

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)

1

ANTIBIOTICO

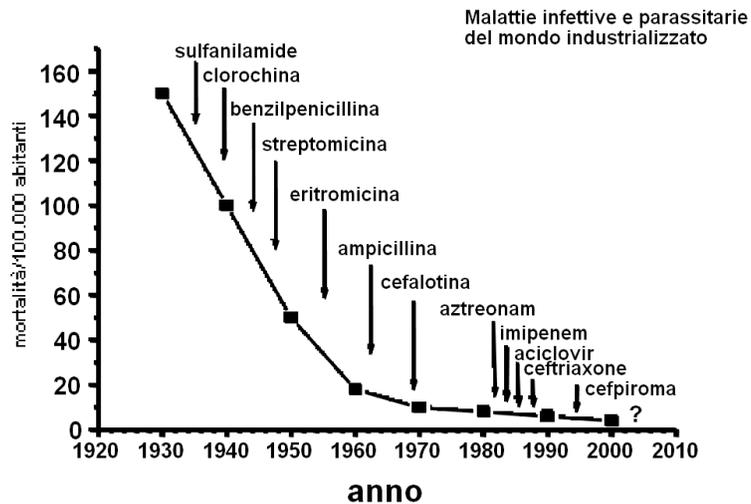
**Sostanza prodotta da alcuni batteri e funghi che
inibisce lo sviluppo di altri microrganismi
(Gruppo di composti chimicamente eterogenei)**

