

Cefalosporine di uso consolidato e di nuova generazione

Cecilia Schininà, Paolo Faccendini, Carla Fontana, Marina Selleri, Silvia D'Arezzo
INMI Lazzaro Spallanzani

Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse in relazione all'argomento trattato

Riassunto

Le cefalosporine sono antibiotici betalattamici derivati dalla cefalosporina C, la quale fu inizialmente isolata come prodotto del fungo *Acremonium*. Questi antibiotici hanno significativamente migliorato il trattamento di numerose infezioni batteriche grazie al loro ampio spettro d'azione e alla capacità di agire efficacemente su numerosi batteri sia Gram positivi sia Gram negativi.

Nel tempo si sono succedute almeno cinque generazioni di cefalosporine e ogni generazione ha progressivamente ampliato lo spettro d'azione, migliorando l'attività verso i batteri produttori di enzimi inattivanti, quali le betalattamasi e consentendo, quindi, un miglioramento nel trattamento delle infezioni gravi. Le cefalosporine di prima generazione sono più efficaci contro i batteri Gram positivi, quelle di seconda, terza e quarta generazione hanno una migliorata efficacia sui batteri Gram negativi produttori di betalattamasi, anche se possono essere inattivate da betalattamasi a spettro esteso (ESBL, *Extended-Spectrum Beta-Lactamases*). Le cefalosporine di quinta generazione sono attive contro ceppi batterici multiresistenti come lo *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA).

L'uso di cefalosporine deve essere ponderato con attenzione, perché alcuni ceppi batterici, come quelli produttori di betalattamasi a spettro esteso (ESBL), possono renderle inefficaci. Una evoluzione particolare è rappresentata dalle combinazioni di cefalosporine con gli inibitori delle betalattamasi, come ceftolozano/tazobactam, ceftazidime/avibactam, o cefoperazone/sulbactam, da impiegare contro i batteri resistenti. Tali inibitori agiscono bloccando le betalattamasi, enzimi batterici che inattivano gli antibiotici betalattamici, ripristinando così l'efficacia delle cefalosporine. Queste combinazioni sono particolarmente utili in infezioni complesse e nosocomiali causate da batteri Gram negativi resistenti, inclusi quelli produttori di ESBL.

Agosto 2025

© 2025 COSIsiFA

Questo documento è stato prodotto nell'ambito del progetto COSIsiFA (Cittadini e Operatori Sanitari sempre in-formati sul FArmaco) finanziato con i fondi regionali di farmacovigilanza gestiti dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Le informazioni e le opinioni contenute in questo documento sono quelle degli autori e non riflettono necessariamente l'opinione ufficiale dell'AIFA. L'AIFA non garantisce l'accuratezza dei dati inclusi in questo documento e declina ogni responsabilità per l'uso che potrebbe essere fatto delle informazioni qui contenute.

Introduzione

Le cefalosporine sono antibiotici betalattamici utilizzati per gestire varie infezioni causate da batteri sia Gram positivi sia Gram negativi.

Le cefalosporine di prima generazione, come cefazolina, cefalexina e cefalotina, sono particolarmente efficaci contro molti cocci Gram positivi (*Staphylococcus*, *Streptococcus*) e alcuni Gram negativi, tra cui *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Proteus mirabilis*. Tuttavia sono inattivate dalle betalattamasi e non sono attive sugli enterococchi né sui ceppi di *Staphylococcus aureus* meticillino-resistenti (MRSA).

Le cefalosporine di seconda generazione, come cefaclor, cefuroxima e cefoxitina, offrono uno spettro d'azione simile a quello della prima generazione, ma con maggiore efficacia sui Gram negativi, tra cui *Haemophilus influenzae*, *Neisseria* e alcune enterobatteriacee.

Le cefalosporine di terza generazione, come cefotaxima, ceftriaxone e ceftazidima, hanno un ampio spettro d'azione contro i batteri Gram negativi. Questi farmaci sono efficaci contro i batteri produttori di betalattamasi inducibili come *Haemophilus* e *Neisseria*. Tuttavia, non sono attivi contro i batteri produttori di betalattamasi a spettro esteso (ESBL), che li inattivano. In questi casi, l'uso di carbapenemi o delle nuove combinazioni di betalattamici più un inibitore delle betalattamasi (BLIC) è generalmente preferito per trattare infezioni sostenute da batteri ESBL-produttori. Alcune cefalosporine, come la ceftazidima, sono particolarmente indicate contro *Pseudomonas aeruginosa*.

Le cefalosporine di quarta generazione, come la cefepima, sono molto simili alla terza generazione, ma hanno una maggiore resistenza all'idrolisi da parte delle betalattamasi plasmidiche. Questo le rende efficaci contro *Enterobacter*, *Pseudomonas* e ceppi di *Staphylococcus aureus*, ma rimangono vulnerabili a ESBL.

