fatali. Esiste

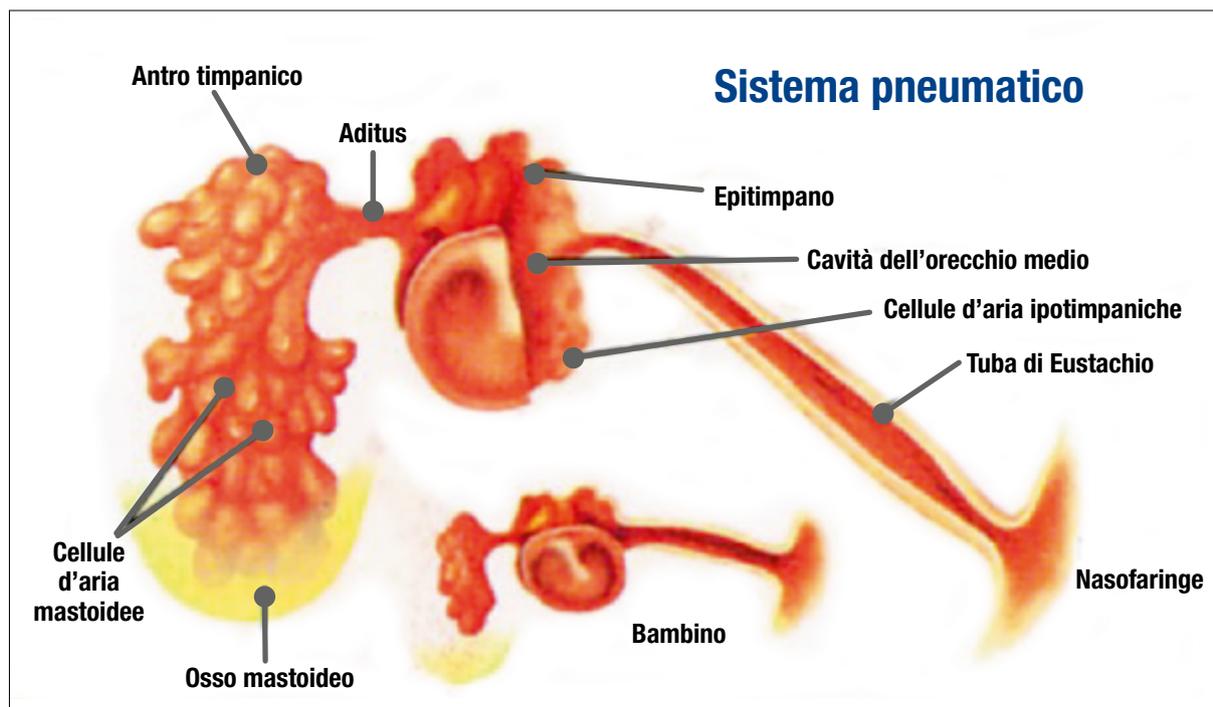


Figura 1. Struttura dell'orecchio nell'adulto e nel bambino (da Bhutta, 2014, mod.) <sup>1</sup>.