CHEMIOTERAPICO

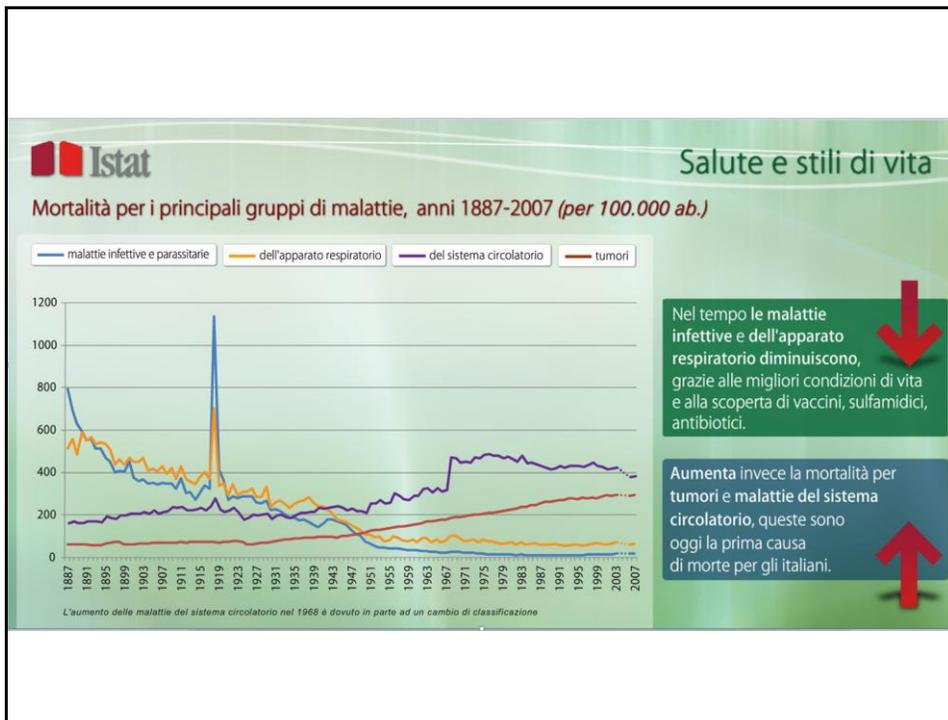
Sostanza prodotta per sintesi chimica

2

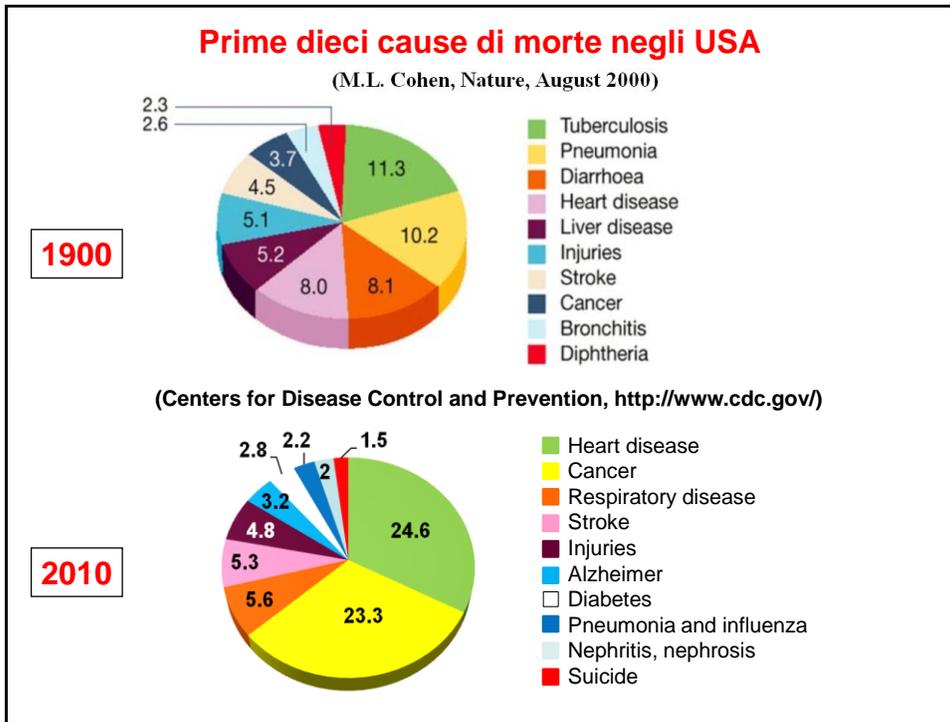
Mortalità per malattie infettive e parassitarie nel mondo industrializzato



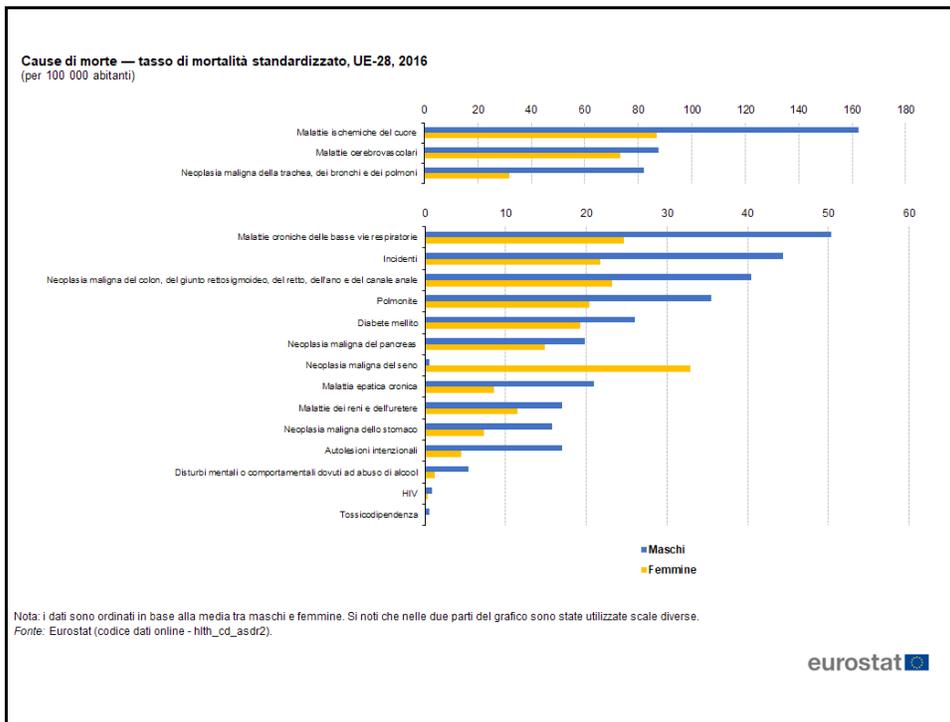
3



4



5



6

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

7

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

8

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	



9

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).

