

CHEMIOTERAPIA

- Antimicrobici
- ANTIBATTERICI o antibiotici (agiscono sui batteri)
 - ANTIFUNGINI o antimicotici (agiscono sui funghi)
 - ANTIVIRALI (agiscono sui virus)
 - ANTIPROTOZOARI (agiscono sui protozoi)
 - ANTIELMINTICI (agiscono sugli elminti)
- Antiparassitari
- **ANTITUMORALI** (agiscono sulle cellule tumorali)

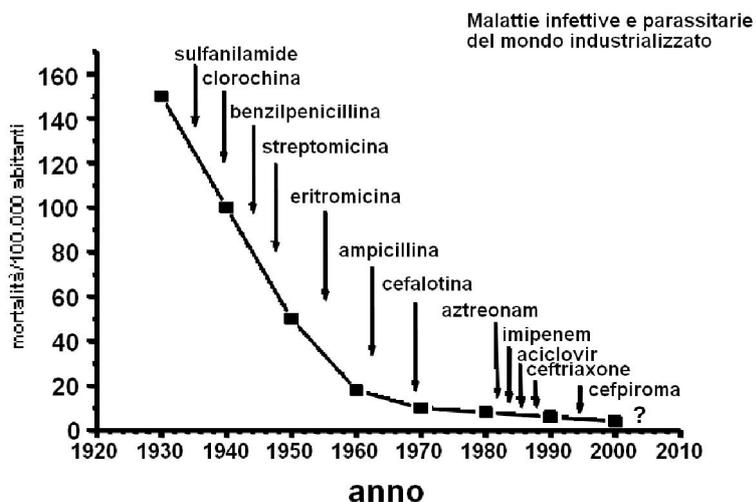
ANTIBIOTICO

Sostanza prodotta da alcuni batteri e funghi che inibisce lo sviluppo di altri microrganismi (Gruppo di composti chimicamente eterogenei)

CHEMIOTERAPICO

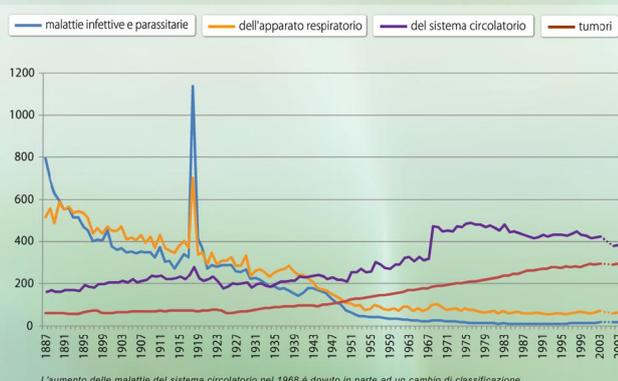
Sostanza prodotta per sintesi chimica

Mortalità per malattie infettive e parassitarie nel mondo industrializzato



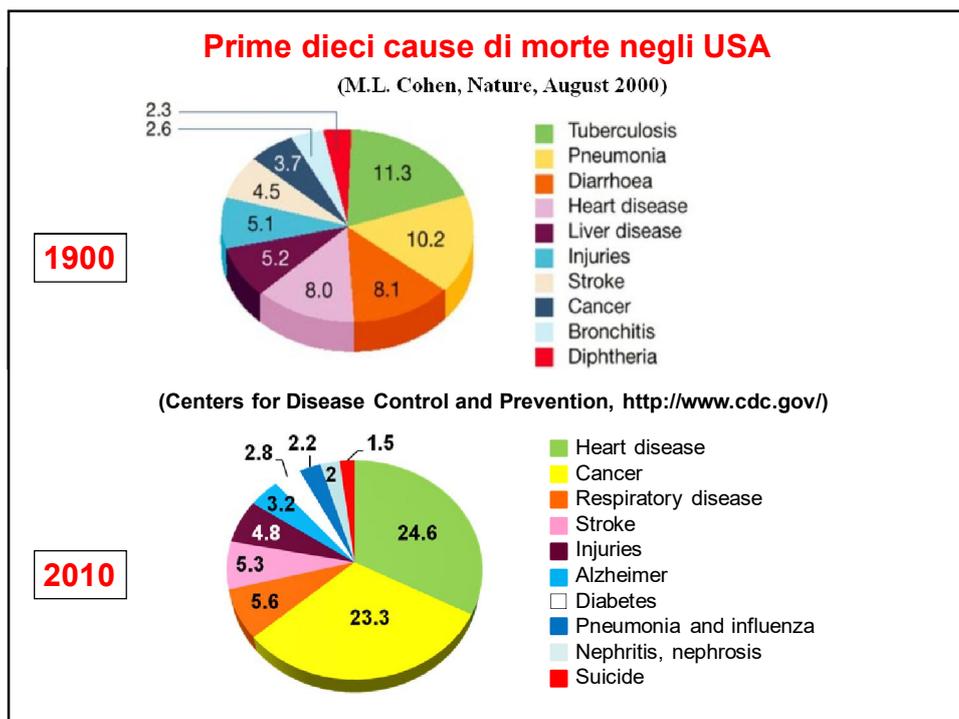
Salute e stili di vita

Mortalità per i principali gruppi di malattie, anni 1887-2007 (per 100.000 ab.)



Nel tempo le malattie infettive e dell'apparato respiratorio diminuiscono, grazie alle migliori condizioni di vita e alla scoperta di vaccini, sulfamidici, antibiotici.

Aumenta invece la mortalità per tumori e malattie del sistema circolatorio, queste sono oggi la prima causa di morte per gli italiani.



CHEMIOTERAPIA: DEFINIZIONI

Tossicità Selettiva

Proprietà del farmaco di agire selettivamente su strutture e funzioni tipiche della cellula batterica o tumorale

Spettro d'azione

Il complesso di specie batteriche contro le quali un antibatterico è attivo

CHEMIOTERAPIA: DEFINIZIONI

Battericidi

Antibatterici che determinano la morte dei batteri.

Esempi di farmaci battericidi: penicilline, cefalosporine, aminoglicosidi

Batteriostatici

Antibatterici che determinano l'arresto della moltiplicazione cellulare. Esempi di farmaci batteriostatici: tetracicline, cloramfenicolo

Tabella 51-3. Farmaci antibatterici battericidi e batteriostatici

Farmaci battericidi	Farmaci batteriostatici
Aminoglicosidi	Clindamicina
Antibiotici beta-lattamici	Cloramfenicolo
Bacitracina	Etambutolo
Chinoloni	Macrolidi
Daptomicina	Nitrofurantoina
Isoniazide	Novobiocina
Ketolidi	Ossazolidinoni
Metronidazolo	Sulfonamidi
Pirazinamide	Tetracicline
Polimixine	Tigeciclina
Rifampicina	Trimetoprim
Vancomicina	



CHEMIOTERAPIA: DEFINIZIONI

Farmaco di prima scelta

Si intende l'antibatterico più indicato, per il suo profilo beneficio/rischio, per una determinata patologia infettiva. Non sempre può essere utilizzato (condizioni particolari del paziente, insorgenza di resistenza, ecc.) e si utilizzano i farmaci alternativi (seconda o terza scelta).

CHEMIOTERAPIA: DEFINIZIONI

Concentrazione Minima Inibitoria (MIC)

La concentrazione (es. mcg/ml) di un antibatterico capace di inibire, in vitro, lo sviluppo batterico.

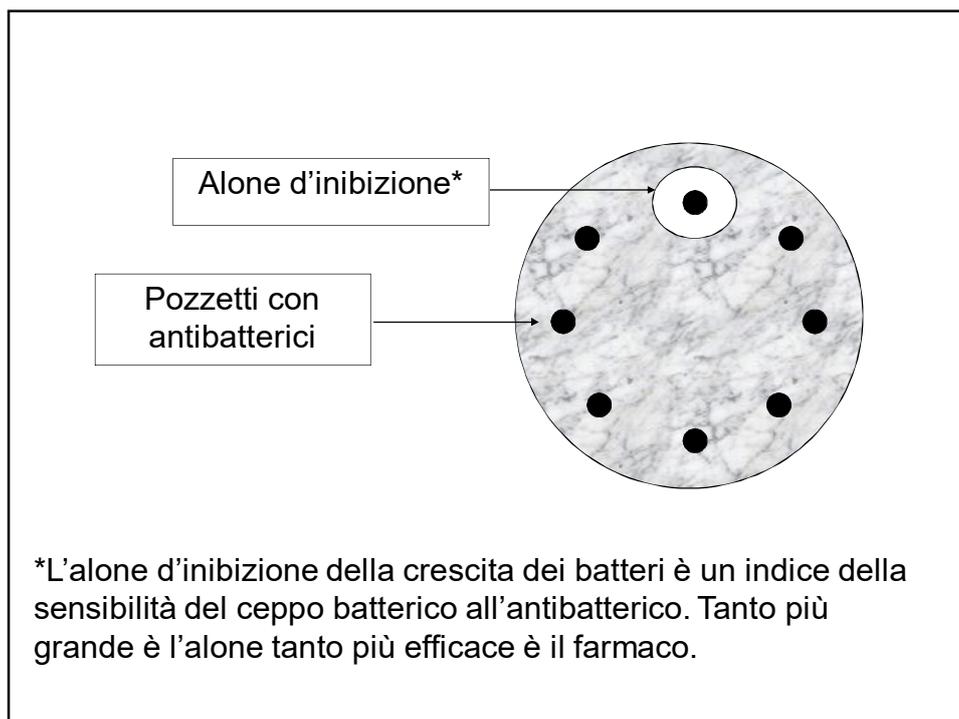
MIC₅₀ = inibire in coltura il 50% dei batteri;

MIC₉₀ = inibire in coltura il 90% dei batteri.

La MIC di un antibatterico serve per saggiare la sensibilità di un ceppo batterico a quel determinato antibatterico.

Antibiogramma

Metodica microbiologica per saggiare contemporaneamente la sensibilità di un ceppo batterico a più antibatterici



RESISTENZA BATTERICA

Con il termine di resistenza batterica si indica l'insensibilità di un ceppo batterico ad un determinato antibiotico. La resistenza può essere:

Primaria

Quando una specie batterica è da sempre insensibile ad un determinato antibiotico, nel senso quindi che non rientra nello spettro d'azione di quel antibiotico. Ad esempio lo *Pseudomonas aeruginosa* è insensibile all'azione dell'ampicillina.

RESISTENZA BATTERICA

Acquisita

Quando compaiono ceppi batterici (a seguito di variazioni genetiche) che, pur appartenendo a specie sensibili, non vengono distrutti o bloccati dall'azione di un antibiotico.

