

RASSEGNA

La Carta di Milano – Criteri di base per un utilizzo adeguato degli antibiotici: raccomandazioni della Società Italiana di Chemioterapia

F. SCAGLIONE¹ - E. BERTAZZONI MINELLI² - A. DE SARRO³ - S. ESPOSITO⁴ - D. LEGNANI⁵
T. MAZZEI⁶ - E. MINI⁶ - D. PASSALI⁷ - F. PEA⁸ - S. STEFANI⁹ - I. VIANO¹⁰ - A. NOVELLI⁶

¹ Dipartimento di Farmacologia, Chemioterapia e Tossicologia, Università degli Studi di Milano; ² Dipartimento di Medicina e Sanità Pubblica, Sezione di Farmacologia, Policlinico Borgo Roma, Università degli Studi di Verona; ³ Dipartimento Clinico Sperimentale di Medicina e Farmacologia, Sezione di Farmacologia, Università degli Studi di Messina; ⁴ Dipartimento di Malattie Infettive, Seconda Università di Napoli; ⁵ Istituto Malattie dell'Apparato Respiratorio, Ospedale Sacco - U.O. Pneumologia Università degli Studi, Milano; ⁶ Dipartimento di Farmacologia Preclinica e Clinica, Università degli Studi di Firenze; ⁷ Dipartimento di Scienze Ortopedico-Riabilitative, Radiologiche e Otorinolaringoiatriche, Policlinico Le Scotte, Università di Siena; ⁸ Istituto di Farmacologia Clinica e Tossicologia, Dip. di Patologia e Medicina Sperimentale e Clinica, Università degli Studi di Udine; ⁹ Dipartimento di Scienze Microbiologiche e Scienze Ginecologiche, Università degli Studi di Catania; ¹⁰ Dipartimento di Scienze Mediche, Università degli Studi del Piemonte Orientale "Amedeo Avogadro", Novara, Italia.

Corrispondenza: Prof. Francesco Scaglione, M.D., Dipartimento di Farmacologia, Chemioterapia e Tossicologia, Via Vanvitelli 32, 20129 Milano, Italia. Tel: +39.0250317073; e-mail: Francesco.scaglione@unimi.it

Riassunto

Il presente articolo riassume le raccomandazioni redatte dalla Società Italiana di Chemioterapia per quanto riguarda l'utilizzo adeguato di farmaci antimicrobici nelle patologie infettive

Parole chiave: farmaci antimicrobici, resistenza agli antimicrobici.

IL CONTESTO

Dopo la loro introduzione negli anni '40, gli antibiotici, grazie alla loro ampia disponibilità ed efficacia, hanno comportato una netta riduzione della morbilità e della mortalità causate dalle infezioni. Tuttavia, dopo il successo iniziale due importanti problematiche hanno fatto la loro comparsa: lo sviluppo di una crescente resistenza agli antibiotici tra gli agenti patogeni batterici e l'emergere di nuovi patogeni, quali ad esempio *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas* e altri. Questi due fenomeni hanno acquisito un'importanza crescente alla luce delle alterazioni epidemiologiche emerse nell'arco degli ultimi 20 anni. L'aumento della durata di vita e il prolungamento della sopravvivenza dei pazienti affetti da cancro, diabete e patologie cardiovascolari, in larga misura risultato dei miglioramenti terapeutici, hanno al tempo stesso comportato un aumento del numero di soggetti esposti alle infezioni.

La maggiore resistenza batterica agli antibiotici e l'emergere di nuovi patogeni vanno ascritti a diverse cause, tra le quali le quattro principali sono: utilizzo di antibiotici in infezioni non di origine batterica, inadeguata scelta del farmaco antimicrobico, dosaggio inadeguato ed eccessiva durata della terapia.

Ad esempio, numerosi antibiotici vengono prescritti a

pazienti ambulatoriali per il trattamento delle infezioni acute dell'apparato respiratorio, quali ad esempio raffreddore comune, bronchite acuta, allergie e asma, patologie in cui il loro utilizzo risulta ingiustificato. Inoltre gli antibiotici vengono aggiunti a numerosi mangimi per animali, somministrati per promuovere la crescita in animali di norma non soggetti alle infezioni batteriche su cui tali antibiotici dovrebbero intervenire. Molti di questi antibiotici vengono quindi ingeriti dall'essere umano attraverso il consumo di prodotti di origine animale^{13,14}. Nell'insieme, tutti questi fattori comportano un incremento del rischio di sviluppo di ceppi batterici resistenti alla maggior parte delle classi più comuni di antibiotici.