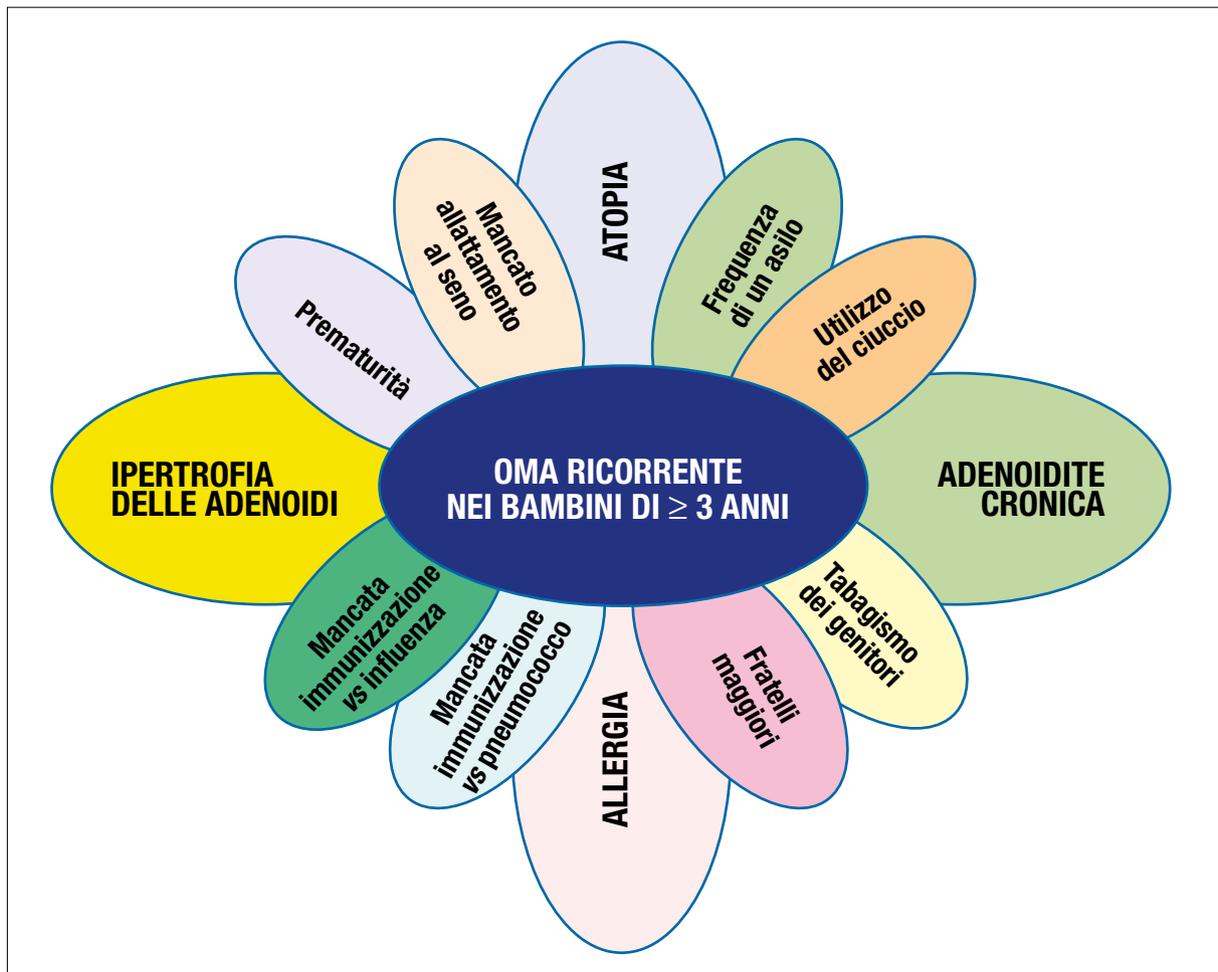


Figura 2. Principali fattori di rischio per l'OMA (da Torretta et al., mod.)<sup>2</sup>.

una linea guida nazionale per la gestione dell'OMA in età pediatrica, realizzata nel 2010 con il contributo di tutte le principali Società scientifiche e aggiornata nel 2019<sup>3</sup>. Nel 2023 è stata inoltre pubblicata una Consensus intersocietaria sull'impiego giudizioso della terapia antibiotica nelle infezioni delle vie aeree in età evolutiva, realizzata con il supporto della Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale<sup>4</sup>.

Per quanto riguarda la sintomatologia, l'OMA è caratterizzata principalmente dal dolore, molto intenso e di durata variabile da 3 giorni (nel 50% dei casi) a 7-8 giorni (nel 90% dei casi)<sup>5</sup>. Purtroppo, nei bambini più piccoli è difficile distinguere il dolore associato all'infezione dell'orecchio medio da quello dovuto alle infezioni delle alte vie respiratorie: in questi casi la sintomatologia è più varia e sfumata e può comprendere inappetenza, irritabilità, astenia<sup>6</sup>. Per la diagnosi certa devono contemporaneamente essere presenti tutti i seguenti elementi<sup>3</sup>:

- esordio acuto (nelle precedenti 48 ore) e in genere improvviso della sintomatologia correlata

con infiammazione dell'orecchio medio (otalgia, sfregamento dell'orecchio, irritabilità, febbre, difficoltà nel sonno, ridotto appetito, riduzione attività di gioco);

- segni di infiammazione dell'orecchio medio, inclusi iperemia intensa e colore giallastro della membrana timpanica;
- presenza di essudato (effusione) nell'orecchio medio, indicata da franca estroflessione (*bulging*) della membrana timpanica o, in sua assenza, da assente/fortemente limitata mobilità o da otorrea.

La presenza di otorrea, anche senza sintomatologia acuta, se di chiara provenienza dalla cassa timpanica attraverso una perforazione spontanea, è segno indiscutibile della presenza di versamento nella cassa timpanica e di acuzie.

L'esame otoscopico è quindi fondamentale per la conferma della diagnosi, spesso resa difficoltosa dalla presenza di cerume<sup>7</sup>, che può indurre erroneamente a ipotizzare la presenza di un'OMA e a somministrare una terapia in realtà non necessaria. A questo

riguardo, l'interazione tra pediatra e otorinolaringoiatra è essenziale: uno studio recente ha infatti rilevato che solo il 5,7% dei pazienti inviati all'otorino dal pediatra con un sospetto di OMA sulla base del riscontro otoscopico sono risultati effettivamente affetti da OMA<sup>8</sup>.

L'eziologia è omogenea in tutti i pazienti, non deve essere cercata nel singolo caso. I patogeni più frequentemente coinvolti sono *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*. *Streptococcus pyogenes* e *Staphylococcus aureus* hanno solitamente un ruolo minoritario<sup>9</sup>. Dopo l'introduzione della vaccinazione anti-pneumococcica coniugata è stata osservata una riduzione della proporzione degli episodi sostenuti da *S. pneumoniae* e un aumento relativo di quelli correlabili a *H. influenzae*<sup>10</sup>. Inoltre, rispetto al passato, sono sempre più frequenti i ceppi di *H. influenzae* produttori di beta-lattamasi e *M. catarrhalis* è pressoché sempre resistente<sup>11</sup>.

In Italia, secondo quanto riportato da uno studio condotto in bambini con otorrea e perforazione spontanea della membrana timpanica, la presenza di *H. influenzae* risulta prevalente rispetto alle altre specie (Tab. I)<sup>12</sup>.

Anche uno studio francese ha confermato il ruolo di *H. influenzae* come principale agente eziologico dell'OMA, seguito dallo Streptococco beta-emolitico di gruppo A (SBEGA) e pneumococco<sup>13</sup>. A questo riguardo l'impiego del test rapido può essere utile per rilevare la presenza di SBEGA nell'otorrea, essendo dotato di una sensibilità del 97,3% e una specificità del 100%. Ciò consente di personalizzare la terapia ed evitare la somministrazione inutile di antibiotici ad ampio spettro<sup>14</sup>.

Il trattamento antibiotico, fino a qualche decennio fa considerato necessario per tutti i casi di OMA, viene oggi raccomandato in base alla severità dei sintomi,

all'età del bambino e all'interessamento mono- o bilaterale (Tab. II)<sup>3</sup>.

Poiché i patogeni responsabili dell'OMA sono *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, l'antibiotico raccomandato è l'amoxicillina, da sola o in associazione all'acido clavulanico, in funzione della gravità dei sintomi e della frequenza degli episodi<sup>3</sup>. Il dosaggio raccomandato è di 80-90 mg/kg al giorno: tale dose è in grado di aumentare la concentrazione di amoxicillina nell'orecchio medio e di garantire l'efficacia nei confronti della maggior parte dei ceppi di *S. pneumoniae*<sup>15</sup>.