Le cefalosporine di quinta generazione, come ceftarolina e ceftobiprololo, hanno una attività migliorata verso i Gram positivi, per esempio la ceftarolina ha maggiore affinità per la proteina legante la penicillina 2a (PBP2a) in ceppi di *Staphylococcus aureus* meticillino-resistenti (MRSA). È in generale efficace anche verso *Streptococcus pneumoniae*, ma non è attiva verso gli enterococchi né contro *Enterobacterales* che producono AmpC inducibile o ESBL o betalattamasi né verso *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* e *Bacteroides fragilis*. Il ceftobiprololo ha un'attività *in vitro* simile a quella della ceftazidima o della cefepima contro gli *Enterobacterales*; sarebbe anche attivo contro gli enterococchi, ma questa attività non è stata studiata in studi clinici. Infine il ceftobiprololo sembra avere un basso potenziale di selezione della

resistenza. Le cefalosporine di quinta generazione sono particolarmente indicate per gestire infezioni gravi e complesse in contesti ospedalieri.

I dati

Le cefalosporine, classificate principalmente nel gruppo “Watch” della classificazione AWaRe dell’OMS, cioè “antibiotici a spettro d’azione più ampio, raccomandati come opzioni di prima scelta solo per particolari condizioni cliniche” rappresentano il 14,1% degli antibiotici usati in ambito umano in Italia. Nel 2023, il loro consumo (0,26 DDD ogni 1.000 abitanti al giorno, dove DDD è la dose definita giornaliera, dose standard utilizzata come riferimento per confrontare il consumo di farmaci) è aumentato del 13,2% rispetto all’anno precedente. Gli aumenti variano tra le regioni: al Nord il consumo è salito del 7,3%, al Centro del 15,4%, mentre al Sud i livelli restano molto alti, circa cinque volte superiori a quelli del Nord. Calabria e Campania registrano i consumi più elevati, rispettivamente 0,73 e 0,70 DDD ogni 1.000 abitanti al giorno.¹

Il consumo degli antibiotici, in Italia, è in continua crescita e ciò contribuisce a esacerbare il fenomeno dell’antimicrobico resistenza (AMR), tanto che, in assenza di un’inversione di tendenza, si stima che nel 2050 l’antibiotico resistenza sarà la prima causa di morte, superando le morti per cancro. In Europa si verificano annualmente oltre 670.000 infezioni da germi antibioticoresistenti. Secondo il più recente rapporto di sorveglianza dell’ECDC (*European Centre for Disease Prevention and Control*), presentato il 18 novembre 2024 in occasione della giornata europea per la lotta all’antibioticoresistenza, queste infezioni causano più di 35.000 decessi, di cui circa un terzo si verifica in Italia. L’aumento delle infezioni provocate da batteri multi-resistenti comporta un impatto significativo sulla salute pubblica e sui costi sanitari, con un crescente utilizzo di risorse sanitarie e non sanitarie, con costo stimato per anno di circa 1,5 miliardi di euro.

La questione

La resistenza alle cefalosporine è una delle principali sfide nel trattamento delle infezioni batteriche. I batteri possono sviluppare resistenza attraverso diversi meccanismi, tra cui la produzione di betalattamasi, enzimi in grado di idrolizzare l’anello betalattamico che è la struttura comune a queste molecole. L’azione delle betalattamasi rende inefficaci molte cefalosporine, specialmente contro ceppi batterici produttori di betalattamasi a spettro esteso (ESBL) e metallo-betalattamasi (MBL). Inoltre, la diffusione dei geni di resistenza attraverso elementi

genetici mobili, come plasmidi e trasposoni, accelera la propagazione di ceppi resistenti, rappresentando una minaccia globale. Le mutazioni nei bersagli batterici e i cambiamenti nella permeabilità cellulare riducono l'efficacia del farmaco nel raggiungere e inibire il patogeno. Questi fattori sottolineano la necessità di usare le cefalosporine con prudenza per ridurre la pressione selettiva e contenere la resistenza.² L'alto tasso di mutazione delle betalattamasi e la localizzazione dei loro geni su elementi genetici mobili contribuiscono alla rapida diffusione dei batteri resistenti.³ Queste forme mutanti sono note come betalattamasi a spettro esteso (ESBL). Nella pratica clinica, sono spesso utilizzate combinazioni di betalattamici con un inibitore delle betalattamasi, come acido clavulanico, sulbactam e tazobactam.³

Dalla letteratura

Negli ultimi tre anni si è osservato un progressivo incremento della prevalenza d'uso degli antibiotici nella popolazione pediatrica. Le due classi più utilizzate nel 2023 sono state le associazioni di penicilline, inclusi gli inibitori delle betalattamasi, e le cefalosporine. Si è inoltre osservato un aumento della variabilità regionale nella prevalenza d'uso delle penicilline ad ampio spettro, che indica un'ulteriore divaricazione delle differenze tra regioni nell'uso degli antibiotici di prima scelta per le più frequenti infezioni gestite in ambulatorio.