Lo sviluppo di nuovi antibiotici in grado di contrastare batteri gram-positivi multiresistenti si è dimostrato assai soddisfacente. Tra i farmaci attivi nei confronti dei batteri gram-positivi multiresistenti solamente la tigeclina è attualmente in commercio in Italia, mentre doripenem e ceftobiprol sono in fase di approvazione. Purtroppo lo sviluppo di farmaci attivi contro *Pseudomonas aeruginosa* sembra essersi del tutto interrotto. Da ormai 10 anni non vengono introdotti sul mercato nuovi antibiotici per la lotta contro le infezioni acquisite in comunità, eccezion fatta per la telitromicina, il cui impiego è stato drasticamente ridotto a causa degli effetti collaterali.

Stante questa situazione, la lotta alle infezioni batteriche potrebbe risultare più difficile nel prossimo futuro. Di conseguenza, sono necessari approcci volti a preservare l'efficacia degli antibiotici attualmente in uso. Organizzazioni italiane, quali ad esempio l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e l'Istituto Superiore di Sanità (ISS), oltre a organizzazioni internazionali quali l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), stanno intervenendo attivamente sul problema principale, quello del sovrautilizzo degli antibiotici. Tuttavia assai minore è l'attenzione dedicata a un impiego adeguato e accurato degli antibiotici, ovvero la scelta del farmaco corretto somministrato al dosaggio adeguato per un giusto periodo di trattamento. Le prove scientifiche disponibili indicano che nei casi in cui l'utilizzo degli antibiotici è giustificato un impiego adeguato per il più breve tempo possibile permette di conseguire un'efficacia clinica e microbiologica tale da ridurre l'incidenza dell'insuccesso o delle ricadute, oltre a ridurre l'emergere della resistenza agli antibiotici^{2,15,16}.

La Società Italiana di Chemioterapia è una società scientifica indipendente e multidisciplinare fondata nel 1953 che si compone di scienziati, ricercatori e clinici. Lo scopo del presente articolo consiste nello stabilire alcuni principi essenziali per quanto riguarda l'utilizzo adeguato degli antibiotici (Tabella 1). La terapia con antibiotici viene di norma prescritta empiricamente, ciò che la espone alla possibilità di errori. I presenti criteri prevedono una procedura da seguire passo-passo e possono risultare utili affinché il clinico eviti la prescrizione dell'antibioticoterapia quando questa non sia necessaria, attuandola in maniera adeguata laddove invece lo sia.

TABELLA 1 - Criteri della Società Italiana di Chemioterapia per un utilizzo accurato dell'antibioticoterapia

- Selezione accurata dei pazienti
- Scelta adeguata dell'antibiotico
- Dosaggio del farmaco (PK e PK/PD) e durata ottimali
- Sicurezza e tollerabilità
- Efficacia dal punto di vista dei costi

SELEZIONE ACCURATA DEI PAZIENTI

La somministrazione degli antibiotici deve avvenire solamente a pazienti affetti da infezioni batteriche. Per quanto possa sembrare un'affermazione ovvia, essa viene spesso completamente ignorata. Le ragioni che conducono ad un utilizzo eccessivo e non necessario degli antibiotici sono molteplici. Le più importanti sono riassunte nella Tabella 2. Le abitudini dei pazienti, come pure una scarsa attenzione da parte del medico, in parte causati dalla routine quotidiana, costituiscono i fattori principali¹⁷⁻²¹.

Un programma dettagliato per la riduzione delle prescrizioni non necessarie dovrebbe prevedere il coinvolgimento dei pazienti e dei rispettivi medici. È necessario che i ministeri della salute e le aziende sanitarie locali promuovano programmi formativi rivolti al pubblico sull'approccio corretto all'utilizzo degli antibiotici. Al tempo stesso, è importante che i clinici resistano alla tentazione di prescrivere comunque un antibiotico.

TABELLA 2 - Principali motivazioni che spingono ad una prescrizione eccessiva e non necessaria di antibiotici.