Secondo le linee guida del 2019 (e la Consensus del 2023)<sup>3,4</sup>, la durata della terapia antibiotica con amoxicillina o amoxicillina-acido clavulanico deve essere di 10 giorni in bambini a rischio di evoluzione sfavorevole (di età inferiore a 2 anni e/o con otorrea spontanea). La durata può essere ridotta a 5 giorni nei bambini senza rischio di evoluzione sfavorevole (di età superiore a 2 anni, senza otorrea, senza bilateralità e senza sintomatologia grave)<sup>3</sup>.

Lo schema posologico dell'amoxicillina prevede 3 somministrazioni al giorno, a differenza di altri antibiotici, quali per esempio cefprozil, che può essere somministrato 2 volte al giorno, con miglioramento della compliance. Inoltre, in base ai risultati preliminari di uno studio di confronto tra la terapia con amoxicillina/acido clavulanico (50 mg/kg/die TID) per 10 giorni e quella con cefprozil (30 mg/kg/die BID) per 5 giorni, cefprozil potrebbe rappresentare una valida alternativa ad amoxicillina non solo per lo schema posologico più favorevole, ma anche per la minore durata della terapia richiesta<sup>16</sup>.

Secondo quanto emerso da una metanalisi comprendente 7 studi con amoxicillina/acido clavulanico o cefprozil, l'utilizzo di cefprozil sembra essere associato a un rischio significativamente inferiore di eventi avversi, a parità di efficacia (Fig. 3)<sup>17</sup>.

### Faringotonsillite

Per quanto riguarda la faringotonsillite, le linee guida di riferimento sono quelle del 2012<sup>18</sup>, a cui si è aggiunta la Consensus intersocietaria del 2023<sup>4</sup>.

Tra gli agenti patogeni, lo SBEGA è il principale, soprattutto negli ultimi tempi, e provoca sempre più spesso infezioni ricorrenti. Lo SBEGA è responsabile di oltre 500.000 decessi all'anno, legati soprattutto alla cardiopatia reumatica e alle infezioni invasive: l'impatto delle patologie associate a questo agente patogeno è notevole a livello mondiale e rappresenta un *unmet need* globale<sup>19</sup>.

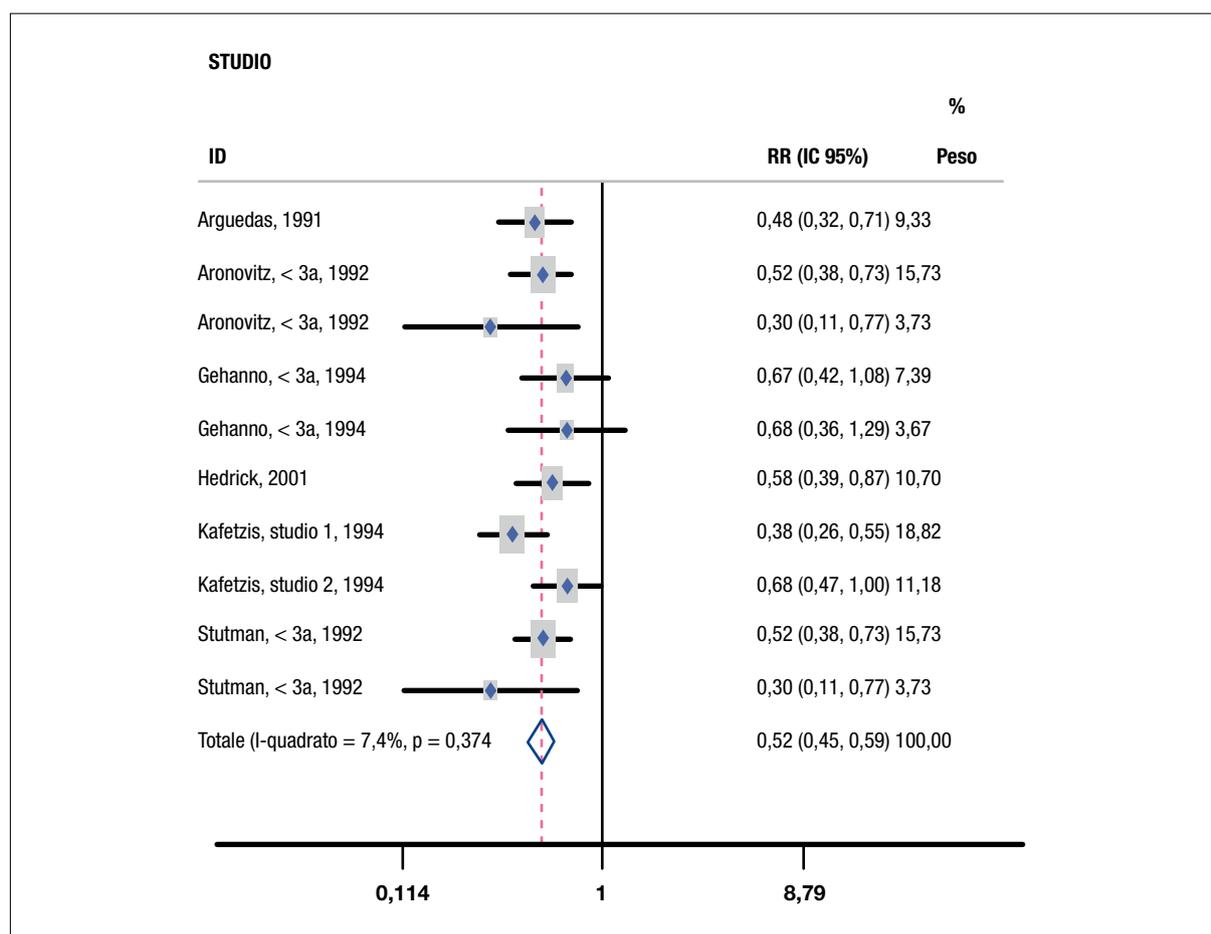
Nel 70% dei casi l'eziologia è virale, nel 30% batterica e nel 5% è fungina. Le diverse forme non sono

**Tabella I.** Patogeni isolati nel secreto raccolto dall'orecchio medio di bambini con OMA e perforazione spontanea della membrana timpanica (da Marchisio et al., 2017, mod.)<sup>12</sup>.