Le cefalosporine sono una classe di betalattamici ampiamente impiegata nella pratica clinica, con efficacia crescente man mano che si sale dalla prima a quarta generazione di questi farmaci. Le generazioni più avanzate hanno uno spettro più ampio nei confronti dei batteri Gram negativi, pur mantenendo una buona attività contro i Gram positivi. La prima e la seconda generazione di cefalosporine sono efficaci e sicure per infezioni da batteri Gram positivi e da alcuni Gram negativi; l'uso deve essere limitato a contesti dove siano ancora efficaci e qualora non esistano alternative meno "rischiose" per la comparsa di resistenza alla terapia.¹

La terza generazione offre un ampio spettro d'azione con ceftazidima che è attivo anche verso lo *Pseudomonas*. Ceftriaxone e cefotaxima sono usati in polmoniti, meningiti, infezioni urinarie, anche per batteri resistenti alle generazioni precedenti. Gli effetti collaterali più comuni sono rash cutanei e diarrea.

La quarta generazione rappresenta una risorsa importante contro lo *Pseudomonas* e i patogeni resistenti, a fronte però di possibili effetti collaterali anche gravi come la neurotossicità (encefalopatia, convulsioni, stato epilettico non convulsivo), soprattutto negli anziani o nei pazienti con insufficienza renale: il rischio è alto quando i livelli plasmatici del farmaco sono >20 mg/l. In caso di dosaggio non correttamente aggiustato manifestazioni di neurotossicità

possono aversi quasi in un quarto dei casi. Per quanto riguarda la resistenza, le cefalosporine di quarta generazione sono più stabili alle betalattamasi di Classe A e C rispetto alle cefalosporine di generazione inferiore, ma restano vulnerabili ai ceppi batterici produttori di betalattamasi a spettro esteso (ESBL) e di carbapenemasi.

L'uso empirico delle cefalosporine resta una risorsa fondamentale nella gestione iniziale di molte infezioni gravi. Tuttavia, l'approccio deve essere guidato dal contesto clinico, dai fattori di rischio del paziente, e dalle resistenze locali. Una *de-escalation* tempestiva sulla base dei risultati dell'antibiogramma è cruciale per contenere l'antibiotico resistenza e migliorare gli esiti clinici.³

Ricadute pratiche

Le infezioni da microrganismi resistenti agli antibiotici possono prolungare la malattia e causare gravi complicanze. L'inefficacia degli antibiotici compromette procedure chirurgiche, trapianti e terapie salvavita, limitando il trattamento di molte malattie batteriche. Vari sono i meccanismi che concorrono al fenomeno dell'antimicrobico resistenza, tra essi il principale è l'uso inappropriato di antibiotici, sia nell'uomo sia negli animali. Per contro l'incremento dei germi multiresistenti spinge i clinici all'utilizzo di molecole di recente introduzione classificate nel sistema AWaRE dell'OMS come *Watch* (vedi prima) e *Reserve* ("antibiotici da riservare al trattamento delle infezioni da germi multiresistenti"), restringendo invece l'utilizzo delle molecole *Access* ("antibiotici che hanno uno spettro di attività ristretto e un buon profilo di sicurezza in termini di reazioni avverse, da usare preferibilmente nella maggior parte delle infezioni più frequenti quali ad esempio le infezioni delle vie aeree superiori") solo alle infezioni meno gravi.

Una delle principali ricadute pratiche è l'emergere e la diffusione di ceppi batterici resistenti, spesso associati all'abuso o all'impiego non appropriato o prolungato di cefalosporine, anche di terza e quarta generazione. Organismi produttori di ESBL, per esempio *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*, sono sempre più diffusi in ambito sia ospedaliero sia territoriale. Questi microrganismi rendono inefficaci le cefalosporine e impongono l'uso di antibiotici di riserva come i carbapenemi, contribuendo così a una spirale di selezione verso superbatteri multiresistenti.

Sul piano clinico, ciò si traduce in infezioni più difficili da trattare, con terapie empiriche spesso inefficaci, maggiore rischio di fallimento terapeutico, degenze prolungate, costi sanitari elevati e aumento della mortalità. Inoltre, le infezioni resistenti richiedono frequentemente un approccio

multidisciplinare e strutture ospedaliere attrezzate, sottraendo risorse preziose al sistema sanitario.