- Pressione da parte di pazienti e di genitori di pazienti pediatrici
- Vincoli di tempo del medico
- Sovrastima delle infezioni batteriche
- Sottostima dell'impatto della resistenza

Il fattore chiave sta nella corretta diagnosi dell'infezione batterica. Tuttavia, l'indisponibilità di test diagnostici rapidi ed efficaci dal punto di vista dei costi comporta il persistere di una notevole confusione in merito all'eziologia. Sono disponibili diverse linee guida che potrebbero risultare utili ai medici. Ad esempio, la Sinus Allergy and Health Partnership ha pubblicato linee guida sul trattamento con antimicrobici della rinosinusite batterica acuta (ABRS), in base alle quali al momento di scegliere la terapia antibiotica è importante considerare la gravità e la velocità di progresso della patologia, oltre all'esposizione recente agli antibiotici²². Secondo queste linee guida, in generale la diagnosi di ABRS risulta corretta in pazienti che abbiano mostrato sintomi di infezione delle alte vie respiratorie di origine virale che non migliorino dopo 10 giorni o che si siano aggravati dopo un periodo tra 5 e 7 giorni.

L'utilizzo di antibiotici per il trattamento del raffreddore comune è fortemente scoraggiato.

La European Respiratory Society (ERS) ha pubblicato linee guida per il trattamento delle infezioni delle basse vie respiratorie (LRTI) nel 2005²³. La Infectious Diseases Society of America (IDSA) e la American Thoracic Society (ATS) hanno convocato un comitato congiunto per lo sviluppo di linee guida unificate sulla polmonite acquisita in comunità (CAP), successivamente pubblicate nel 2007²⁴. Secondo le linee guida, i fattori di cui tenere conto nella scelta di un antimicrobico sono, tra gli altri, la gravità della patologia, la presenza di comorbilità, la presenza di fattori di rischio clinici identificati per agenti patogeni farmacoresistenti e insoliti, la sede di somministrazione della terapia (ambulatoriale o ospedaliera) e la presenza di fattori di rischio per lo *Streptococcus pneumoniae* farmacoresistente. Inoltre molti degli stessi fattori essenziali nel determinare se l'eziologia sia batterica vanno considerati nella scelta dell'antibiotico.

SCELTA ADEGUATA DELL'ANTIBIOTICO BASATA SULLE PROVE DI EFFICACIA

Una volta che il medico abbia stabilito che la terapia antibiotica sia giustificata, egli dovrà non solamente ricorrere alla propria competenza professionale nella scelta dell'antibiotico giusto, ma dovrà inoltre sapere se l'antibiotico scelto abbia dimostrato la propria efficacia nei confronti dell'infezione in corso, sulla base di un numero sufficiente di studi clinici randomizzati e rigorosamente controllati. A titolo di esempio, le linee guida IDSA-ATS per il trattamento della CAP introducono un sistema semplificato a tre livelli in base alle prove scientifiche utilizzate nella valutazione dei farmaci²⁴ (Tabella 3). Tale graduatoria è simile a quella raccomandata dall'ERS (Tabella 4).

TABELLA 3 – *Graduatoria IDSA-ATS semplificata per la classificazione del livello di evidenza scientifica nella terapia della polmonite acquisita in comunità*

Livello I (evidenza elevata)

Prove scientifiche di studi controllati randomizzati adeguatamente condotti

Livello II (evidenza moderata)

Prove scientifiche da studi controllati, di disegno adeguato, ma senza randomizzazione (con inclusione di coorti, serie di pazienti e studi caso-controllo). Gli studi di livello II possono anche includere casistiche ampie in cui sia stata svolta un'analisi sistematica del modello patologico e/o dell'eziologia microbica, oltre a risultati relativi a dati su nuove terapie non raccolti secondo modalità randomizzate.

Livello III (Evidenza bassa)

Prove scientifiche da casistiche e opinioni di esperti. In alcuni casi, in mancanza di osservazioni cliniche le raccomandazioni terapeutiche provengono da dati ricavati da antibiogrammi.