Patogeno	n (%)
<i>Haemophilus influenzae</i> non tipizzabile	
Positivo	90 (50,9)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	
Positivo	62 (35)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
Positivo	48 (27,1)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	
Positivo	46 (26)
<i>Staphylococcus aureus</i>	
Positivo	20 (11,3)

**Tabella II.** Trattamento dell'OMA non complicata (da Marchisio et al., 2019, mod.)<sup>3</sup>.

Lateralità	Bilaterale		Monolaterale	
	Grave	Lieve	Grave	Lieve
Età < 6 mesi	Antibiotico Immediato (raccomandazione positiva forte)	Antibiotico Immediato (raccomandazione positiva forte)	Antibiotico Immediato (raccomandazione positiva forte)	Antibiotico Immediato (raccomandazione positiva forte)
Età 6-24 mesi	Antibiotico Immediato (raccomandazione positiva forte)	Antibiotico Immediato (raccomandazione positiva forte)	Antibiotico Immediato (raccomandazione positiva forte)	Antibiotico Immediato (raccomandazione positiva forte)
Età > 24 mesi	Antibiotico Immediato (raccomandazione positiva forte)	Attesa Vigile (raccomandazione po- sitiva forte)	Attesa Vigile (raccomandazione positiva forte)	Attesa Vigile (raccomandazione posi- tiva forte)

**Figura 3.** Eventi avversi di cefprozil vs amoxicillina/acido clavulanico (da Bolaños-Díaz, Calderón-Cahua, 2014, mod.)<sup>17</sup>.

distinguibili dal punto di vista clinico, né in base all'età<sup>20</sup>. Anche i bambini più piccoli (< 3 anni) possono sviluppare una faringotonsillite da SBEGA, che può presentarsi anche sottoforma di congestione nasale protratta, febbre (< 38,3 °C) e adenopatia cervicale anteriore. I bambini nel primo anno di vita possono presentare sintomi aspecifici, quali irrita-

bilità, inappetenza, febricola<sup>4</sup>. L'unico mezzo per confermare la diagnosi è l'esecuzione del tampone. Secondo le linee guida del 2012, la terapia di scelta per la faringotonsillite streptococcica è rappresentata dalla penicillina V o, in mancanza di questa, dall'amoxicillina somministrata a 50 mg/kg/die in 2-3 dosi giornaliere per via orale per 10 giorni (I-A). In alter-

nativa, può essere somministrata penicillina benzatina al dosaggio di 600.000 UI se il bambino pesa meno di 30 kg o 1.200.000 UI se pesa  $\geq$  30 kg in un'unica dose per via intramuscolare (I-A) <sup>18</sup>.

In alcuni casi, l'amoxicillina potrebbe non essere efficace per il fenomeno della patogenicità indotta, cioè per la presenza, oltre allo SBEGA responsabile della faringotonsillite, di altri patogeni, quali per esempio lo Stafilococco, in grado di produrre beta-lattamasi, riducendo così l'efficacia degli antibiotici beta-lattamici, che oltre a essere resistenti alle beta-lattamasi, non sono coinvolte nel problema della tolleranza alle penicilline e hanno ridotta attività contro la flora non patogena. La durata del trattamento con cefalosporine può essere ridotta a 5 giorni, sulla base di studi di confronto con l'amoxicillina, che hanno dimostrato una simile efficacia della terapia con cefalosporina per 5 giorni rispetto ad amoxicillina per 10 giorni (Tab. III) <sup>21</sup>.

Anche le linee guida prevedono la possibilità di utilizzare le cefalosporine: seppur non indicate di routine per il costo elevato e l'ampio spettro d'azione, le cefalosporine per 5 giorni potrebbero essere utilizzate in caso di dubbia compliance al trattamento con amoxicillina per 10 giorni <sup>18</sup>.

Non esistono ceppi di SBEGA resistenti alla penicillina. Può esistere invece il fenomeno della tolleranza, con  $MBC \gg MIC$ . Sebbene alcune recenti pubblicazioni indichino l'emergenza di una ridotta suscettibilità alle beta-lattamine, questi farmaci rimangono gli agenti di prima scelta per il trattamento delle infezioni da SBEGA <sup>22,23</sup>.

## Infezioni respiratorie ricorrenti in otorinolaringoiatria

La patologia flogistica delle vie respiratorie superiori manifesta nel distretto rino-sinusale un'elevata espressività patogenetica e una rilevante significatività clinica. Il naso rappresenta la prima barriera difensiva delle vie respiratorie. Il naso permette di umidificare, riscaldare e filtrare l'aria inspirata ed è inoltre responsabile del senso dell'olfatto. Il sistema

di trasporto mucociliare protegge meccanicamente le vie aeree intrappolando e rimuovendo virus, batteri, particolati organici e/o inorganici.

Il comune sviluppo embriologico e anatomico e l'interrelazione funzionale tra le numerose cavità annesse costituisce una unitarietà di sistema che determina il frequente coinvolgimento di più apparati. Si può parlare di un'unità morfo-funzionale rino-faringo-tubarica. Il distretto rino-sinuso-faringeo è sede di 3 importanti siti fisio-patologici:

- complesso ostio-meatale (COM), comprendente seni frontali, seni mascellari, etmoide anteriore;
- recesso sfeno-etmoidale (RSE), comprendente seni sfenoidali, etmoide posteriore;
- rinofaringe (RF).

COM e RSE fanno parte delle vie di deflusso che collegano i seni paranasali alle fosse nasali. Il RF è sede del *post-nasal-drip*, causa delle faringo-tracheo-bronchiti discendenti, ed è implicato nella patogenesi delle otiti medie.