10

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;

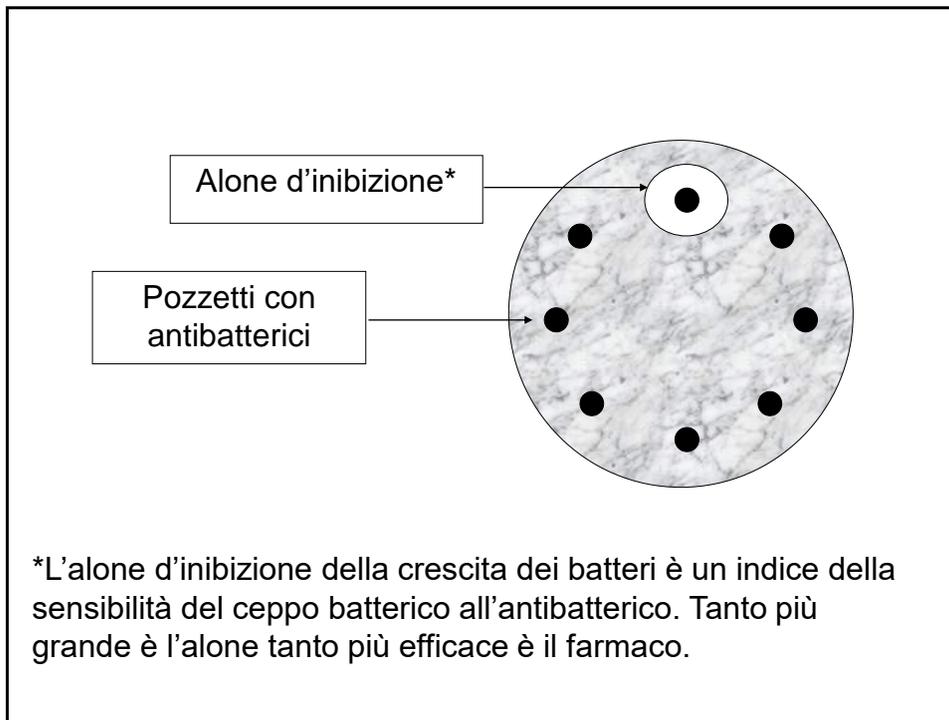
MIC₉₀ = inibire in coltura il 90% dei batteri.

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

11



12

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.

13

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

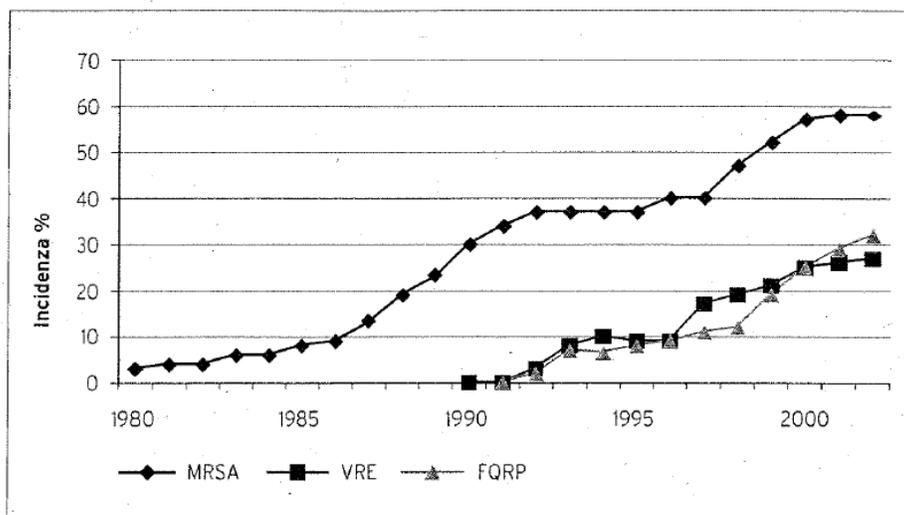
14

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)