Adattato da CID 2007:44 (Suppl 2)

TABELLA 4 – *Gradi di raccomandazione ERS (da A1 a C4) per la gestione delle infezioni delle basse vie respiratorie nell'adulto*

Gradi di raccomandazione	Definizione
A	Prove costanti = esito certo
B	Prove incostanti = esito incerto
C	Prove insufficienti = consenso
Suffissi per le raccomandazioni	
1	rassegna sistematica o metanalisi di studi controllati randomizzati
2	≥1 studio controllato randomizzato, ma nessuna metanalisi o rassegna sistematica
3	≥1 studio su coorti
4	Altro

Adattato da Eur Respir J 2005; 26: 1138-1180

DOSAGGIO DEL FARMACO E DURATA OTTIMALI

La farmacocinetica (PK) e la farmacodinamica (PD) variano a seconda delle classi di antibiotici, e addirittura tra antibiotici della stessa classe, ciò che altera la capacità di sradicare i batteri alle concentrazioni farmacologiche o per i periodi di esposizione raggiunti nel corso della terapia²⁵. Considerata nel quadro di un regime di dosaggio specifico, la farmacocinetica può risultare utile nel determinare il decorso temporale delle concentrazioni del farmaco a livello di siero, tessuti e fluidi corporei, come pure al sito dell'infezione. La farmacodinamica fornisce marker surrogati per l'efficacia clinica e batteriologica sulla base dei rapporti tra le concentrazioni sieriche e tissutali di specifiche sostanze antimicrobiche in relazione alle concentrazioni inibitorie medie nel tempo del batterio causa dell'infezione. Da ultimo, i rapporti tra i parametri farmacocinetici e farmacodinamici misurati per regimi di dosaggio standard determinano il decorso temporale e la concentrazione del farmaco nel sito di infezione, oltre all'impatto dell'efficacia clinica e batteriologica del farmaco.

Numerosi studi svolti nel corso degli ultimi 20 anni hanno permesso di definire le proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche della principale classe di antibiotici, proprietà di cui è necessario tenere conto ai fini dell'ottimizzazione dell'efficacia (Tabella 5). Questi studi hanno identificato tre modelli di attività^{26,27,28}. Il primo è caratterizzato da una eliminazione batterica concentrazione-dipendente, con un effetto prolungato e persistente. Concentrazioni più elevate del farmaco comportano un'eliminazione più rapida e più ampia dell'organismo; il rapporto tra concentrazione inibitoria di picco e minima (Cmax/MIC) e/o il rapporto tra area sotto la curva di concentrazione serica e MIC (AUC/MIC) costituiscono i migliori indici farmacocinetici e farmacodinamici correlati con l'efficacia del trattamento. Il dosaggio dei farmaci che presentano questo modello di attività viene quindi ottimizzato attraverso la somministrazione di alte dosi. Inoltre gli intervalli di dosaggio possono essere prolungati in ragione dell'effetto post-antibiotico prolungato. Questo modello è predittivo dell'attività di aminoglicosidi, fluorochinoloni, ketolidi, daptomicina e polieni antimicotici. Il secondo modello è caratterizzato da un'eliminazione tempo-dipendente con effetti da lievi a moderati. Maggiori concentrazioni dei farmaci che mostrano un tale modello di attività non comportano l'eliminazione di maggiori quantità di organismi. Il prolungamento della durata di esposizione ottimizza l'attività antimicrobica di questi farmaci. In pratica, il tempo durante il quale i livelli serici permangono al di sopra della MIC (T>MIC) costituisce l'indice PK/PD che si correla con l'efficacia del trattamento. Questo modello di attività è tipico di diversi antimicrobici, tra cui diverse classi di betalattamici e macrolidi di vecchia generazione. L'eliminazione tempo-dipendente e i prolungati effetti persistenti caratterizzano il modello finale di attività. Sebbene più elevate concentrazioni del farmaco non permettano una maggiore eliminazione dell'organismo, esse producono una soppressione prolungata della ricrescita dell'organismo stesso. L'obiettivo del dosaggio di questi farmaci consiste nell'ottimizzare la quantità di farmaco. L'indice PK/PD, che riflette la quantità totale di farmaco o il rapporto tra area sotto la curva e MIC (rapporto AUC/MIC), è quello più strettamente correlato con l'efficacia. Si tratta del modello osservato in sostanze quali azitromicina, tetracicline, clindamicina, glicilciline e l'antimicotico fluconazolo.