La corretta ventilazione e l'efficace clearance mucociliare di queste "3 centraline fisiopatologiche" condizionano la salute dell'intero sistema respiratorio. La congestione di COM, RSE e RF rappresenta la prima ed essenziale tappa patogenetica delle flogosi, per cui è necessario nei tre siti:

- riattivare la ventilazione;
- ripristinare la clearance mucociliare;
- rimuovere eventuali biofilm batterici.

### Rinosinusite

Condizione clinica a eziopatogenesi multifattoriale che comporta una risposta infiammatoria coinvolgente la mucosa delle cavità nasali (rinite) e dei seni paranasali (sinusite) <sup>24</sup>.

Contribuiscono allo sviluppo della rinosinusite vari fattori ambientali <sup>24</sup>:

- infettivi:
  - virali
  - batterici
  - fungini
- iatrogeni:
  - medicazioni

**Tabella III.** Studi pediatrici di confronto tra cefalosporina 5 giorni e amoxicillina 10 giorni per il trattamento della faringotonsillite (da Casey, Pichichero, 2017, mod.) <sup>21</sup>.

	N. studi	N. soggetti studiati	% Eradicazione batterica	% Risoluzione clinica
Penicillina	6	2043	83	91
Cefalosporine	6	1109	89	94
OR (IC 95%)			1,69 (1,36-2,08)	1,38 (1,01-1,87)
P			< 0,00001	0,04

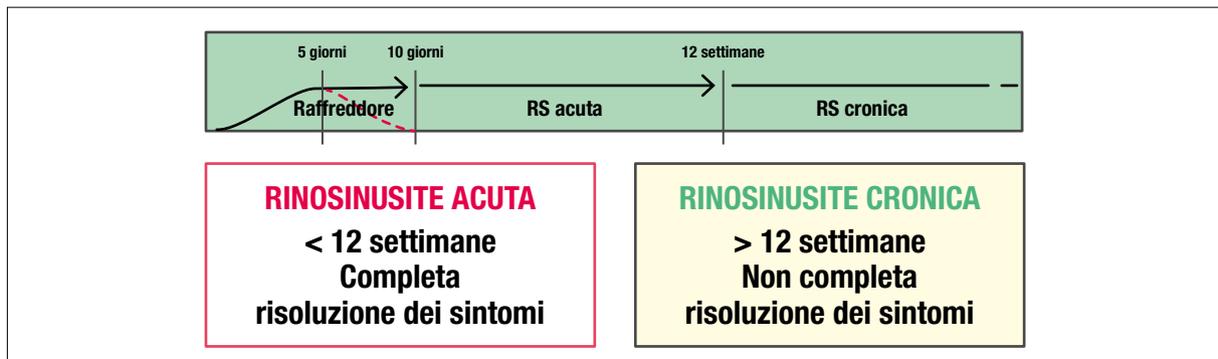


Figura 4. Andamento temporale della rinosinusite.

- chirurgia
- traumatici
- chimici

Sono importanti per lo sviluppo di questa condizione anche fattori individuali:

- genetici/congeniti:
  - fibrosi cistica
  - discinesia ciliare
- disturbi sistemici:
  - endocrinologici
  - autoimmunitari
- neoplastici
- anatomici
- allergici/immunitari

L'andamento della patologia comprende una fase acuta della durata < 12 settimane, con completa risoluzione dei sintomi; in caso di mancata risoluzione oltre le 12 settimane si parla di rinosinusite cronica (Fig. 4) <sup>24</sup>.

### Rinosinusite acuta

Le forme acute dal punto di vista eziologico possono essere divise in virali e batteriche. L'andamento temporale delle rinosinusiti acute orienta in modo abbastanza preciso sulla eziologia <sup>24</sup>:

- nelle forme virali i sintomi si attenuano dopo i primi 5 giorni e si esauriscono in 10 giorni;
- se i sintomi aumentano dopo i primi 5 giorni o persistono oltre i 10 giorni bisogna pensare a una forma batterica.

Altri segni clinici che pongono sospetto di sovra-infezione batterica sono i seguenti <sup>24</sup>:

- dolore intenso e in particolare monolaterale;
- secrezione purulenta monolaterale rilevata endoscopicamente;
- febbre;
- elevati valori di VES e PCR;
- neutrofilia;
- procalcitonina.

L'esame endoscopico e i criteri clinici sono sufficienti per la conferma diagnostica della rinosinusite acuta non complicata; non sono necessarie indagini radiologiche, che vanno riservate ai casi di rinosinusite complicata (Fig. 5).

Le forme batteriche sono solitamente secondarie alle forme virali e questo accade in meno del 2% dei casi di rinosinusite acuta. L'incidenza aumenta nei mesi invernali per il freddo e nei mesi primaverili per la pollinazione <sup>24</sup>.

La patogenesi della rinosinusite acuta prevede <sup>24</sup>:

- ostruzione degli osti (COM, RSE);
- blocco del drenaggio;
- depressione sinusale con essudato catarrale;
- riduzione di pO<sub>2</sub>, aumento di pCO<sub>2</sub>, alterazione del pH;
- proliferazione batterica.

La proliferazione batterica non rappresenta quindi un evento primario, ma è favorita da processi infiam-