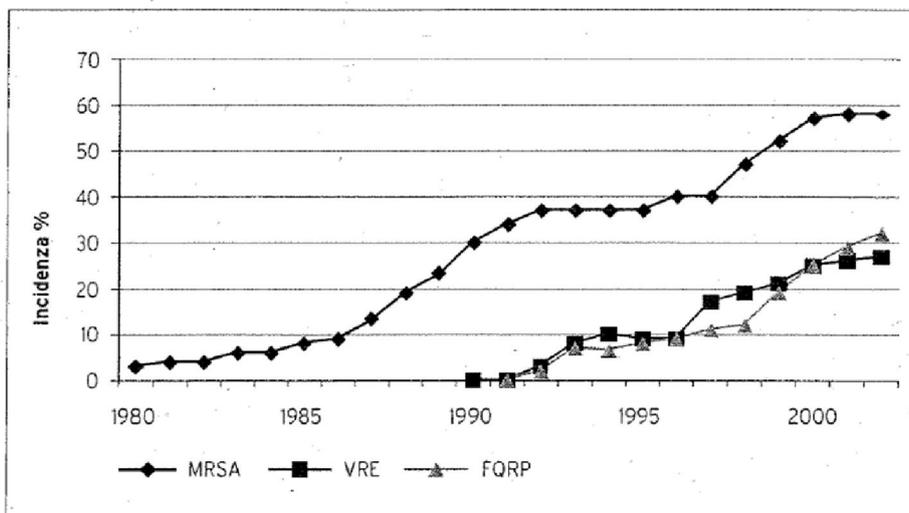
Ad esempio comparsa di ceppi batterici di *Neisseria gonorrhoeae* resistenti alla penicillina G in quanto producono degli enzimi (β -lattamasi) in grado di inattivare il farmaco

Gli antibatterici non sono causa di resistenza batterica ma hanno un ruolo come fattori di selezione, nel senso che favoriscono la diffusione dei batteri ad essi resistenti

PRINCIPALI MECCANISMI DI RESISTENZA

- **Produzione di enzimi** che degradano il farmaco (es. β -lattamasi che degradano le penicilline)
- **Alterato trasporto intracellulare** (es. nei confronti di aminoglicosidi, tetracicline)
- **Alterazione della struttura batterica** (es. nei confronti di eritromicina, rifamicine)
- **Bypass del blocco metabolico** (es. nei confronti dei sulfamidici)

Incremento di resistenza degli antibiotici⁷ (da Dialogo sui Farmaci 2010; 3: 100-6)



MRSA: *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente; **VRE:** *Enterococco* vancomicina-resistente; **FQRP:** *Pseudomonas aeruginosa* fluorochinolone-resistente

- ✓ circa 33.000 persone muoiono ogni anno come conseguenza diretta di un'infezione dovuta a batteri resistenti agli antibiotici (1/3 dei casi si verificano in Italia)
- ✓ il peso di queste infezioni è paragonabile a quello di influenza, tubercolosi e HIV-AIDS messi insieme
- ✓ il 75% del carico di malattia è dovuto a infezioni associate all'assistenza sanitaria
- ✓ il 39% del carico è causato da infezioni batteriche resistenti a antibiotici di ultima generazione come carbapenemi e colistina.

The Lancet Infectious Diseases 2018



Giornata europea degli antibiotici

18 novembre 2018

Fact checking

Materiali predisposti dal Gruppo Tecnico di Coordinamento AMR

FACT CHECKING 2018 – GIORNATA EUROPEA DEGLI ANTIBIOTICI, 18 novembre

1. <i>Gli antibiotici sono efficaci contro i virus</i>	VERO	FALSO X
Gli antibiotici non hanno alcun effetto sulle infezioni causate da virus per i quali sono stati sviluppati farmaci diversi, detti antivirali		

2. <i>Gli antibiotici sono efficaci contro il raffreddore e l'influenza</i>	VERO	FALSO X
Il raffreddore e l'influenza sono infezioni causate da virus, contro i quali gli antibiotici non hanno alcun effetto		
3. <i>L'uso inappropriato degli antibiotici li fa diventare inefficaci</i>	VERO ✓	FALSO
L'uso inappropriato degli antibiotici fa sì che i batteri diventino resistenti agli antibiotici verso i quali un tempo erano sensibili, riducendo le possibilità terapeutiche e di cura		
4. <i>Quando il medico ci prescrive una terapia antibiotica, seguire esattamente le sue indicazioni fa sì che la terapia sia efficace e riduce al minimo il rischio di sviluppare batteri resistenti.</i>	VERO ✓	FALSO
L'assunzione scorretta degli antibiotici, per durata, dosaggio o modalità, permette ai batteri di sviluppare meccanismi di resistenza alla terapia		
5. <i>Quando si assume una terapia antibiotica, al miglioramento dei sintomi è possibile sospendere l'antibiotico</i>	VERO	FALSO X
Gli antibiotici vanno assunti secondo le modalità prescritte dal medico, completando la terapia prescritta anche se ci si sente meglio. Il mancato uso appropriato degli antibiotici è alla base dello sviluppo dell'antibiotico-resistenza		
6. <i>In caso di terapia antibiotica, se i sintomi clinici non scompaiono dopo pochi giorni è opportuno aumentare la dose dell'antibiotico</i>	VERO	FALSO X
Qualora si abbia la sensazione che la terapia sia inefficace, è necessario chiedere al proprio medico. Sarà lui a valutare la necessità di eventuali modifiche alla prescrizione		

7. In caso di terapia antibiotica, se i sintomi clinici non scompaiono al termine del periodo indicato dal medico sulla prescrizione, è possibile continuare ad assumere l'antibiotico senza necessità di tornare dal medico	VERO	FALSO X
Qualora si abbia la sensazione che la terapia non sia stata sufficiente, chiedere consiglio al proprio medico. Sarà lui a valutare la necessità di eventuali modifiche alla prescrizione		
8. Durante una cura antibiotica, se dimentichiamo di assumere una dose possiamo recuperarla raddoppiando la dose successiva	VERO	FALSO X
Raddoppiare la dose potrebbe portare a un sovradosaggio, col rischio di effetti collaterali anche seri. Qualora si abbiano dei dubbi sull'assunzione dell'antibiotico, chiedere consiglio al proprio medico. L'assunzione errata degli antibiotici è alla base del fenomeno dell'antibiotico-resistenza		
9. Durante una cura antibiotica è importante rispettare le indicazioni del medico perché la concentrazione di antibiotico nel sangue si deve mantenere costante per poter uccidere i batteri causa della malattia e permettere la guarigione	VERO √	FALSO
Il mancato rispetto delle modalità, tempistiche e dosaggi di assunzione degli antibiotici è responsabile dello sviluppo di meccanismi di resistenza da parte dei batteri, tali da rendere gli antibiotici inefficaci		
10. Se non si seguono correttamente le istruzioni del medico nell'assunzione di una terapia antibiotica, ad esempio abbreviando la durata della terapia, assumendo una dose inferiore a quella indicata, o non osservando il corretto intervallo di tempo prescritto, i batteri possono diventare resistenti (non sensibili) all'antibiotico utilizzato	VERO √	FALSO
Gli antibiotici vanno assunti secondo le modalità prescritte dal medico, completando sempre la terapia. Il mancato uso appropriato degli antibiotici è alla base dello sviluppo dell'antibiotico-resistenza		
11. I batteri resistenti possono trasmettersi e causare infezioni anche in altre persone che non hanno fatto uso di antibiotici	VERO √	FALSO

POSSIBILI CAUSE DI FALLIMENTO DI UNA TERAPIA ANTIBATTERICA

- Diagnosi errata
 - Batterio resistente
 - Scelta erranea del farmaco (ad es. farmaco che non raggiunge la sede dell'infezione in concentrazioni adeguate)
 - Fattori inerenti il paziente (es. presenza di ascessi, corpo estraneo, immunodepressione, ostruzione)
 - Modalità d'impiego del farmaco errate (dosi, tempi, via di somministrazione, durata terapia)
 - Non compliance* da parte del paziente
 - Superinfezione
- Compliance* = adesione del paziente alla terapia

UNA TERAPIA ANTIBATTERICA VA INSTAURATA IN BASE A:

- Tipo di batteri responsabili dell'infezione (epidemiologia, test microbiologici)
- Sede dell'infezione
- Gravità dell'infezione

LA SCELTA DELL'ANTIBATTERICO SI BASA SU:

- Efficacia del farmaco (spettro d'azione) anche in relazione a possibile resistenza
- Caratteristiche farmacocinetiche
- Profilo tossicologico
- Caratteristiche del paziente
- Costo

PRINCIPALI MECCANISMI D'AZIONE DEI FARMACI ANTIINFETTIVI

- **Inibizione della sintesi della parete batterica**
 - Antibiotici beta-lattamici (penicilline, cefalosporine, carbapenemi, monobattami)
 - Vancomicina, teicoplanina, daptomicina
- **Alterazione della membrana cellulare**
 - Antifungini azolici (fluconazolo, itraconazolo, voriconazolo, posaconazolo)
 - Amfotericina B, flucitosina (antifungini)

PRINCIPALI MECCANISMI D'AZIONE DEI FARMACI ANTIINFETTIVI

- **Inibizione della sintesi proteica**
 - Macrolidi
 - Tetracicline
 - Cloramfenicolo
 - Clindamicina, lincomicina
 - Aminoglicosidi
- **Azione a livello del DNA**
 - Nitrofurantoina
 - Metronidazolo
 - Acyclovir, ganciclovir, foscarnet (antivirali)
 - Chinoloni