Una sempre maggiore quantità di dati di studi *in vitro*, modelli di infezione negli animali e studi clinici hanno evidenziato uno stretto rapporto tra la portata dei parametri PK/PD per diversi farmaci antimicrobici e la rispettiva capacità di trattare organismi meno suscettibili, evitando l'emergere del fenomeno della resistenza^{29,30}. Alcune organizzazioni stanno lavorando nella direzione di includere i parametri PK/PD per la determinazione dei breakpoint nell'esecuzione degli antibiogrammi. Allo scopo, il Comitato Europeo per gli antibiogrammi EUCAST ha riformulato la modalità di impostazione dei breakpoint. Al fine di ottimizzare gli esiti del decorso del trattamento, le proprietà farmacocinetiche/farmacodinamiche dei singoli farmaci devono essere attentamente esaminate nello sviluppo dei regimi terapeutici (Tabella 5).

TABELLA 5 - Parametri farmacodinamici predittivi dell'esito

Parametro correlato con l'efficacia	Cmax:MIC	AUC:MIC	T>MIC
Antimicrobico	Aminoglicosidi	Azitromicina	Carbapenemi
	Daptomicina	Fluorochinoloni	Cefalosporine
		Macrolidi	Penicilline
		Glicopeptidi	
		Linezolid	
		Tigeciclina	
Obiettivo terapeutico	Massimizzazione dell'esposizione	Massimizzazione dell'esposizione	Ottimizzazione della durata di esposizione

RESISTENZA

Il fenomeno della resistenza si fa sempre più frequente in ambito ospedaliero e a livello di comunità; tuttavia la vera portata dell'insuccesso della terapia nelle infezioni acquisite a livello di comunità e il modo in cui questo fenomeno sia da collegare alla prevalenza della resistenza costituiscono parametri ancora ignoti. Alcuni casi di insuccesso terapeutico correlati con la resistenza sono stati documentati accuratamente; è tuttavia probabile che il fenomeno sia più ampio di quanto non appaia. In una prospettiva darwiniana è inevitabile stabilire una forte correlazione tra la quantità di antibiotici prescritti e l'emergere del fenomeno della resistenza; tuttavia il rapporto sembra essere più complesso di quanto si ritenesse³². Ad esempio, in Italia e Spagna la frequenza di prescrizione della penicillina è sovrapponibile, ma la resistenza in Spagna è quattro volte superiore rispetto a quella registrata in Italia. Svezia e Danimarca mostrano una frequenza di prescrizione della penicillina superiore rispetto a quella del Regno Unito, ma la resistenza appare inferiore, mentre la Finlandia presenta tassi di prescrizione inferiori ma una resistenza superiore³³. I programmi di limitazione della prescrizione di questi farmaci con l'obiettivo di ridurre la resistenza si sono spesso rivelati fallimentari, come evidenziato in studi su comunità svolti in Islanda, che hanno dimostrato che l'associazione tra la riduzione delle prescrizioni e la resistenza è tutt'altro che lineare³⁴. I livelli di resistenza dipendono dalle modalità di utilizzo degli antibiotici, dall'interazione specifica tra batterio e farmaco e dal potenziale di trasmissione.

Poiché la limitazione dell'utilizzo di antibiotici svolge un ruolo importante, ma non è comunque sufficiente a ridurre i casi di resistenza, è necessario che i medici prestino maggiore attenzione all'adeguatezza del dosaggio e della durata della terapia. Basso dosaggio e lunga durata sono due degli elementi principali che conducono allo sviluppo di resistenza^{35,38}.

Secondo gli autori, il sovrautilizzo di antibiotici non costituisce un promotore della resistenza di per sé, ma può certamente aumentare il rischio di un utilizzo inadeguato, il vero promotore della resistenza. Un utilizzo inadeguato degli antibiotici scatena infatti un circolo vizioso che comporta un incremento continuo nel loro utilizzo (Figura 1). Un più adeguato utilizzo degli antimicrobici costituisce l'unica possibilità effettivamente perseguibile nella pratica clinica,

dato che altre misure risultano meno facilmente percorribili da parte dei medici. Per sviluppare una strategia efficace di gestione della resistenza agli antibiotici a livello di comunità è necessario comprendere cosa accade nel singolo paziente; un utilizzo adeguato degli antibiotici costituisce la principale misura da attuare.