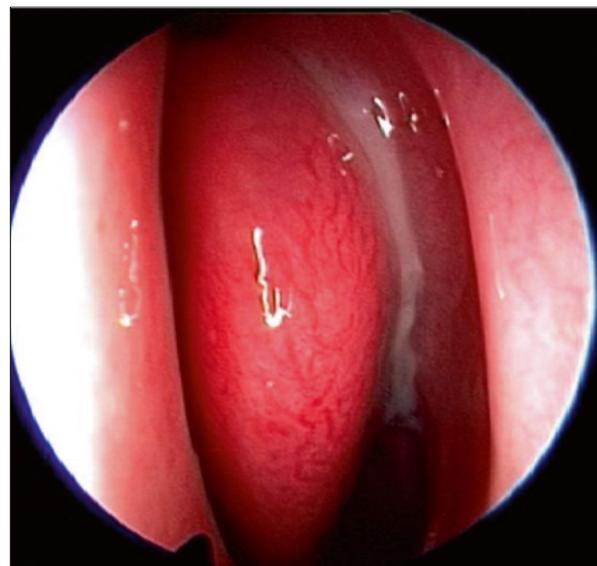
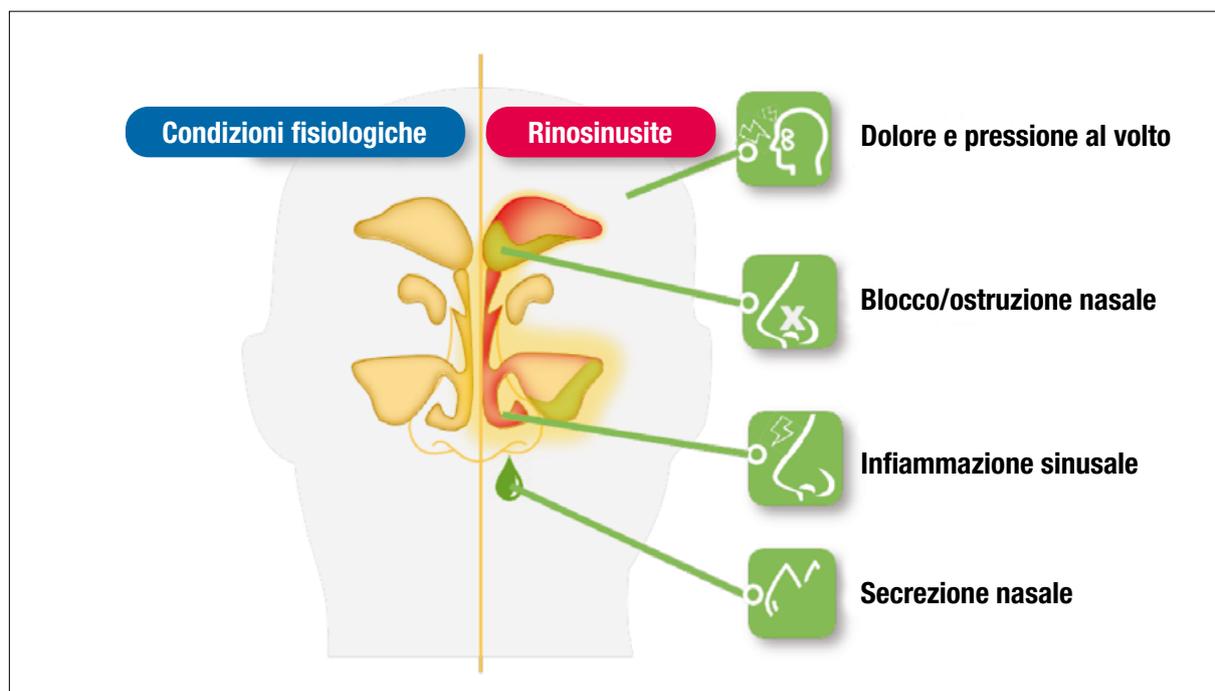


Figura 5. Rinosinusite acuta batterica: aspetto endoscopico.



**Figura 6.** Patogenesi della rinosinusite acuta.

matori in grado di favorire la stasi e l'accumulo di muco (Fig. 6). A questo proposito sono utili i lavaggi nasali o i decongestionanti, che dovrebbero essere sempre associati alla terapia antibiotica.

Quando il paziente presenta più di 4 episodi di sinusite acuta in un anno con interposti periodi di benessere senza sintomi si parla di rinosinusite acuta ricorrente<sup>24,25</sup>. Si tratta per lo più di forme trattate in maniera non adeguata (terapia antibiotica troppo breve o a dosaggi troppo bassi).

### *Rinosinusite cronica*

In caso di sintomi persistenti per  $\geq 12$  settimane si parla di rinosinusite cronica (RSC). Secondo i criteri EPOS pubblicati nel 2007 (e confermati nel 2020), la RSC è definita come infiammazione della cavità nasale e dei seni paranasali caratterizzata da due o più sintomi, di cui almeno uno fra ostruzione nasale e rinorrea (anteriore o posteriore intesa come *post-nasal drip*), e uno tra algia cranio-facciale (senso di pesantezza), disosmia, prurito nasale, starnutazione<sup>26,27</sup>.

Ai sintomi si aggiungono segni endoscopici e/o secrezioni mucopurulente nel meato medio e/o edema/congestione della mucosa nasale (meato medio), polipi endonasali.

Le modalità di prescrizione degli antibiotici in pediatria sono, a nostro avviso, un parametro molto importante per misurare la qualità dell'assistenza

sanitaria. Sostenere, infatti, l'uso empirico degli antibiotici senza conoscerne la farmacocinetica e la farmacodinamica conduce inevitabilmente a errori di scelta, dosaggio e soprattutto durata della terapia. Una scelta inadeguata della molecola, la prescrizione di una posologia errata e una durata eccessiva della terapia sono tra i principali responsabili dello sviluppo di ceppi resistenti. La scelta dell'antibiotico e delle modalità di somministrazione è ovviamente guidata dalla diagnosi, dall'età del bambino, dalle sue condizioni generali, dalle conoscenze epidemiologiche sulle specie batteriche coinvolte e la loro resistenza agli antibiotici.

Le cefalosporine penetrano bene nella maggior parte dei liquidi corporei e nel liquido extracellulare della maggior parte dei tessuti, specialmente in presenza di infiammazione e si pongono come valida alternativa soprattutto nell'età di massima esposizione al consumo di antibiotici (2-7 anni) in quanto, soprattutto quelle di seconda generazione, risultano attive nei confronti di cocchi Gram-positivi e alcuni bacilli Gram-negativi.

Cefprozil in particolare, somministrato al dosaggio di 30 mg/kg die in due somministrazioni per 5 giorni, potrebbe rappresentare una valida alternativa, soprattutto in termini di compliance, verso i preparati che devono essere assunti per 10 giorni, sia nelle faringo-tonsilliti, che nelle OMA.