PRINCIPALI MECCANISMI D'AZIONE DEI FARMACI ANTIINFETTIVI

➤ Blocco di tappe metaboliche essenziali per il batterio

- Sulfamidici
- Trimetoprim

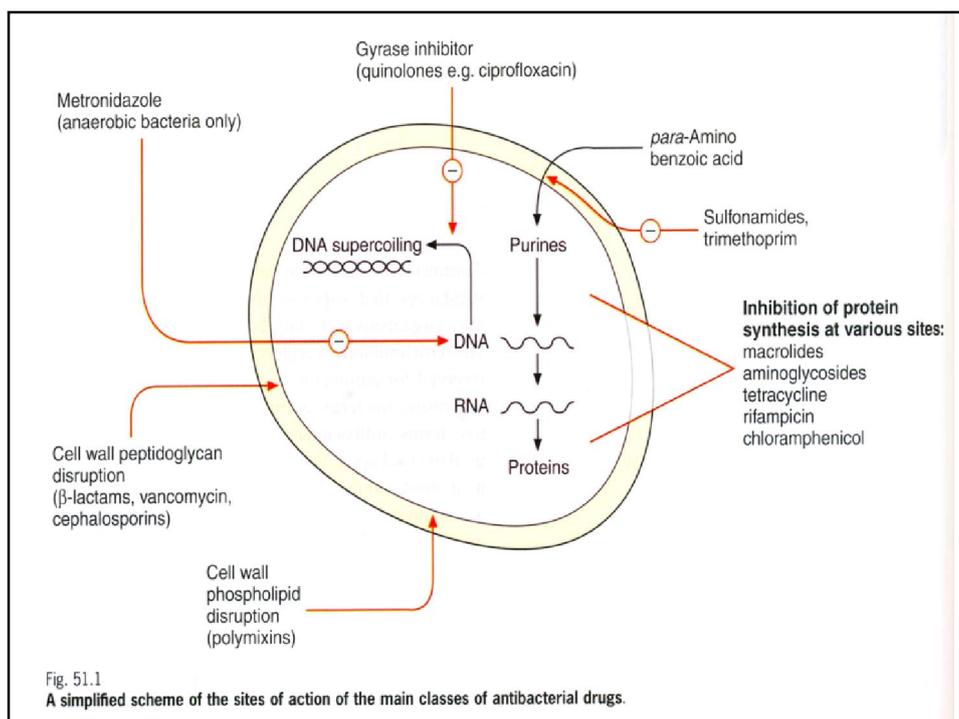


Tabella 45.1

CLASSIFICAZIONE DEI FARMACI ANTIBATTERICI	
1. Betalattamine <i>a. Penicilline</i> Naturali (Penicillina G, Penicillina V) Resistenti alle beta-lattamasi (Flucloxacillina, Oxacillina) Aminopenicilline (Bacampicillina, Ampicillina, Amoxicillina) Ureidopenicilline (Piperacillina) <i>b. Cefalosporine</i> Di prima generazione (Cefalexina, Cefalotina, Cefatrizina, Cefazolina) Di seconda generazione (Cefaclor, Cefamandolo, Cefonicid, Cefoxitina, Cefprozil, Cefuroxima) Di terza generazione (Cefixima, Cefotaxima, Ceftazidima, Ceftrizoxima, Ceftriaxone) Di quarta generazione (Cefepime) <i>c. Carbapenemici</i> (Doripenem, Ertapenem, Imipenem, Meropenem) <i>d. Monobattamici</i> (Aztreonam)	6. Macrolidi e chetolidi <i>a. A 14 atomi</i> (Clarithromicina, Eritromicina, Fluritromicina, Roxitromicina) <i>b. A 15 atomi</i> (Azitromicina) <i>c. A 16 atomi</i> (Josamicina, Miocamicina, Spiramicina) <i>d. Chetolidi</i> (Telitromicina)
2. Glicopeptidi (Vancomicina, Teicoplanina)	7. Lincosamidi (Clindamicina, Lincomicina)
3. Lipopeptidi (Daptomicina)	8. Tetracicline e glicilglicine <i>a. Naturali</i> (Clortetraciclina, Tetraciclina) <i>b. Semi-sintetiche</i> (Doxiciclina, Limeciclina, Metaciclina, Minociclina) <i>c. Glicilglicine</i> (Tigeciclina)
4. Polimixine (Colistina)	9. Chinoloni e fluorchinoloni <i>a. Di prima generazione</i> (Acido nalidixico, Acido pipemidico) <i>b. Di seconda generazione</i> (Ciprofloxacina, Lomefloxacina, Norfloxacina, Ofloxacina) <i>c. Di terza generazione</i> (Levofloxacina, Pefloxacina) <i>d. Di quarta generazione</i> (Moxifloxacina)
5. Aminoglicosidi <i>a. Naturali</i> (Gentamicina, Kanamicina, Neomicina, Paromomicina, Streptomycin, Tobramicina) <i>b. Semi-sintetici</i> (Amikacina, Netilmicina)	10. Altri antibatterici (Cloramfenicolo e Tiamfenicolo, Cotrimossazolo, Linezolid, Metronidazolo, Streptogramine)
	11. Antimicobatterici <i>a. Farmaci di prima scelta</i> (Etambutolo, Isoniazide, Pirazinamide, Rifampicina) <i>b. Farmaci di seconda scelta</i> (Cicloserina, Etionamide, Fluorquinoloni, Rifabutina, Streptomycin)

Tabella 3.2.11a. Antibiotici, consumo (DDD/1000 ab die) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2013-2017

Sottogruppi e sostanze	2013	2014	2015	2016	2017	Δ %17-16
Associazioni di penicilline (compresi gli inibitori delle beta lattamasi)	9,8	9,7	9,5	9,3	9,3	0,3
Chinoloni	3,7	3,5	3,5	3,2	3,1	-3,0
Cefalosporine im/ev III-IV gen	0,7	0,6	0,6	0,6	0,6	-1,0
Macrolidi e lincosamidi	4,4	4,3	4,1	3,9	3,7	-4,0
Cefalosporine orali	1,7	1,6	1,6	1,6	1,6	-0,5
Antibiotici vs germi resistenti	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	35,2
Glicopeptidi	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	-1,5
Penicilline ad ampio spettro e penicilline sensibili alle beta lattamasi	2,6	2,3	2,2	2,1	1,9	-6,7
Carbapenemici	0,1	0,1	0,1	0,0	0,0	6,8
Altro	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,7
Aminoglicosidi	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	-4,9
Cefalosporine im/ev I gen	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	6,5
Tetracicline	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	-0,4
Cefalosporine im/ev II gen	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1	-7,2
Sulfonamidi e trimetopim	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	4,1
Monobattami	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	-20,9
Antibiotici	24,0	23,3	22,7	21,7	21,4	-1,6
amoxicillina/acido clavulanico	9,6	9,5	9,4	9,2	9,2	0,4
ceftriaxone	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	-3,1
ciprofloxacina	1,2	1,2	1,2	1,2	1,1	-3,9
levofloxacina	1,9	1,9	1,9	1,8	1,7	-1,7
cefixima	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	-0,6
claritromicina	2,8	2,7	2,6	2,4	2,3	-5,6
azitromicina	1,4	1,4	1,4	1,3	1,3	-0,2
teicoplanina	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	-1,1
tigeciclina	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	14,8
piperacillina/tazobactam	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	4,9

ANTIBATTERICI β -LATTAMICI

Con questa denominazione si raggruppano le seguenti classi di antibatterici:

- **Penicilline** (scoperta da Fleming nel 1928 e sviluppata da Florey e Chan 10 anni dopo)
- **Cefalosporine**
- **Carbapenemi**
- **Monobattami**

Caratteristiche comuni dei beta-lattamici

- Struttura chimica con presenza anello beta-lattamico
- Meccanismo d'azione (inibizione sintesi parete cellulare)
- Attività battericida
- Allergia crociata

Meccanismi di resistenza ai beta-lattamici

- Produzione di enzimi (*beta-lattamasi*) che inattivano il farmaco
- Modificazioni delle proteine batteriche che legano il farmaco

SUDDIVISIONE, IN BASE ALLO SPETTRO D'AZIONE, DELLE PRINCIPALI PENICILLINE

Gruppo I: Penicillina G (spettro d'azione ristretto cocchi G+, via parenterale)

Benzilpenicillina potassica (generico)

Benzilpenicillina benzatinica (generico)

Inattivata dalle beta-lattamasi batteriche è ancora efficace per infezioni sostenute da streptococchi (inclusi pneumococchi), gonococchi e meningococchi, tuttavia emergono sempre di più ceppi resistenti. Da tempo non è più farmaco di scelta per la meningite pneumococcica. La penicillina ritardo (benzatinica) è una formulazione deposito a lento assorbimento particolarmente utile nella terapia della sifilide (*Treponema pallidum*), si utilizza anche per la profilassi della febbre reumatica; va somministrate esclusivamente per via i.m.

SUDDIVISIONE, IN BASE ALLO SPETTRO D'AZIONE, DELLE PRINCIPALI PENICILLINE

Gruppo II: Penicilline ad attività antistafilococcica (resistenti alle beta-lattamasi stafilococciche)

Oxacillina (Penstapho[®], im - ev)

Flucloxacillina (Flucef[®], Pantaflux[®], ecc., os - im - ev)

L'unica indicazione per il loro uso sono le infezioni causate da stafilococchi resistenti alla penicillina G.

SUDDIVISIONE, IN BASE ALLO SPETTRO D'AZIONE, DELLE PRINCIPALI PENICILLINE

Gruppo III: Aminopenicilline (spettro d'azione ampio cocchi G+ e G-)

Ampicillina (generico, Amplital[®], os - im - ev)

Amoxicillina (generico, Velamox[®], Zimox[®], ecc., os - iniettabile)

Bacampicillina (generico, Bacasint[®], ecc., os)

Sono inattivate dalle beta-lattamasi. Molti stafilococchi, ceppi di *E. coli* e ceppi di *H. influenzae* sono pertanto resistenti. Non dovrebbero essere utilizzate nei pazienti ospedalizzati senza aver effettuato dei test di sensibilità.

Poiché sono sensibili alle β -lattamasi si trovano anche in associazione con gli **inibitori delle β -lattamasi**:

Ampicillina+**Sulbactam** (generico, Unasyn[®], Loricin[®], Bethacil[®])

Amoxicillina+**Ac. clavulanico** (generico, Augmentin[®], ecc.)

Table 1. Adjusted odds ratio for acute liver disorder and current use of antibiotic.

Antibiotics	Adjusted odds ratio (95% CI)
Amoxicillin/clavulanic acid	94.8 (27.8 – 323)
Flucloxacillin	15.3 (2.9 – 80.7)
Tetracyclines	6.2 (2.4 – 15.8)
Clarithromycin	6.1 (0.8 – 45.9)
Erythromycin	5.3 (1.4 – 45.9)
Trimethoprim	2.9 (0.6 – 14.1)
Amoxicillin	1.7 (0.6 – 4.8)

Adapted from De Abajo et al. [35].

Expert Opin. Drug Saf. (2009)

SUDDIVISIONE, IN BASE ALLO SPETTRO D'AZIONE, DELLE PRINCIPALI PENICILLINE

Gruppo IV: Ureidopenicilline (ampio spettro espanso verso *P. aeruginosa*, via parenterale)

Mezlocillina (Baypen®)

Piperacillina (generico, Farecillin®, ecc.)