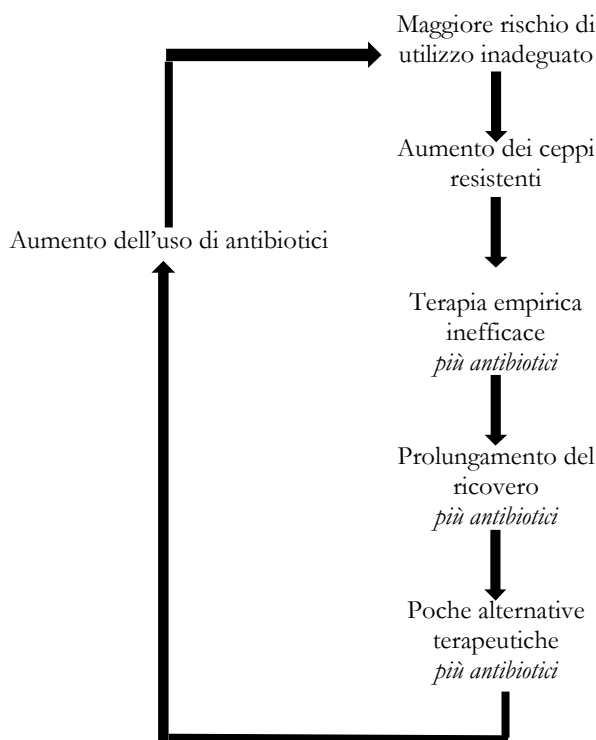


FIGURA 1 – Un utilizzo inadeguato degli antibiotici ne incrementa il consumo.

SICUREZZA

È essenziale che i medici prestino grande attenzione alla sicurezza e all'efficacia dei farmaci nel trattamento dei pazienti. Dal punto di vista clinico le strategie terapeutiche applicabili vanno scelte in modo da massimizzare l'efficacia e minimizzare gli effetti collaterali.

Sebbene gli antibiotici siano generalmente sicuri e ben tollerati, sono spesso stati associati ad un'ampia gamma di effetti avversi. I profili di sicurezza variano a seconda della classe di antibiotici, come pure all'interno di ciascuna classe di antibatterici. Inoltre i profili di sicurezza dei farmaci di nuova introduzione potrebbero non essere tanto noti quanto quelli di prodotti commercializzati da anni. Gli studi clinici di fase III non sono in grado di delineare completamente il quadro della sicurezza, come è emerso chiaramente dai casi di telitromicina e moxifloxacina, sostanze per le quali sono stati emessi avvertimenti sull'utilizzo anni dopo la loro approvazione per il commercio. La temafloxacina è stata ritirata dal commercio quattro mesi dopo la sua introduzione; stessa sorte è toccata alla grepafloxacina due anni dopo la sua introduzione³⁹.

È inoltre essenziale prestare attenzione ai farmaci di vecchia generazione attualmente disponibili. Ad esempio, la frequenza della morte cardiaca improvvisa era pari al doppio tra gli utilizzatori di eritromicina (rapporto del tasso di incidenza 2.01; 95% IC, da 1.08 a 3.75; P=0.03) rispetto a coloro che non utilizzavano antibiotici o amoxicillina. Inoltre si registrava un netto incremento del rischio di morte cardiaca improvvisa tra i soggetti che utilizzavano contemporaneamente inibitori della CYP3A ed eritromicina, con un rapporto del tasso di incidenza pari a 5.35 (95% IC da 1.72 a 16.64; P=0.004)⁴⁰.

In generale, l'antibiotico prescelto deve soddisfare tutti i criteri e presentare la minore frequenza di effetti avversi noti.

EFFICACIA DAL PUNTO DI VISTA DEI COSTI

È importante che i medici siano consapevoli dell'efficacia dal punto di vista dei costi delle terapie, in modo tale da poter scegliere l'antibiotico di pari efficacia ed effetti avversi, ma con costo inferiore. Inoltre un utilizzo adeguato dei farmaci svolge un ruolo estremamente rilevante. Una terapia inadeguata comporta costi maggiori, tra cui il costo dell'antibiotico e il costo generale dell'assistenza medica causata dall'insuccesso della terapia e dal verificarsi di eventi avversi. A titolo di esempio, le infezioni delle alte vie respiratorie, che di norma risultano lievi e che non causano pericolo di vita, sono associate ad un costo elevato per il sistema sanitario. L'insuccesso del trattamento comporta un incremento dei costi, in particolare nei casi in cui si renda necessario il ricovero ospedaliero⁴¹⁻⁴⁴.