In questo contesto, l'appropriatezza prescrittiva assume un ruolo cruciale. Le cefalosporine non devono essere utilizzate come opzione di prima scelta in modo indiscriminato, ma solo quando vi siano chiare indicazioni cliniche supportate da evidenze microbiologiche. È fondamentale distinguere tra infezioni che realmente necessitano di una cefalosporina e infezioni per le quali sarebbe più indicato un altro antibiotico a spettro più mirato.

L'adozione di programmi di *antimicrobial stewardship* (gestione appropriata degli antibiotici) all'interno delle strutture sanitarie è un intervento efficace per guidare i clinici verso scelte terapeutiche più consapevoli. L'obiettivo è duplice: preservare l'efficacia degli antibiotici esistenti e ridurre il rischio di complicanze legate a un loro uso non corretto. Formazione continua, consulti con specialisti in infettivologia e utilizzo di strumenti diagnostici rapidi sono strategie chiave per promuovere un uso più razionale delle cefalosporine.

Tuttavia, queste risorse devono essere protette e usate con giudizio. Il loro impiego dovrebbe essere riservato a casi specifici, su prescrizione di specialisti e basato su test microbiologici, per evitare un ulteriore aumento della resistenza antimicrobica. Promuovere l'appropriatezza prescrittiva non è solo una scelta clinica corretta, ma una responsabilità collettiva per la tutela della salute pubblica.

Le nuove cefalosporine

Negli ultimi anni, l'introduzione di nuove molecole cefalosporiniche ha offerto strumenti preziosi nella lotta contro infezioni causate da batteri multiresistenti. Molecole come cefiderocol, ceftazidime-avibactam, ceftolozano-tazobactam, ceftarolina e ceftobiprololo rappresentano avanzamenti significativi nel trattamento di infezioni complicate, ma pongono anche sfide importanti in termini di appropriatezza prescrittiva e rischio di resistenza.

Il cefiderocol è la prima cefalosporina con meccanismo sideroforo, capace di penetrare nei batteri attraverso i sistemi di trasporto del ferro. È particolarmente utile contro i batteri Gram negativi multiresistenti, inclusi quelli resistenti ai carbapenemi come *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa*. Tuttavia, il suo utilizzo è raccomandato solo in pazienti con opzioni terapeutiche limitate, proprio per evitarne l'abuso.

Anche ceftazidime-avibactam e ceftolozano-tazobactam sono combinazioni efficaci contro ceppi resistenti di *Enterobacterales* e *P. aeruginosa*, grazie alla presenza di inibitori delle betalattamasi. Tuttavia, non sono efficaci contro tutti i meccanismi di resistenza, in particolare

quelli legati a metallo-betalattamasi, e devono essere impiegati solo dopo un'attenta valutazione microbiologica.

La ceftarolina rappresenta una rara eccezione tra le cefalosporine per la sua attività contro lo *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina (MRSA) e lo *Streptococcus pneumoniae* resistente alla penicillina. Non è invece attiva contro i batteri Gram negativi produttori di ESBL o carbapenemasi. Anche in questo caso, la prescrizione va riservata a contesti clinici selezionati. Infine, il ceftobiprololo si distingue per il suo ampio spettro su Gram positivi, inclusi MRSA e ceppi resistenti a linezolid e vancomicina, e su alcuni Gram negativi non produttori di ESBL. È autorizzato anche in età pediatrica per il trattamento della polmonite acquisita in comunità o in ospedale (esclusa la polmonite associata a ventilazione).

Bibliografia

1. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). L'uso degli antibiotici in Italia Rapporto Nazionale Anno 2023. Marzo 2025.
https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2766777/Rapporto_Antibiotici_2023.pdf ○○○
2. Schillaci D, Spanò V, et al. Pharmaceutical approaches to target antibiotic resistance mechanisms. J Med Chem 2017; DOI:10.1021/acs.jmedchem.7b00215. ○○○
3. Egorov A, Ulyashova M, et al. Bacterial enzymes and antibiotic resistance. Acta Naturae 2018; 10(4):33-48. ○○○
4. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Manuale degli antibiotici AWaRe; Edizione italiana del "The WHO AWaRe Antibiotic Book". Gennaio 2023.
https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1811463/Manuale_antibiotici_AWaRe.pdf ○○○
5. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) Dossier AIFA ANTIBIOTICO-RESISTENZA. Novembre 2024.
https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2604032/Dossier_stamp_a_AIFA_Antibiotico-resistenza_2024.pdf ○○○

Legenda

- assenza di conflitti di interesse
●○○ presenza di lievi conflitti di interesse
●●○ presenza di conflitti d'interesse dichiarati e/o fondi da aziende farmaceutiche
●●● presenza di importanti conflitti d'interesse (per esempio firmatari dell'articolo dipendenti di aziende farmaceutiche)
ND conflitti non dichiarati