In associazione con **inibitori beta-lattamasi**

Piperacillina + **tazobactam** (generico, Tazocin®, ecc., iniettabile)

PRINCIPALI REAZIONI AVVERSE ALLE PENICILLINE

Reazioni allergiche in ordine decrescente di frequenza (incidenza complessiva tra 1 e 10%):

- Eruzioni maculopapulari
- Orticaria
- Febbre
- Broncospasmo
- Dermatiti
- Angioedema
- Vasculiti
- Sindrome di Lyell e Stevens-Johnson
- Shock anafilattico (circa 0,004-0,04%)

PRINCIPALI REAZIONI AVVERSE ALLE PENICILLINE

Altre reazioni avverse

- Diarrea (2-5%)
- Disturbi elettrolitici
- Convulsioni (rara)
- Neutropenia (1-4%)
- Aumento enzimi epatici
- Insufficienza epatica acuta
- Nefriti interstiziali (1-2%) soprattutto con la meticillina che non viene più usata per questo

CLASSIFICAZIONE DELLE PRINCIPALI CEFALOSPORINE

Prima generazione

Attive contro molti cocci gram-positivi (non enterococchi o *S. aureus* meticillino-resistente), *E. coli*, *Klebsiella pneumonia*, *Proteus mirabilis*. Sono inattivate dalle beta-lattamasi. Sono state rimpiazzate dalle cefalosporine più recenti. La cefazolina è utile nella profilassi antibiotica pre-operatoria (chirurgia pulita o pulita-contaminata).

Principio attivo (in grassetto i più utilizzati)	Via somm.	Emivita (h)	Intervallo somm. (h)
Cefalotina (<i>generico</i>)	ev, im	0,6	4-6
Cefazolina (<i>generico, Cefamezin[®], ecc.</i>)	ev, im	1,8	6-8
Cefatrizina (<i>Trizina[®]</i>)	os	1,5	6-8
Cefalexina (<i>Keforal[®], Ceporex[®]</i>)	os	0,9	6

CLASSIFICAZIONE DELLE PRINCIPALI CEFALOSPORINE

Seconda generazione

Allargamento dello spettro ad alcuni batteri gram-negativi (es. *H. influenzae*, *Neisseria*, *Citrobacter diversus*) più attive verso enterobatteriacee. Maggiore resistenza alle beta-lattamasi. Cefuroxima utile nelle infezioni respiratorie (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*). Cefuroxima e cefamandolo utilizzate nella profilassi chirurgia ortopedica.

Principio attivo (in grassetto i più utilizzati)	Via somm.	Emivita (h)	Intervallo somm. (h)
Cefamandolo (generico, <i>Cefam</i> [®])	ev, im	0,8	4-6
Cefoxitina (<i>Mefoxin</i> [®] , ecc.)	ev, im	0,8	6
Cefmetazolo (<i>Metafar</i> [®])	im	1,5	6-8-12
Cefuroxima (generico, <i>Curoxim</i> [®] , <i>Oraxim</i> [®] , ecc.)	ev, im, os	1,3	8-12
Cefonicid (generico, <i>Cefodie</i> [®] , ecc.)	ev, im	4,4	24
Cefaclor (generico, <i>Panacef</i> [®] , ecc.)	os	0,7	8
Cefprozil (<i>Cronocef</i> [®] , <i>Rozicef</i> [®])	os	1-2	12-24

CLASSIFICAZIONE DELLE PRINCIPALI CEFALOSPORINE

Terza generazione

Più attive delle cefalosporine di seconda contro gli enterobacilli gram negativi compresi quelli di origine nosocomiale. Possiedono anche una moderata attività contro gli anaerobi (a parte la ceftazidima). La ceftazidima ha scarsa attività contro i gram-positivi

Principio attivo (in grassetto i più utilizzati)	Via somm.	Emivita (h)	Intervallo somm. (h)
Cefotaxima (generico, <i>Zariviz</i> [®] , ecc.)	ev, im	1	6-12
Cefoperazone (<i>Dardum</i> [®])	im	2,1	12
Ceftizoxima (<i>Eposerin</i> [®])	ev, im	2	12
Ceftriaxone (generico, <i>Rocefin</i> [®] , ecc.)	ev, im	8	24
Ceftazidima (generico, <i>Glazidim</i> [®] , ecc.)	ev, im	1,8	8-12
Cefodizime (<i>Diezime</i> [®] , ecc.)	ev, im	2,5-4	12-24
Cefixima (generico, <i>Cefixoral</i> [®] , ecc.)	os	3-4	12
Cefpodoxima (<i>Cefodox</i> [®] , ecc.)	os		12
Cefditoren (<i>Glasion</i> [®] , <i>Redeguan</i> [®])	os		12
Ceftibuten (<i>Cedax</i> [®] , <i>Isocef</i> [®])	os	2,5	12-24

CLASSIFICAZIONE DELLE PRINCIPALI CEFALOSPORINE

Quarta generazione

Spettro simile a quello della terza con buona attività sullo *Pseudomonas*, enterobacteriacee, *S. aureus*, *S. Pneumoniae*.
Utilizzato nelle infezioni nosocomiali

Principio attivo (in grassetto i più utilizzati)	Via somm.	Emivita (h)	Intervallo somm. (h)
Cefepime (Cepim[®], ecc.)	ev, im	2,4	12

PRINCIPALI REAZIONI AVVERSE ALLE CEFALOSPORINE

Reazioni allergiche

Stesso tipo di reazioni delle penicilline.

Non è raccomandabile somministrare una cefalosporina ad un paziente che ha avuto una grave reazione allergica da penicillina per il fenomeno dell'allergia crociata.

Gli studi immunologici dimostrano una frequenza di allergia crociata del 20%, gli studi clinici indicano invece una frequenza più bassa (circa 1%).

PRINCIPALI REAZIONI AVVERSE ALLE CEFALOSPORINE

Altre reazioni avverse

- Diarrea
- Ipoprotrombinemia (con possibili emorragie)
- Trombocitosi (2-5%)
- Neutropenia (< 1%)
- Alterazioni test epatici (1-7%)
- Nefriti interstiziali (rara)
- Flebiti

MACROLIDI E KETOLIDI

- Antibatterici ad ampio spettro, attivi sia contro i batteri G-positivi che i G-negativi, con particolare attività nei confronti di micoplasmi e Legionella. Eritromicina con minore attività rispetto agli altri farmaci del gruppo
- Inibiscono la sintesi proteica. Generalmente somministrate per via orale anche se ci sono preparazioni parenterali.
- Sono di prima scelta nelle:
 - Polmoniti da micoplasma o Legionella;
 - Infezioni da clamidia
 - Difterite
 - Pertosse
- Sono di seconda scelta in molte infezioni dove le penicilline sono di prima scelta.

MACROLIDI

ERITROMICINA (generico, *Eritrocina*[®])

CLARITROMICINA (generico, *Klacid*[®], *Macladin*[®], ecc.)

AZITROMICINA (generico, *Azitrocina*[®], *Zitromax*[®], ecc.)

MIOCAMICINA (*Macroral*[®], *Miocamen*[®], *Miokacin*[®])

JOSAMICINA , SPIRAMICINA, ROXITROMICINA,
FLURITROMICINA

KETOLIDI

TELITROMICINA (*Ketek*[®], os) spettro d'azione simile ai macrolidi ma esteso a comprendere anche ceppi macrolidi-resistenti. Il profilo di tossicità è simile ai macrolidi con qualche problema emergente a livello visivo ed epatico.

MACROLIDI – REAZIONI AVVERSE

- I Macrolidi sono tra gli antibatterici più sicuri, il problema più frequente è rappresentato dalle reazioni gastrointestinali (più frequenti con l'eritromicina rispetto ad azitromicina e claritromicina).
- Reazioni gastrointestinali
 - Nausea
 - Vomito
 - Dolore addominale
 - Diarrea

MACROLIDI – REAZIONI AVVERSE

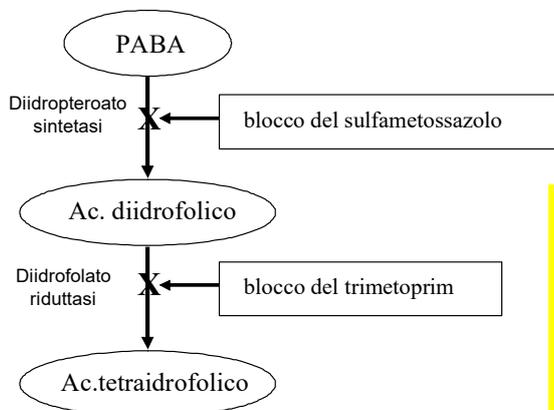
- Reazioni allergiche
 - Febbre
 - Eosinofilia
 - Eruzioni cutanee
- Altre Reazioni Rare
 - Reazioni epatiche
 - Aritmie (con uso e.v.)
 - Perdita transitoria dell'udito (con alte dosi)
 - Alterazioni del gusto e dell'olfatto (claritromicina)
- Per evitare tromboflebiti da eritromicina quando somministrata per e.v. è bene diluire la dose in almeno 250 ml ed evitare infusioni rapide (infondere in 45-60 minuti).

INTERAZIONI CON I MACROLIDI

- I macrolidi, essendo degli inibitori enzimatici, interferiscono con il metabolismo di molti farmaci (sotto sono riportati alcuni esempi) con grave rischio di tossicità.
 - Verapamil
 - Warfarin
 - Terfenadina
 - Carbamazepina
 - Metilprednisolone
 - Ciclosporina
 - Simvastatina
 - Quetiapina
 - Fluconazolo
 - Taladafil
 - Cotrimoxazolo
 - Ecc. ecc.

COTRIMOSSAZOLO: trimetoprim + sulfametossazolo (Bactrim[®], os ev)

- Il meccanismo d'azione di questa associazione di antibatterici è rappresentato dal blocco sequenziale della sintesi batterica di acido folico indispensabile per la sintesi del DNA:



Usi terapeutici principali:
infezioni urinarie,
respiratorie, genitali,
gastrointestinali, biliari,
brucellosi, polmonite da
P. carinii

PRINCIPALI REAZIONI AVVERSE DA COTRIMOSSAZOLO

- Reazioni più frequenti:
 - Reazioni dermatologiche
 - Nausea, vomito, diarrea
 - Glossiti e stomatiti
 - Cefalea, anoressia
- Reazioni rare:
 - Sindrome di Lyell e sindrome di Stevens-Johnson
 - Reazioni ematologiche (anemia emolitica)
 - Insufficienza renale (in preesistente patologia renale)
 - Colite pseudomembranosa
 - Depressioni. allucinazioni

INTERAZIONI CON IL COTRIMOSSAZOLO

- La concomitante somministrazione del cotrimossazolo con diversi farmaci può aumentare la loro tossicità. Ad esempio:
 - Fenitoina (aumento livelli ematici)
 - Warfarin (spiazzamento dal legame con le proteine)
 - Metotrexate (diminuita eliminazione renale)
 - Rifabutina (aumento livelli ematici)
 - Antidepressivi triciclici (tossicità cardiovascolare)
 - Macrolidi e Ketolidi (tossicità cardiovascolare)
 - Ecc. ecc.