## Bibliografia

- Bhutta MF. Epidemiology and pathogenesis of otitis media: construction of a phenotype landscape. *Audiol Neurootol* 2014;19:210-223. <https://doi.org/10.1159/000358549>
- Torretta S, Pignataro L, Carioli D, et al. Phenotype profiling and allergy in otitis-prone children. *Front Pediatr* 2018;6:383. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00383>
- Marchisio P, Chiappini E, Pignataro L, et al. Gestione dell'otite media acuta in età pediatrica: diagnosi, terapia e prevenzione ([www.sitip.org](http://www.sitip.org)).
- Consensus intersocietaria. Impiego giudizioso della terapia antibiotica nella infezioni delle vie aeree in età pediatrica, 2023 ([www.sipps.it/appendice-antibiotici](http://www.sipps.it/appendice-antibiotici)).
- Thompson M, Vodicka TA, Blair PS, et al.; TARGET Programme Team. Duration of symptoms of respiratory tract infections in children: systematic review. *BMJ* 2013;347:f7027. <https://doi.org/10.1136/bmj.f7027> Erratum in: *BMJ* 2014;347:f7575
- Laine MK, Tähtinen PA, Ruuskanen O, et al. Symptoms or symptom-based scores cannot predict acute otitis media at otitis-prone age. *Pediatrics* 2010;125:E1154-E1161. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-2689>
- Marchisio P, Pipolo C, Landi M, et al.; Italian Earwax Study Group. Cerumen: a fundamental but neglected problem by pediatricians. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2016;87:55-60. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2016.05.014>
- Tavor O, Schnapp Z, Soffer GP, et al. The outcome of cerumen removal in the Pediatric Emergency Department. *Pediatr Emerg Care* 2022;38:E1369-E1371. <https://doi.org/10.1097/PEC.0000000000002756>
- Van Dyke MK, Pirçon JY, Cohen R, et al. Etiology of acute otitis media in children less than 5 years of age: a pooled analysis of 10 similarly designed observational studies. *Pediatr Infect Dis J* 2017;36:274-281. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001420>
- Kaur R, Fuji N, Pichichero ME. Dynamic changes in otopathogens colonizing the nasopharynx and causing acute otitis media in children after 13-valent (PCV13) pneumococcal conjugate vaccination during 2015-2019. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2022;41:37-44. <https://doi.org/10.1007/s10096-021-04324-0>
- Mittal R, Parrish JM, Soni M, et al. Microbial otitis media: recent advancements in treatment, current challenges and opportunities. *J Med Microbiol* 2018;67:1417-1425. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000810>

### Key messages

#### Pediatria

- L'otite media acuta è una delle patologie più comuni in età pediatrica.
- L'eziologia è omogenea in tutti i pazienti (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus beta emolitico di gruppo A*).
- La diagnosi è clinica, basata sulla sintomatologia (spesso, ma non solo, dolorosa) e sui rilievi dell'esame otoscopico.
- Il trattamento deve prevedere una terapia analgesica (ibuprofene o paracetamolo) e una terapia antibiotica.
- Il trattamento antibiotico è raccomandato in base all'età del bambino, alla gravità dei sintomi e all'interessamento mono- o bilaterale.
- L'antibiotico raccomandato è l'amoxicillina, da sola o in associazione all'acido clavulanico, in funzione della gravità dei sintomi e della frequenza degli episodi, al dosaggio di 80-90 mg/kg/die in 3 somministrazioni per 10 giorni.
- Cefprozil, somministrato al dosaggio di 30 mg/kg/die in 2 somministrazioni per 5 giorni potrebbe rappresentare una valida alternativa, anche alla luce della migliore tollerabilità.
- La faringotonsillite streptococcica è molto frequente, anche nei primi 3 anni di vita.
- La terapia raccomandata è la penicillina V o, in mancanza di questa, l'amoxicillina somministrata a 50 mg/kg/die in 2-3 dosi giornaliere per via orale per 10 giorni.
- Le cefalosporine di seconda generazione impiegate per 5 giorni assumono un ruolo primario in caso di dubbia compliance al trattamento con amoxicillina.
- Sebbene non esistano ceppi di SBEGA resistenti alle beta-lattamine, in alcuni casi l'amoxicillina potrebbe non essere del tutto efficace per il fenomeno della patogenicità indiretta: in questi casi possono essere utili le cefalosporine.

### Key messages

#### Otorinolaringoiatria

- Il naso rappresenta la prima barriera difensiva delle vie respiratorie.
- Il distretto rino-sinuso-faringeo è sede di 3 importanti siti fisiopatologici: il complesso ostio-meatale (COM), il recesso sfenoidale (RSE) e il rinofaringe (RF).
- La congestione di COM, RSE e RF rappresenta la prima ed essenziale tappa patogenetica delle flogosi a livello naso-faringeo.
- Per rinosinusite si intende una condizione clinica a eziopatogenesi multifattoriale, che comporta una risposta infiammatoria coinvolgente la mucosa delle cavità nasali (rinite) e dei seni paranasali (sinusite).
- L'andamento della patologia comprende una fase acuta della durata < 12 settimane, con completa risoluzione dei sintomi; in caso di mancata risoluzione oltre le 12 settimane si parla di rinosinusite cronica.
- Le forme acute dal punto di vista eziologico possono essere divise in virali e batteriche: nelle forme virali i sintomi si attenuano dopo i primi 5 giorni e si esauriscono in 10 giorni, mentre se i sintomi aumentano dopo i primi 5 giorni o persistono oltre i 10 giorni bisogna pensare a una forma batterica.
- L'esame endoscopico e i criteri clinici sono sufficienti per la conferma diagnostica della rinosinusite acuta non complicata; non sono necessarie indagini radiologiche, che vanno riservate ai casi di rinosinusite complicata.
- Quando il paziente presenta più di 4 episodi di sinusite acuta in un anno, con interposti periodi di benessere senza sintomi, si parla di rinosinusite acuta ricorrente.
- In caso di sintomi persistenti per ≥ 12 settimane si parla di rinosinusite cronica (RSC).
- La presenza di polipi è caratteristica di un sottotipo della RSC.
- Si pensa che i pazienti con RSC con poliposi abbiano sintomi sinusali più gravi dei pazienti con RSC senza poliposi.
- I sintomi di RSC con poliposi non sono specifici e richiedono una conferma endoscopica o radiologica (CT scan).