15

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

16

- ✓ 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

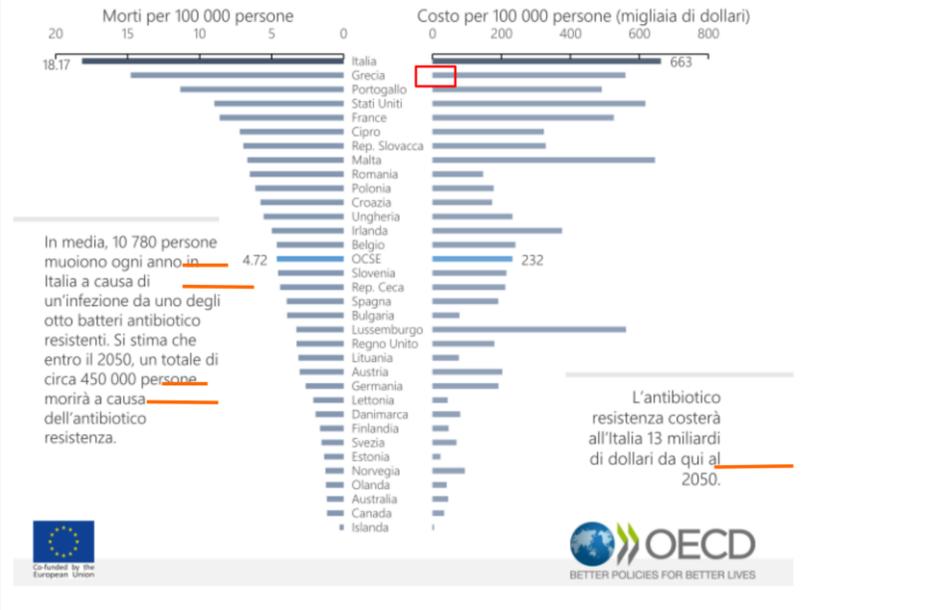
17

Percentuali di resistenza dei patogeni in studio, Europa (ECDC) Italia (AR-ISS)

	<i>ECDC (Europa)</i>		<i>AR-ISS (Italia)</i>	
	<i>2017</i>	<i>2018</i>	<i>2017</i>	<i>2018</i>
<i>Staphylococcus aureus MRSA</i>	16,8	16,4	33,5	33,9
<i>Enterococcus faecium VRE</i>	14,9	17,3	14,5	18,9
<i>Escherichia coli CREC</i>	14,9	15,1	29,5	28,7
<i>Klebsiella pneumoniae CRKP</i>	7,2	7,5	32,6	30