CHINOLONI (FLUOROCHINOLONI)

- Antibatterici ad ampio spettro, particolarmente attivi verso bacilli aerobi G- e cocchi G-. Rispetto ai chinoloni i fluorochinoloni sono anche attivi verso lo *Pseudomonas* e stafilococchi. Inibiscono la sintesi del DNA batterico. Uso generalmente per via orale ma esistono formulazioni per ev.
- ACIDO PIPEMIDICO (*Pipram*®, ecc.), CINOXACINA (*Cinobac*®)
- FLUOROCHINOLONI
 - Norfloxacin (generico, *Utinor*®, ecc.)
 - Ciprofloxacina (generico, *Ciproxin*®, ecc.)
 - Ofloxacina (*Oflocin*®)
 - Levofloxacina (*Levoxacin*®, *Prixar*®, *Tavanic*®)
 - Moxifloxacina (*Actira*®, *Avalox*®, *Octegra*®)
 - Lomefloxacina, Pefloxacina, Rufloxacina, Prulifloxacina

Tabella 46-2. Proprietà farmacocinetiche di fluorochinoloni

Farmaco	Emivita (h)	Biodisponibilità orale (%)	Concentrazioni sieriche massime ($\mu\text{g/mL}$)	Dose orale (mg)	Via di eliminazione principale
Ciprofloxacina	3-5	70	2,4	500	Renale
Gatifloxacina	8	98	3,4	400	Renale
Gemifloxacina	8	70	1,6	320	Renale e non renale
Levofloxacina	5-7	95	5,7	500	Renale
Lomefloxacina	8	95	2,8	400	Renale
Moxifloxacina	9-10	>85	3,1	400	Non renale
Norfloxacina	3,5-5	80	1,5	400	Renale
Ofloxacina	5-7	95	2,9	400	Renale



B.G.KATZUNG
S.B.MASTERS
A.J.TREVOR
**FARMACOLOGIA
GENERALE E CLINICA**

CHINOLONI - Principali usi clinici

- Infezioni urinarie
- Prostatiti
- Infezioni addominali e gastrointestinali
- Infezioni trasmesse sessualmente (tranne sifilide)
- Infezioni respiratorie
- Infezioni ossee, articolari e tessuti molli

CHINOLONI - Principali reazioni avverse

- Reazioni più frequenti:
 - Nausea, vomito
 - Dolori addominali, anoressia
 - Lieve cefalea
 - Vertigini
 - Insonnia
- Reazioni rare:
 - Allucinazioni, delirio, convulsioni
 - Reazioni allergiche
 - Fotosensibilità
 - Artropatie (motivo per il quale sono controindicati nei bambini ed in gravidanza o allattamento)
- Non somministrare per os insieme ad antiacidi o multivitaminici contenenti alluminio, magnesio, zinco. Non mescolare insieme a furosemide, insulina, eparina nelle somministrazioni e.v.
- La somministrazione contemporanea con FANS o teofillina non è raccomandata per possibili interazioni con rischio convulsioni

Tendiniti da fluorochinoloni

Reazione	Levo flox.	Cipro flox.	Lome flox.	Moxi flox.	Nor flox.	Oflox.	Peflox.	Ruflox.
TENDINE ACHILLE: ROTTURA	24		1	1			1	
TENDINITE ACHILLEA	69	30	10	7	13	3	16	3

La tendinite da fluorochinoloni è un effetto di classe noto di cui molto si può trovare in letteratura (1-2). Questa reazione avversa è relativamente rara con un eccesso di rischio stimato in 3,2 casi per 1000 pazienti/anno (3). La tabella mostra peraltro come la più grave rottura del tendine sia molto più frequente per la levofloxacina rispetto agli altri fluorochinoloni. Questo segnale è stato già da noi commentato in passato (Bollettino Focus febbraio 2002) (1). Il Ministero della Salute ha mandato una Dear Doctor Letter al riguardo il 15 marzo 2002. Nella nota veniva indicato che le lesioni tendinee e le tendiniti sono eventi rari (1:1.000) e la rottura del tendine molto rara (1:10.000) e che i pazienti anziani e quelli che assumono contemporaneamente steroidi sono più a rischio. Questi effetti possono comparire entro 48 ore dall'inizio del trattamento.

Table III. Reporting rate of torsades de pointes induced by fluoroquinolones (2001 data)^[59,60] [reproduced from Van Bambeke and Tulkens,^[18] with permission from Adis, a Wolters Kluwer business (© Adis Data Information BV 2009). All rights reserved]

Drug	No. of US cases reported to the US FDA	No. of estimated total US prescriptions (millions)	No. of cases/10 million prescriptions (95% CI)
Moxifloxacin	0	1.4	0 (0, 26)
Ciprofloxacin	2	66	0.3 (0.0, 1.1)
Ofloxacin	2	9.5	2.1 (0.3, 7.6)
Levofloxacin	13	24	5.4 (2.9, 9.3) ^a
Gatifloxacin	8	3	27 (12, 53) ^{b,c}

a $p < 0.001$ for levofloxacin vs ciprofloxacin (Fisher's exact test).

b $p < 0.001$ for gatifloxacin vs ciprofloxacin (Fisher's exact test).

c $p = 0.001$ for gatifloxacin vs levofloxacin (Fisher's exact test).

Drug Safety 2010



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

5 Ottobre 2018
EMA/668915/2018

Antibiotici Fluorochinolonici e chinolonici: Il PRAC raccomanda restrizioni dell'uso

Nuove restrizioni a seguito di una revisione su effetti indesiderati invalidanti e potenzialmente di lunga durata

Il Comitato di Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (PRAC), ha raccomandato restrizioni dell'uso di antibiotici fluorochinoloni e chinoloni (somministrati per bocca, per iniezione o per via inalatoria) a seguito di una revisione degli effetti indesiderati potenzialmente di lunga durata e invalidanti riportati con questi medicinali. La revisione ha tenuto conto delle opinioni dei pazienti, degli operatori sanitari e degli accademici presentate durante l'audizione pubblica dell'EMA sugli antibiotici fluorochinoloni e chinoloni a giugno 2018.

Molto raramente, i pazienti trattati con antibiotici fluorochinoloni e chinoloni, hanno subito effetti indesiderati di lunga durata e invalidanti, la maggior parte dei quali interessavano principalmente muscoli, tendini, ossa e sistema nervoso.

Il PRAC ha raccomandato che i restanti antibiotici fluorochinoloni debbano:

- **non** essere usati
 - per trattare infezioni non gravi o che potrebbero migliorare senza trattamento (come infezioni alla gola);
 - per prevenire la diarrea del viaggiatore o le infezioni ricorrenti del tratto urinario inferiore (infezioni delle urine che non si estendono oltre la vescica);
 - per trattare pazienti che hanno avuto in precedenza gravi effetti collaterali con un antibiotico fluorochinolone o chinolone;
 - per il trattamento di infezioni lievi o moderatamente gravi a meno che altri medicinali antibatterici comunemente raccomandati per queste infezioni non possano essere usati;
- essere usati **con cautela** specialmente per gli anziani, per i pazienti con problemi renali, per i pazienti che hanno avuto un trapianto di organo o quelli che sono stati trattati con un corticosteroide sistemico. Questi pazienti sono a più alto rischio di danno ai tendini causati da antibiotici fluorochinoloni e chinoloni.

Profilassi chirurgica

Che cosa è: la somministrazione di un antibiotico prima dell'incisione chirurgica al fine di impedire che la contaminazione batterica, non evitabile, determini un'infezione postoperatoria del sito chirurgico (SSI) o aderisca al materiale protesico.

Che cosa non è: la somministrazione di un antibiotico nella chirurgia contaminata o sporca, oppure nel corso di interventi la cui classe è variata in seguito a sopravvenute difficoltà tecniche, eccessiva durata dell'intervento o altri imprevisti intraoperatori. In questi casi la somministrazione di antibiotici è da considerarsi terapeutica e non profilattica; segue pertanto modalità diverse.

Quali sono i fattori di rischio per le infezioni del sito chirurgico e come condizionano la scelta di adottare una profilassi antibiotica?

Tabella 3. Fattori di rischio di SSI (infezione del sito chirurgico)

<i>Generati</i>	<i>Correlati all'intervento</i>
Età (neonati e pz geriatrici)	Durata del lavaggio chirurgico
Stato nutrizionale (malnutrizione)	Antisepsi e preparazione cutanea
Malattie metaboliche (diabete mellito, obesità, insufficienza d'organo)	Ventilazione della sala operatoria e sterilizzazione dello strumentario
Disordini della coagulazione	Durata dell'intervento
Malattie neoplastiche gravi	Materiali estranei nel sito chirurgico
Stato di shock o gravi perdite di sangue	Drenaggi
Coesistenti infezioni in sedi distanti	Tecnica chirurgica
Durata degenza pre operatoria	Traumatismo tissutale
Terapia steroidea e/o immunosoppressori (Ciclosporina, Azatioprina) e citostatici	Raccolte e spazi morti non obliterati
Pazienti immunocompromessi (pz con AIDS, sottoposti a trapianto o a splenectomia)	Apertura incontrollata delle mucose respiratorie/digestive
Concomitanti ustioni estese	Scarsa emostasi
Terapia radiante	
Tabagismo (per interventi sul polmone)	

Antibiotico profilassi perioperatoria nell'adulto.
Ministero Salute-ISS. SNLG 17(www.snlg-iss.it)

Tabella 3. Classificazione degli interventi in base al grado di contaminazione batterica

Classe	Definizione
puliti	interventi nel corso dei quali non si riscontra alcun processo flogistico, in cui la continuità della mucosa respiratoria, intestinale o genito-urinaria non viene violata e in cui non si verifica alcuna violazione delle regole di asepsi in sala operatoria
puliti-contaminati	interventi nei quali la continuità della mucosa respiratoria, intestinale o genito-urinaria viene violata, ma senza perdite di materiale verso l'esterno
contaminati	interventi in cui sono presenti segni di flogosi acuta (senza pus), o dove vi sia una visibile contaminazione della ferita, come per esempio perdite copiose di materiale da un viscere cavo durante l'intervento o ferite composte/aperte (verificatesi meno di 4 ore prima dell'intervento)
sporchi	interventi effettuati in presenza di pus o su un viscere cavo precedentemente perforato o su ferite composte/aperte (verificatesi oltre 4 ore dall'intervento)

Antibiotico profilassi perioperatoria nell'adulto.
Ministero Salute-ISS. SNLG 17(www.snlg-iss.it)