- <sup>12</sup> Marchisio P, Esposito S, Picca M, et al.; Milan AOM Study Group. Prospective evaluation of the aetiology of acute otitis media with spontaneous tympanic membrane perforation. *Clin Microbiol Infect* 2017;23:486.E1-486.E6. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.01.010>
- <sup>13</sup> Levy C, Varon E, Ouldali N, et al. Bacterial causes of otitis media with spontaneous perforation of the tympanic membrane in the era of 13 valent pneumococcal conjugate vaccine. *PLoS One* 2019;14:E0211712. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211712>
- <sup>14</sup> Cohen R, Varon E, Bidet P, et al. Diagnostic accuracy of group a streptococcus rapid antigen detection test on middle ear fluid in children with acute otitis media with spontaneous perforation: a prospective multicenter evaluation. *Pediatr Infect Dis J* 2023;42:816-818. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000004009>
- <sup>15</sup> Seikel K, Shelton S, McCracken GH Jr. Middle ear fluid concentrations of amoxicillin after large dosages in children with acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:710-711. <https://doi.org/10.1097/00006454-199707000-00014>
- <sup>16</sup> Marchisio, 5<sup>th</sup> International conference on Pediatric ORL, Graz July 8-11, 2001.
- <sup>17</sup> Bolaños-Díaz R, Calderón-Cahua M. Cefprozil versus amoxicillin/clavulanate for the treatment of acute otitis media in children: meta-analysis of efficacy and safety. *Pharmacology & Pharmacy* 2014;5:386-394. <https://doi.org/10.4236/pp.2014.54046>
- <sup>18</sup> De Martino M, Mansi N, Principi N, et al. Linea guida. Gestione della faringotonsillite in età pediatrica, 2012 ([www.sitip.org](http://www.sitip.org)).
- <sup>19</sup> Miller KM, Carapetis JR, Van Beneden CA, et al. The global burden of sore throat and group A *Streptococcus* pharyngitis: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine* 2022;48:101458. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101458>
- <sup>20</sup> Ivaska L, Niemelä J, Lempainen J, et al. Aetiology of febrile pharyngitis in children: potential of myxovirus resistance protein A (MxA) as a biomarker of viral infection. *J Infect* 2017;74:385-392. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2017.01.002>
- <sup>21</sup> Casey JR, Pichichero ME. The evidence base for cephalosporin superiority over penicillin in streptococcal pharyngitis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007;57(Suppl 3):39S-45S. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2006.12.020>
- <sup>22</sup> Brouwer S, Rivera-Hernandez T, Curren BF, et al. Pathogenesis, epidemiology and control of Group A *Streptococcus* infection. *Nat Rev Microbiol* 2023;21:431-447. <https://doi.org/10.1038/s41579-023-00865-7> Erratum in: *Nat Rev Microbiol* 2023;21:619. <https://doi.org/10.1038/s41579-023-00939-6>
- <sup>23</sup> Yu D, Guo D, Zheng Y, et al. A review of penicillin binding protein and group A *Streptococcus* with reduced- $\beta$ -lactam susceptibility. *Front Cell Infect Microbiol* 2023;13:1117160. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1117160>
- <sup>24</sup> Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology* 2012;50:1-12. <https://doi.org/10.4193/Rhino12.000>
- <sup>25</sup> Rosenfeld RM, Piccirillo JF, Chandrasekhar SS, et al. Clinical practice guideline (update): adult sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2015;152(Suppl 2):S1-S39. <https://doi.org/10.1177/0194599815572097>
- <sup>26</sup> Fokkens W, Lund V, Mullol J; European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps group. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. *Rhinology* 2007(Suppl);20:1-136.
- <sup>27</sup> Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology* 2020;58(Suppl S29):1-464. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.600>

### Take Home Messages

- **CEFPROZIL** è una cefalosporina di seconda generazione dotata di biodisponibilità orale intrinseca, caratterizzata da una catena laterale breve (CH3 CH3 CH2) e da un idrossifenile, che conferiscono caratteristiche di farmacocinetica e biodisponibilità peculiari.
- **CEFPROZIL** è utilizzato dal 1992 come antibiotico selettivo per il trattamento delle infezioni delle alte e basse vie respiratorie sostenute principalmente dal cosiddetto "INFERNAL POKER" (*Stafilococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis*).
- **CEFPROZIL** è dotato di attività batteriostatica e battericida tempo-dipendente.
- **CEFPROZIL** è attivo ed efficace in pediatria alla dose di 15 mg/kg ogni 12 ore, per il trattamento delle OMA, delle faringo-tonsilliti e delle rino-sinusiti, con un'efficacia eradicante oggi, mediamente, nell'85-90% delle infezioni, evitando lo sviluppo di resistenza.
- **CEFPROZIL** induce una modifica transitoria del microbiota intestinale durante l'assunzione, risultando più tollerato rispetto ad altri antibiotici che possono indurre modificazioni permanenti.
- **CEFPROZIL**, per la elevata capacità di diffusione tissutale, è in grado di penetrare all'interno dei biofilm batterici responsabili delle ricorrenze delle infezioni respiratorie.
- **CEFPROZIL**, utilizzato al dosaggio di 30 mg/kg/die in due somministrazioni giornaliere per 5 giorni per il trattamento delle OMA e delle faringo-tonsilliti in pediatria, potrebbe rappresentare una valida alternativa ai preparati che devono essere assunti per 10 giorni, con indubbi vantaggi, soprattutto in termini di compliance.
- **CEFPROZIL** è efficace anche nelle infezioni respiratorie ricorrenti delle alte vie respiratorie nel paziente adulto.