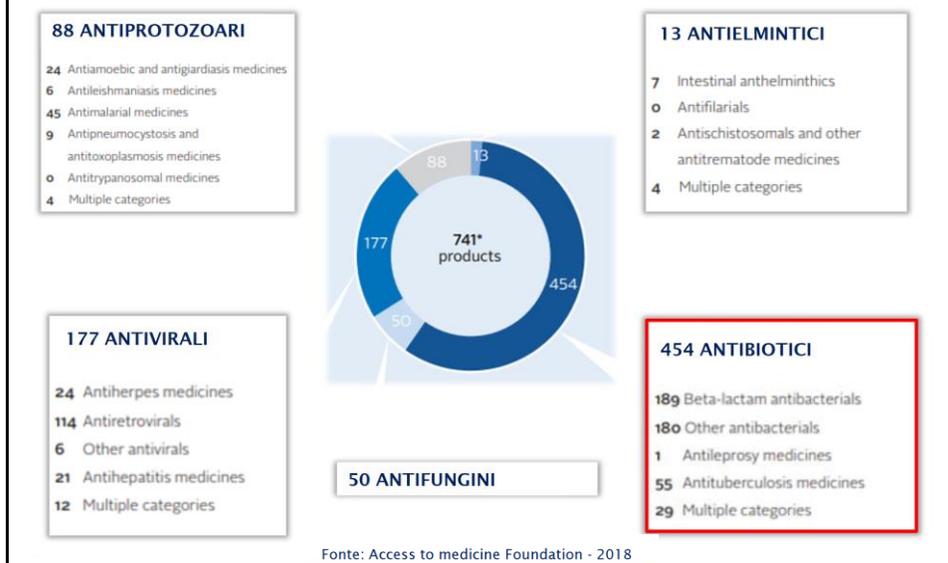
18

Antimicrobico-resistenza: le previsioni per l'Italia



19

La situazione oggi: oltre 700 farmaci antimicrobici, di cui più di 450 antibiotici



20

I 12 batteri più pericolosi secondo l'OMS


World Health Organization

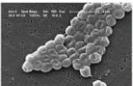
**WHO PRIORITY PATHOGENS LIST
FOR R&D OF NEW ANTIBIOTICS**

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha pubblicato la lista dei batteri patogeni più pericolosi su i quali vanno concentrati gli sforzi maggiori per trovare dei nuovi antibiotici.

In cima alla lista ci sono i batteri multi resistenti, capaci di sopravvivere all'attacco della maggior parte degli antibiotici esistenti compresi i carbapenemi e le cefalosporine di terza generazione. Sono i *super bug* responsabili delle infezioni ospedaliere, spesso letali. Contro di loro si è completamente disarmati ed è indispensabile sviluppare nuove armi.

Fonte: WHO, Global Priority list of antibiotic-resistant - 2017

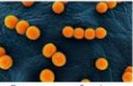
PRIORITÀ CRITICA


Acinetobacter baumannii
carbapenem-resistant

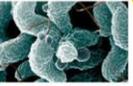

Pseudomonas aeruginosa
carbapenem-resistant


Enterobacteriaceae
carbapenem-resistant
ESBL-producing

PRIORITÀ ALTA


Enterococcus faecium
vancomycin-resistant


Staphylococcus aureus
methicillin-resistant,
vancomycin-intermediate
and resistant