Tabella 4. Classificazione dell'American Society of Anesthesiologists

Punteggio ASA	Condizione fisica
1	paziente sano
2	paziente con lieve malattia sistemica
3	paziente con grave malattia sistemica che ne limita le attività, ma non è invalidante
4	paziente con malattia sistemica invalidante che causa continua minaccia di morte
5	paziente moribondo con attesa di vita inferiore alle 24 ore con o senza l'intervento

**INFECTION RISK INDEX
(National Nosocomial Infection Surveillance)**

Fattori considerati	Somma di:
Intervento contaminato o sporco	1 punto
Punteggio ASA superiore a 2	1 punto
Intervento con durata superiore al 75° percentile della distribuzione della durata di intervento in quella specifica categoria	1 punto

Antibiotico profilassi perioperatoria nell'adulto.
Ministero Salute-ISS. SNLG 17(www.snlg-iss.it)

Tabella 5. Probabilità di infezione della ferita per classe di intervento e indice di rischio

Classe di intervento	Indice di rischio			
	0	1	2	3
pulito	1,0%	2,3%	5,4%	-
pulito-contaminato	2,1%	4,0%	9,5%	-
contaminato	-	3,4%	6,8%	13,2%
sporco	-	3,1%	8,1%	12,8%

Antibiotico profilassi perioperatoria nell'adulto.
Ministero Salute-ISS. SNLG 17(www.snlg-iss.it)

Tabella 7 Fattori che condizionano la scelta dell'antibiotico a scopo profilattico

- i batteri responsabili delle infezioni del sito chirurgico
- la sede dell'intervento
- le caratteristiche farmacocinetiche dell'antibiotico
- la presenza di eventuali allergie ad antibiotici
- la tossicità intrinseca del farmaco e le sue possibili interazioni
- l'efficacia dimostrata in studi clinici controllati randomizzati
- gli effetti sull'ecosistema
- il costo

Antibiotico profilassi perioperatoria nell'adulto.
Ministero Salute-ISS. SNLG 17(www.snlg-iss.it)

Raccomadazioni

I/A

La profilassi antibiotica deve essere limitata al periodo perioperatorio e la somministrazione deve avvenire immediatamente prima dell'inizio dell'intervento.

Non esistono prove a supporto di una maggiore efficacia della profilassi prolungata; nella maggioranza dei casi è sufficiente la somministrazione di un'unica dose di antibiotico (quella, appunto, somministrata entro 30-60 minuti dall'incisione della cute).

La scelta di continuare la profilassi oltre le prime 24 ore del postoperatorio non è giustificata.

✓

L'estensione della profilassi alle prime 24 ore del postoperatorio può essere giustificata in situazioni cliniche definite quando l'indice di rischio di infezioni postoperatorie è alto.

Qualsiasi decisione di prolungare la profilassi oltre la durata stabilita dalla linea guida locale dovrebbe essere motivata in cartella clinica.

Antibiotico profilassi perioperatoria nell'adulto.
Ministero Salute-ISS. SNLG 17(www.snlg-iss.it)

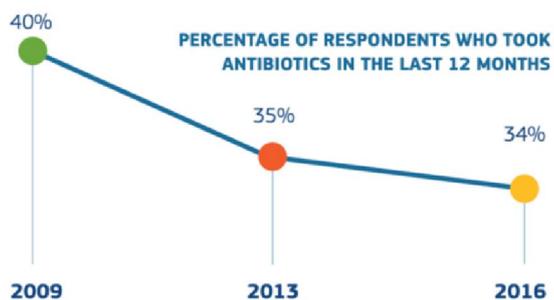
Perchè gli antibiotici sono usati male in Italia?

- ✓ Studio europeo



Special Eurobarometer 445, Antimicrobial Resistance, April 2016 <http://ec.europa.eu/COMMFrontOffice/PublicOpinion>. Survey included 27,969 interviews (face-to-face) in the 28 MS.

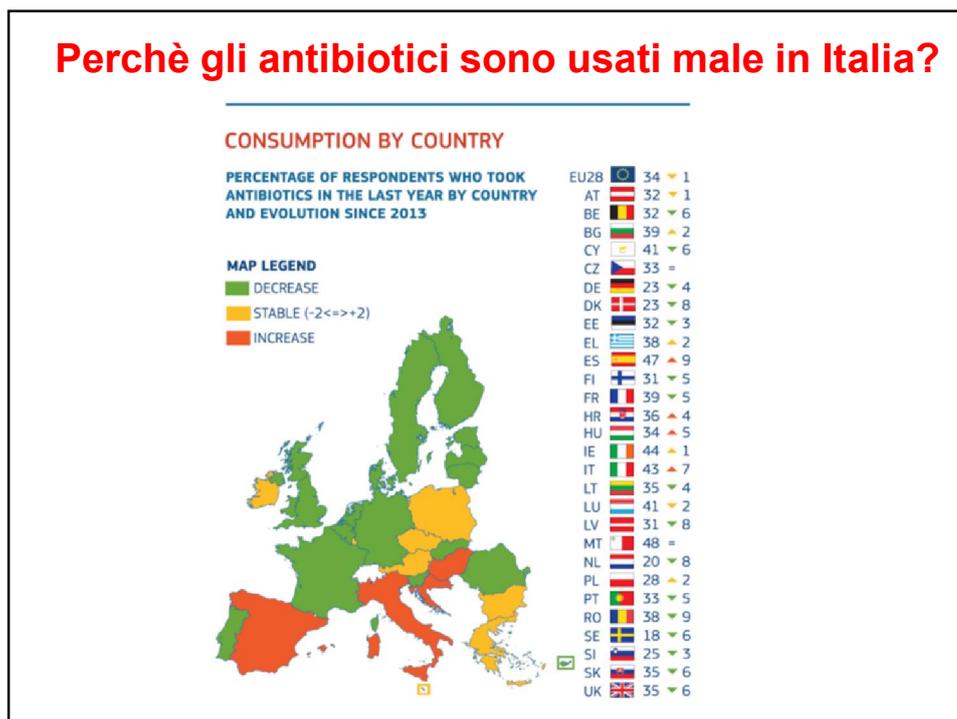
Perchè gli antibiotici sono usati male in Italia?



A majority of countries (16) have shown a decrease in consumption since 2013. However:

- in Spain, the proportion of those taking antibiotics has increased by 9 percentage points and by 7 in Italy.
- The largest decreases are found in Romania (-9), Latvia, Denmark and the Netherlands (-8).

Perchè gli antibiotici sono usati male in Italia?



Perchè gli antibiotici sono usati male in Italia?

Use of antibiotics is **higher among those with low levels of education (39%)** and in worse economic circumstances (**44%**).

The vast majority **obtain antibiotics from their health care provider (93%)**, although 4% still consume them without a prescription or use those left over from a previous prescription (2%).

Perchè gli antibiotici sono usati male in Italia?

KNOWLEDGE

Large numbers of Europeans are **unaware** that:

1- antibiotics are ineffective against viruses (57%).

2- antibiotics are ineffective against cold and flu (44%).

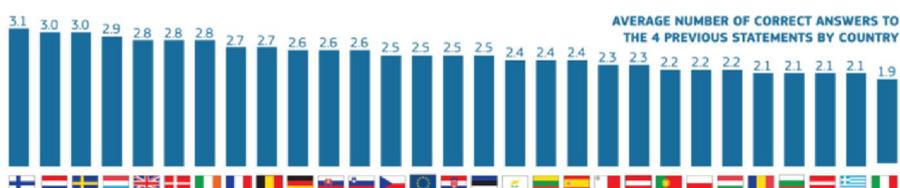
However, most Europeans are **aware** that:

3- unnecessary use of antibiotics makes them become ineffective (84%).

4- you should only stop taking antibiotics after taking all of the prescribed treatment (82%).

Perchè gli antibiotici sono usati male in Italia?

The European countries where the **level of knowledge** is **highest** are **Finland, the Netherlands and Sweden** and the **lowest** levels are found in **Latvia, Greece and Italy**.



Perchè gli antibiotici sono usati male in Italia?

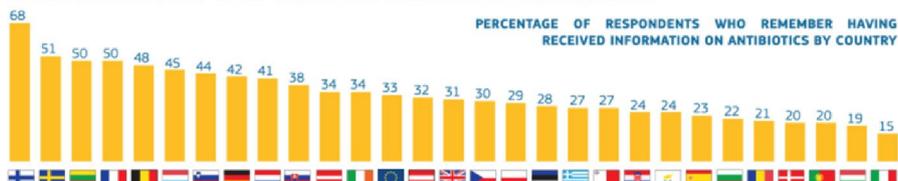
CONSUMPTION DECREASES AS KNOWLEDGE INCREASES

Those who are aware of the 4 previous statements on antibiotics are less likely to have consumed them (31%) than those who are aware of only one statement (40%) or none at all (35%).

AND KNOWLEDGE INCREASES AMONG THOSE WHO HAVE RECEIVED INFORMATION ON ANTIBIOTICS

Those who say they have received information on antibiotics are significantly more likely to be aware of the 4 previous statements (34% compared with 19% of those who did not receive information).

HOWEVER, INFORMATION ON THE CORRECT USE OF ANTIBIOTICS HAS ONLY REACHED A THIRD OF EUROPEANS



Perchè gli antibiotici sono usati male in Italia?

L'uso degli
antibiotici
in Italia
Rapporto Nazionale
Anno 2017



Perchè gli antibiotici sono usati male in Italia?

- ✓ Il consumo di antibiotici in Italia, nonostante il trend in riduzione è maggiore della media europea sia in ospedale che nel territorio
- ✓ Si conferma una grande variabilità nei consumi e nella spesa tra le regioni. Le differenze d'uso non riguardano solo il numero delle prescrizioni ma anche la tipologia degli antibiotici prescritti (tipo di molecole; spettro ampio vs ristretto).