Quando la terapia antibiotica viene somministrata per un periodo di tempo adeguato è possibile conseguire una riduzione dei costi. L'utilizzo di un ciclo ottimale di terapia antibiotica può presentare vantaggi economici oltreché clinici. I pazienti ambulatoriali possono tornare più rapidamente alla propria normale vita quotidiana e all'attività lavorativa. Numerosi studi hanno dimostrato che una scelta corretta dell'antibiotico somministrato al giusto dosaggio con più brevi periodi di trattamento per patologie quali polmonite, bronchite, sinusite e infezioni delle vie urinarie può risultare tanto efficace quanto cicli terapeutici più prolungati⁴⁵⁻⁵⁰.

L'introduzione degli antimicrobici generici costituisce certamente un'opportunità per la riduzione del costo delle terapie. Tuttavia potrebbe comportare un utilizzo eccessivo degli antibiotici, laddove un costo inferiore potrebbe ridurre il controllo sui consumi esercitato dalle autorità sanitarie, con

serie ripercussioni sulla resistenza. I medici, al pari delle autorità sanitarie, devono ricordare che il costo costituisce solamente uno dei fattori per un utilizzo adeguato dei farmaci.

CONCLUSIONI

All'inizio del XXI° secolo le malattie infettive costituiscono ancora un grave problema per la società, con conseguenze sulla sopravvivenza degli anziani, dei trapiantati e dei pazienti affetti da cancro, leucemia e diabete, per citare solo alcune tra le categorie a maggiore rischio di infezioni. Lo sviluppo dell'antibiotico-resistenza in numerosi batteri e la relativa mancanza di nuove sostanze antimicrobiche nella lotta contro questi organismi multiresistenti aggrava le difficoltà del trattamento delle malattie infettive.

In questo contesto, una terapia antibiotica adeguata e accurata non solamente risulta di maggiore efficacia come prevedibile, ma aiuta anche a ridurre il manifestarsi della resistenza come pure il consumo generale di antibiotici (*Figura 1*).

Molto spesso i medici che operano presso le cliniche sono costretti a somministrare farmaci antimicrobici come terapia empirica. Tuttavia il termine "empirico" non deve significare "casuale"; la terapia empirica deve piuttosto costituire un attento processo che parte da un'accurata selezione del paziente a cui la terapia antibiotica possa portare un effettivo giovamento (*Tabella 6*).

Ulteriori fasi devono prevedere la scelta dell'antibiotico sulla base delle prove cliniche scientifiche che dimostrino che il farmaco sia clinicamente e microbiologicamente adeguato, oltre ad essere compatibile con i modelli di resistenza batterica locale. Il medico deve inoltre selezionare il dosaggio e la durata della terapia adeguati sulla base delle caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche della molecola in oggetto, oltre a tenere conto della tollerabilità e del costo del farmaco. La *Tabella 7* propone dieci domande che possono risultare utili per i clinici nella selezione del regime terapeutico più adeguato e accurato su base empirica.

TABELLA 6 – *Terapia empirica: elementi rilevanti per una valutazione passo-passo.*

Passi	Elemento rilevante
Valutazione del paziente	L'infezione è di origine batterica?
Patogeni	Quali patogeni sono coinvolti?
Antibiotici	Quali antibiotici sono efficaci sui patogeni?
Pazienti	Il paziente assume altri farmaci con possibilità di interazioni? Sono presenti allergie?
Terapia	Il dosaggio e la durata della terapia sono adeguati? La terapia risulta adeguata dal punto di vista economico?

TABELLA 7 – *Le dieci domande che i medici devono porsi per prescrivere una terapia antibiotica adeguata*

1. La probabilità di infezione batterica risulta elevata?
 2. Quali patogeni sono la causa potenziale?
 3. L'antibiotico prescelto copre tutti i potenziali patogeni?
 4. Quali sono i fattori di rischio per mortalità?
 5. Sono stati valutati i fattori di rischio per la resistenza?
 6. L'antibiotico prescelto ha conseguito risultati in termini di prove di efficacia nella patologia in oggetto?
 7. Il paziente presenta rischi di allergie o di interazione tra farmaci?
 8. Quali sono il dosaggio e l'intervallo di somministrazione corretti?
 9. L'antibiotico scelto è quello meno costoso a parità di efficacia?
 10. Sono state fornite al paziente istruzioni su come assumere l'antimicrobico?
-