Figura 4.1 Consumo (DDD/1000 ab die) di antibiotici sistemici (J01) per Paese (EU/EEA) e ATC III livello in ambito territoriale nel 2017

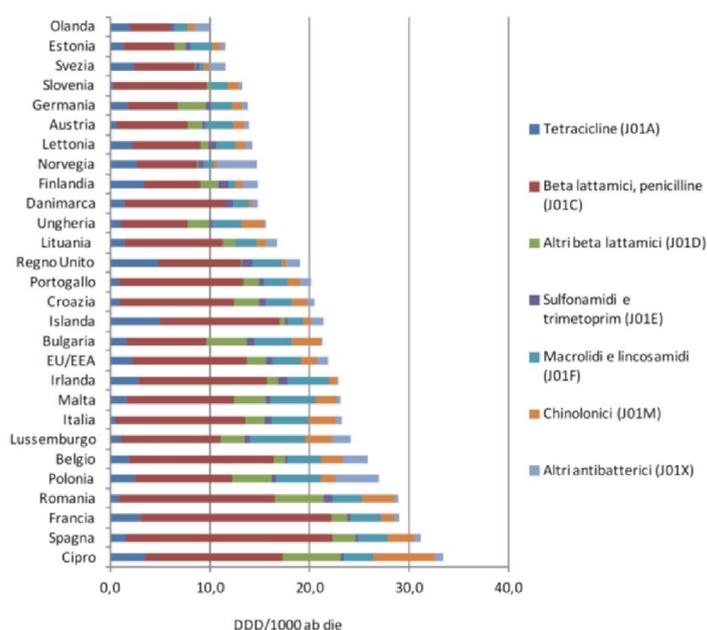
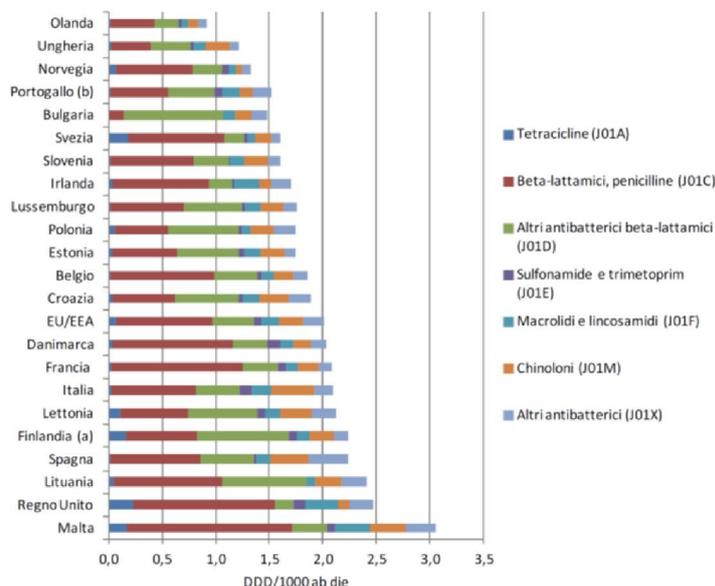


Figura 4.2 Consumo (DDD/1000 ab *die*) di antibiotici sistemici (J01) in ambito ospedaliero, per Paese (EU/EEA) e gruppo ATC, paesi EU/EEA, nel 2017



Perchè gli antibiotici sono usati male in Italia?

- ✓ Gran parte dell'utilizzo degli antibiotici avviene su prescrizione del Medico di Medicina Generale o del Pediatra di Libera Scelta. Pertanto la medicina generale rappresenta il punto focale per il monitoraggio del consumo di questa categoria di farmaci e per l'implementazione di iniziative di informazione e formazione per migliorare l'appropriatezza prescrittiva
- ✓ Una parte rilevante di prescrizioni potrebbe essere evitata. Ciò è suffragato dall'ampia oscillazione stagionale dei consumi di antibiotici, fortemente influenzata dall'andamento delle infezioni virali nei mesi freddi e dai più accentuati picchi di sindromi influenzali registrati in alcuni anni.

Figura 2.9 Correlazione tra consumo (DDD/1000 ab *die*) di antibiotici sistemici (J01) in assistenza convenzionata e incidenza di sindromi influenzali (casi per 1.000 assistiti) nel periodo 2013-2018

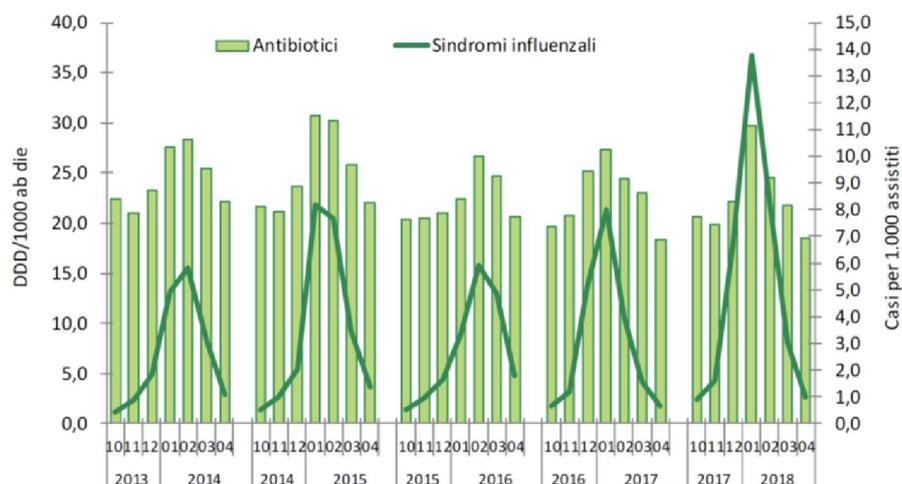


Tabella 2.15 Primi 10 antibiotici sistemici (J01) per consumo (DDD/1000 ab *die*) per area geografica e percentuale di farmaci equivalenti nel 2017 (convenzionata)

Principio attivo	Descrizione IV livello	Italia	Nord	Centro	Sud
amoxicillina/ acido clavulanico	Ass. di penicilline inclusi inibitori beta lattamasi	8,6 (22)	6,9 (33)	9,5 (20)	10,5 (14)
claritromicina	Macrolidi	2,2 (19)	1,5 (31)	2,2 (18)	3,0 (10)
amoxicillina	Penicilline ad ampio spettro	1,8 (34)	1,7 (46)	1,3 (35)	2,2 (20)
levofloxacina	Fluorochinoloni	1,5 (36)	1,2 (51)	1,6 (35)	1,9 (24)
azitromicina	Macrolidi	1,2 (33)	1,1 (45)	1,3 (31)	1,3 (21)
cefixima	Cefalosporine orali	1,0 (13)	0,7 (20)	1,0 (10)	1,4 (8)
ciprofloxacina	Fluorochinoloni	1,0 (25)	0,7 (38)	1,1 (23)	1,4 (16)
fosfomicina	Altri antibatterici	0,4 (42)	0,3 (44)	0,4 (40)	0,4 (40)
ceftriaxone	Cefalosporine im/ev III- IV gen	0,3 (26)	0,1 (37)	0,4 (27)	0,5 (22)
trimetoprim/ sulfametoxazolo	Sulfonamidi e trimetropim	0,3	0,3	0,3	0,3

Perchè gli antibiotici sono usati male in Italia?

- ✓ I fluorochinoloni rappresentano una classe di antibiotici di particolare rilevanza, sia per la capacità di indurre resistenza che per il rischio di effetti indesiderati. Si osservano consumi molto elevati anche nelle sottopopolazioni, in cui il loro uso è spesso inappropriato (donne con età compresa tra 20 e 59 anni, trattate per infezioni non complicate delle basse vie urinarie) o laddove vi è un particolare profilo di rischio associato (anziani con età ≥ 75 anni ad aumentato rischio di danni tendinei)
- ✓ Nonostante le raccomandazioni dell'EMA, in alcune aree del Paese, un anziano su tre riceve almeno una prescrizione di fluorochinoloni all'anno.

Perchè gli antibiotici sono usati male in Italia?

- ✓ L'associazione amoxicillina/acido clavulanico è l'antibiotico più utilizzato sia in ambito territoriale che ospedaliero. I dati contenuti nel Rapporto suggeriscono un probabile sovrautilizzo di questa associazione, laddove potrebbe essere indicata la sola amoxicillina, che ha uno spettro d'azione più selettivo e ha quindi un minor impatto sulle resistenze. Ciò è particolarmente evidente nella popolazione pediatrica.
- ✓ Tale fenomeno è in contrasto con l'indicazione contenuta in molte linee guida, secondo le quali l'amoxicillina è considerata la terapia di prima scelta per il trattamento in ambito territoriale delle infezioni batteriche più frequenti in pediatria, quali la faringotonsillite streptococcica e l'otite media acuta.

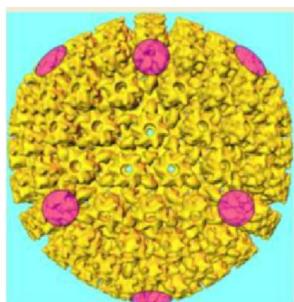
Perchè gli antibiotici sono usati male in Italia?

- ✓ Nella popolazione pediatrica (0-13 anni) si osserva un picco di prevalenza d'uso del 50%, nel primo anno di vita del bambino, senza differenze tra maschi e femmine.
- ✓ Questo valore si mantiene pressoché costante fino ai sei anni di età, sottolineando la necessità di porre una particolare attenzione all'uso degli antibiotici in questa fascia di popolazione

Farmaci antivirali



- ✓ Batteri
 - ✓ Molti antibiotici
 - ✓ Altamente selettiva



- ✓ Virus
 - ✓ Utilizzano il metabolismo della cellula ospite
 - ✓ Selettività difficile
 - ✓ Tossicità

Struttura del virus

- Geni (DNA o RNA) (Tutti)
- Rivestimento proteico (Tutti)
- Rivestimento lipidico (Alcuni quando sono fuori della cellula)

Struttura del virus

Virus a DNA

La replicazione del genoma virale della maggior parte dei virus a DNA avviene nel nucleo della cellula.

Virus a RNA

La replicazione dell'RNA virale avviene nel citoplasma

Virus a trascrizione inversa

Questi virus replicano il loro RNA attraverso la trascrittasi inversa ovvero da RNA formano DNA.

Farmaci antivirali

- ✓ I virus sono parassiti obbligati, sfruttano i meccanismi replicativi della cellula ospite
- ✓ Gli agenti antivirali dovrebbero colpire selettivamente le tappe dell'infezione virale
- ✓ Il farmaco ideale dovrebbe ridurre i sintomi della malattia senza modificare l'infezione così tanto da prevenire lo sviluppo di una risposta immune nell'ospite
- ✓ Il problema principale è la SELETTIVITÀ

Farmaci antivirali

- ✓ Un buon antivirale deve interferire con:
 - ✓ Una specifica funzione virale: ad es. un enzima necessario per il ciclo replicativo del virus
 - ✓ Una funzione cellulare necessaria per la replicazione virale
- ✓ Se interferisce con una funzione cellulare:
 - ✓ deve essere cruciale per il virus ma non per la cellula, oppure
 - ✓ il farmaco si attiva solo nella cellula infettata, quindi solo la cellula infettata dal virus viene uccisa

Farmaci antivirali

- ✓ La ricerca sugli antivirali mira a:
 - ✓ ridurre la TOSSICITA' (i primi farmaci antivirali erano molto tossici)
 - ✓ sviluppare farmaci per malattie per cui:
 - non esiste vaccino (malattie nuove/emergenti)
 - non esistono vaccini efficaci (per la molteplicità dei sierotipi (es: rhinovirus) o per la variabilità del singolo virus infettante (es: influenza, HIV), o per i casi di immunosoppressione (malattie come AIDS, ma anche tumori, trapianti, ecc) in cui la vaccinazione non è effettuabile a causa della ridotta capacità di risposta.

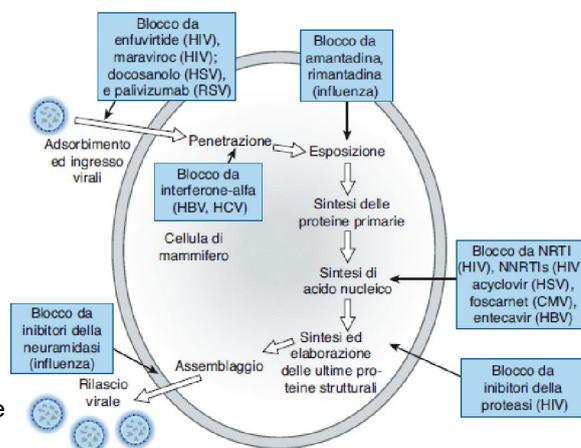
Farmaci antivirali

- ✓ Sviluppo di farmaci antivirali molto lento a causa di numerosi fattori:
 - ✓ I bersagli d'azione virus sono meno numerosi rispetto batteri/antibiotici
 - ✓ Il metabolismo virale dipende da quello cellulare per cui è più difficile colpire l'uno senza danneggiare anche l'altro
 - ✓ ogni virus ha meccanismi propri → è difficile che un farmaco agisca verso diverse specie virali
 - ✓ impossibilità di curare infezioni latenti
 - ✓ i costi di sviluppo

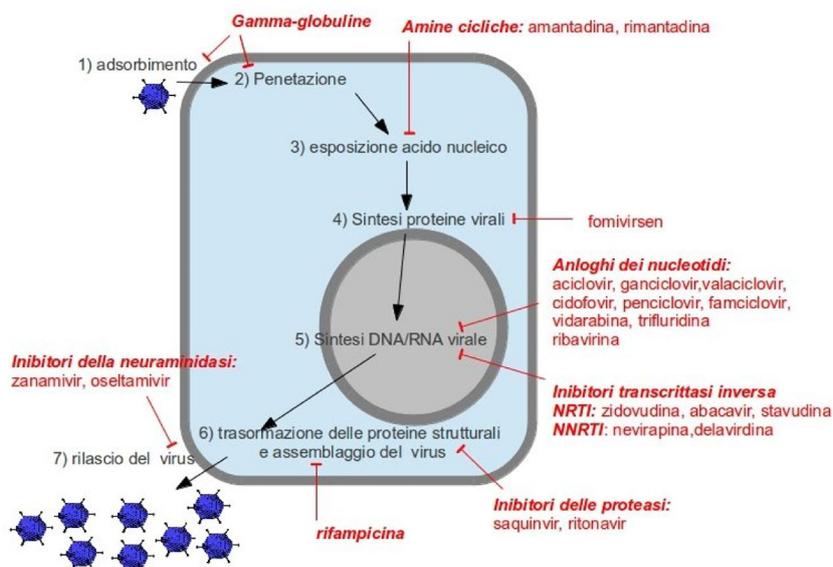
Tutte le fasi del ciclo virale sono potenziali bersagli per l'azione degli antivirali:

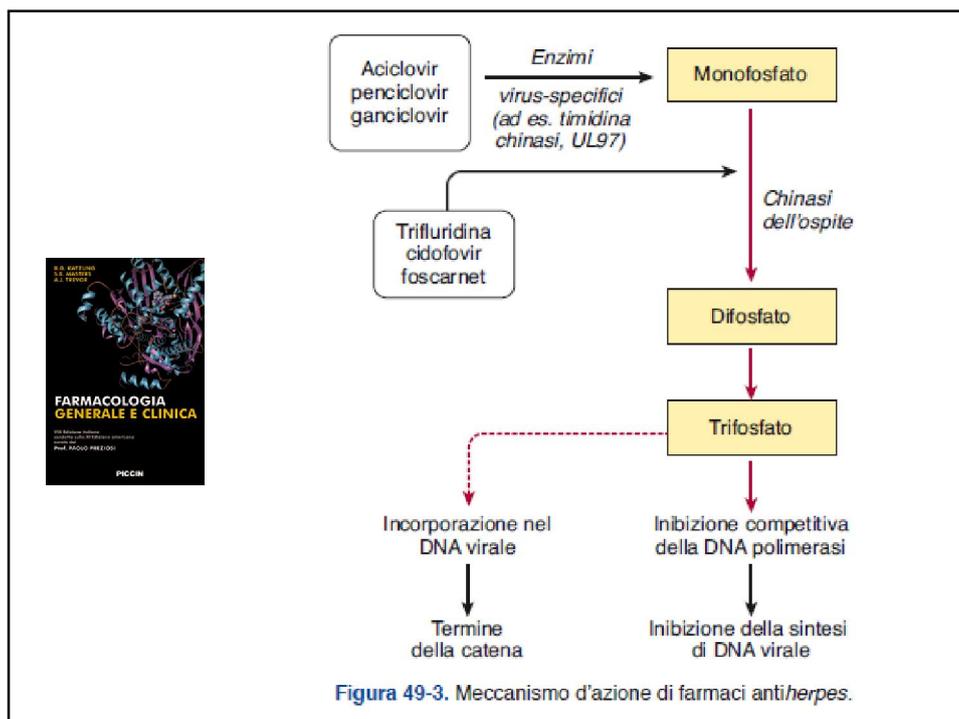
- l'attacco del virus alla cellula
- lo scapsidamento
- la retrotrascrizione e l'integrazione (in alcuni virus)
- la trascrizione virale
- la replicazione
- la traduzione di proteine virali
- l'assemblaggio, la maturazione e il rilascio dei virioni.

NB - L'inibizione di assorbimento/penetrazione e di rilascio hanno il vantaggio di non richiedere l'ingresso del farmaco nella cellula.



PRINCIPALI SITI D'AZIONE DEI FARMACI ANTIVIRALI





Le epatiti virali raggruppano diverse infezioni che colpiscono il fegato. Sono noti 5 tipi di epatite : A , B, C, D(delta) ed E.

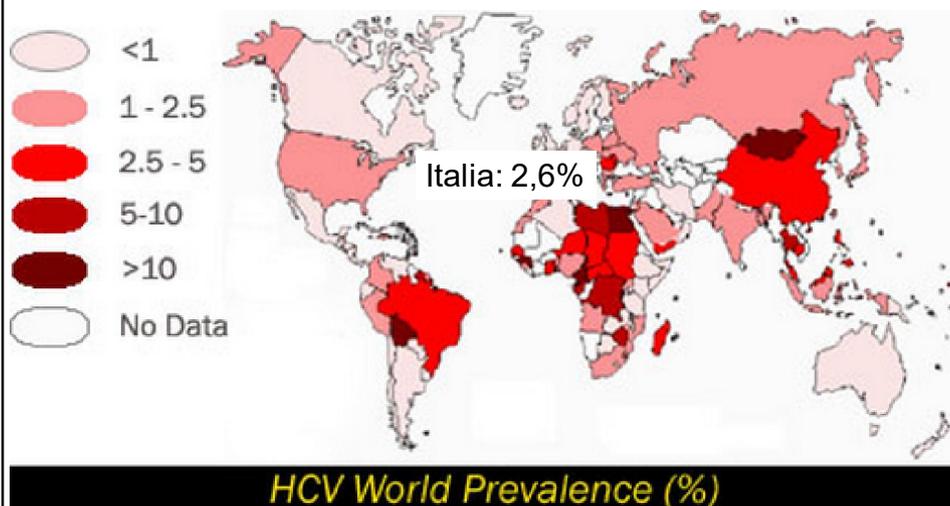
L'epatite B è una malattia causata dal virus dell'epatite B (HBV) il quale infetta il fegato dell'uomo e causa un'inflammazione chiamata epatite. L'epatite acuta causa vomito, itterizia e raramente morte. L'epatite B cronica può causare cirrosi epatica e cancro del fegato il quale non risponde ai comuni chemioterapici. L'infezione è prevenibile attraverso la vaccinazione.

L'epatite C è un'infezione del fegato causata da un virus chiamato HCV, un flavovirus.

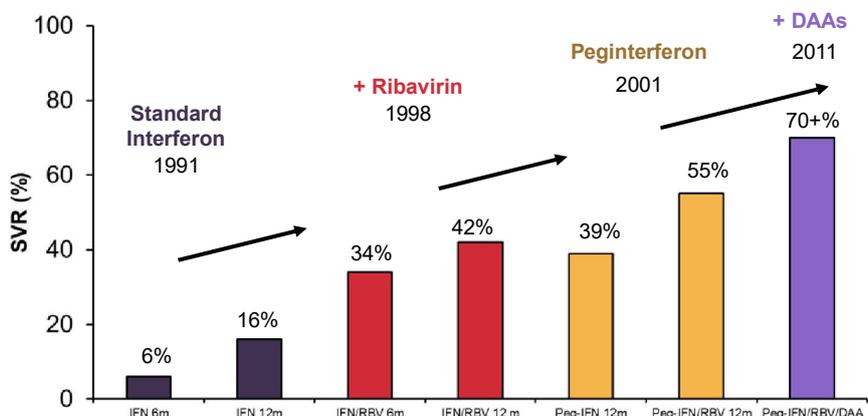
HCV è un virus positivo a filamento di RNA con diverse pro-proteine non strutturali, che rappresentano il target per lo sviluppo dei farmaci.

Nel 25% dei casi l'infezione da HCV è acuta, cioè il virus subito dopo il contagio, viene eliminato dal nostro sistema immunitario in poche settimane. Dopo l'infezione acuta circa il 20-40% guarisce mentre il restante 60-80% evolve verso l'epatite cronica, portando la maggior parte dei soggetti infetti a sviluppare cirrosi ed epatocarcinoma

Prevalenza del virus dell'epatite C nel mondo



Aumento nel tempo dell'efficacia della terapia anti-epatite C



SVR= risposta virologica sostenuta; DAAs= agenti antivirali diretti, primi disponibili boceprevir, telaprevir



Nuovi anti-epatite C

- Sofosbuvir (Sovaldi®, già registrato in Italia)
- Simeprevir (Olysio®, già registrato in Italia)
- Daclatasvir
- Ledipasvir (co-formulato con sofosbuvir)
- Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir
- Dasabuvir

Tutti inibitori diretti del virus, molto costosi, ma molto efficaci