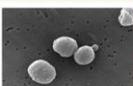

Helicobacter pylori
clarithromycin-resistant

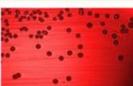

Campylobacter spp.
fluoroquinolone-resistant

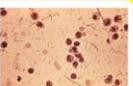

Salmonellae
fluoroquinolone-resistant


Neisseria gonorrhoeae
cephalosporin-resistant,
fluoroquinolone-resistant

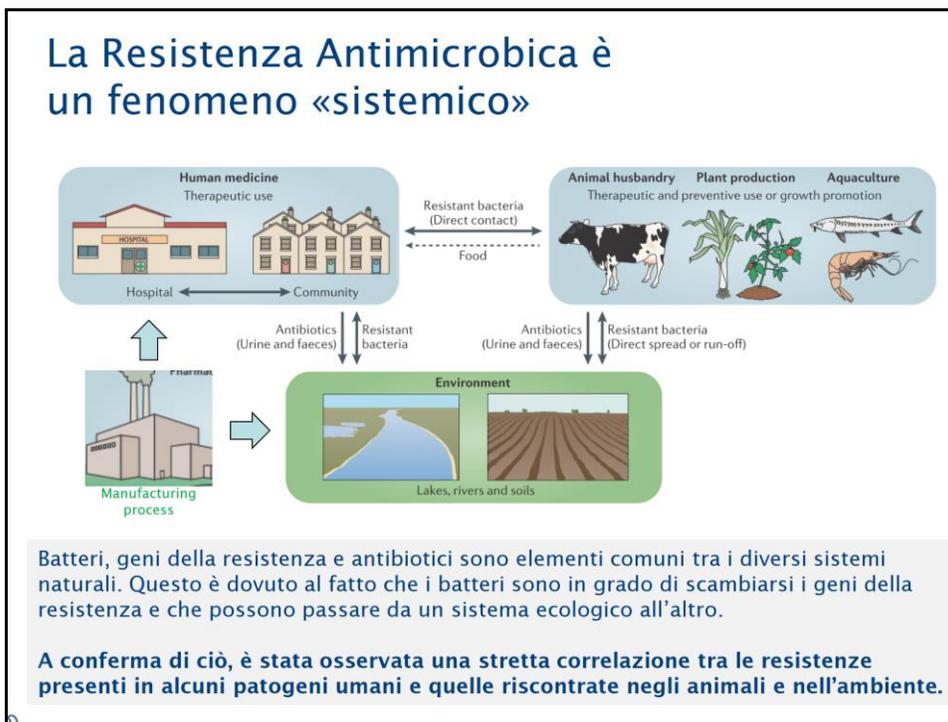
PRIORITÀ MEDIA


Streptococcus pneumoniae,
penicillin-non-susceptible


Haemophilus influenzae,
ampicillin-resistant


Shigella spp.,
fluoroquinolone-resistant

21



22

Anche l'approccio al problema deve essere
«sistemico»

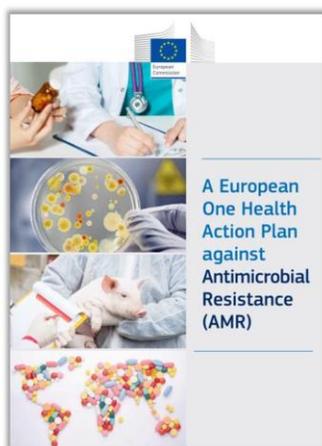


“*One Health*” significa che la salute degli esseri umani è legata alla salute degli animali e dell'ambiente: si tratta di un cambio di paradigma formalmente riconosciuto dalla maggior parte delle Istituzioni e Organizzazioni internazionali.

Promuove l'applicazione di un approccio collaborativo, multidisciplinare, intersettoriale e coordinato per affrontare i rischi potenziali o già esistenti che hanno origine dall'interfaccia tra ambiente-animale-esseri umani.

23

La CE ha pubblicato il nuovo Piano d'azione per la lotta alla Resistenza Antimicrobica basato sull'approccio «*One Health*»



29 giugno 2017

Per aggiornare il Piano d'azione AMR 2011-2016, la Commissione Europea (CE) ha elaborato il **Piano d'azione «One Health»**, che fungerà da supporto agli Stati membri per la lotta alla resistenza antimicrobica.

Il nuovo piano d'azione, concentrandosi su attività con un chiaro valore aggiunto europeo e, ove possibile, su risultati concreti e misurabili, rafforzerà il sostegno ai paesi dell'UE affinché possano fornire risposte innovative, efficaci e sostenibili alla resistenza antimicrobica, garantendo al contempo la continuità delle azioni dell'Unione che risultano ancora necessarie.

Il Piano prevede 75 azioni articolate in 3 pilastri:

- Fare dell'UE una regione in cui si applicano le migliori pratiche
- Promuovere la ricerca, lo sviluppo e l'innovazione
- Definire il programma mondiale

24

Dal 2017 anche l'Italia si è dotata del proprio Piano Nazionale AMR



Scopo del documento, fornire un indirizzo coordinato e sostenibile per contrastare il fenomeno dell'antibiotico resistenza a livello nazionale, regionale e locale integrando tutti i settori interessati secondo l'approccio «One health» promosso dall'Oms, dall'uso umano e veterinario alla sicurezza degli alimenti, agricola e ambientale. Il Piano si articola sulle seguenti priorità:

- Sorveglianza**
- Residui**
- Prevenzione e controllo**
- Appropriatezza**
- Comunicazione e informazione**
- Ricerca e Innovazione**

Il Piano Nazionale di contrasto dell'antimicrobico-resistenza 2017-2020 è stato approvato il 2 novembre 2017.

25

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

26

UNA TERAPIA ANTIBATTERICA VA INSTAURATA IN BASE A:

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

27

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

28

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)

29

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

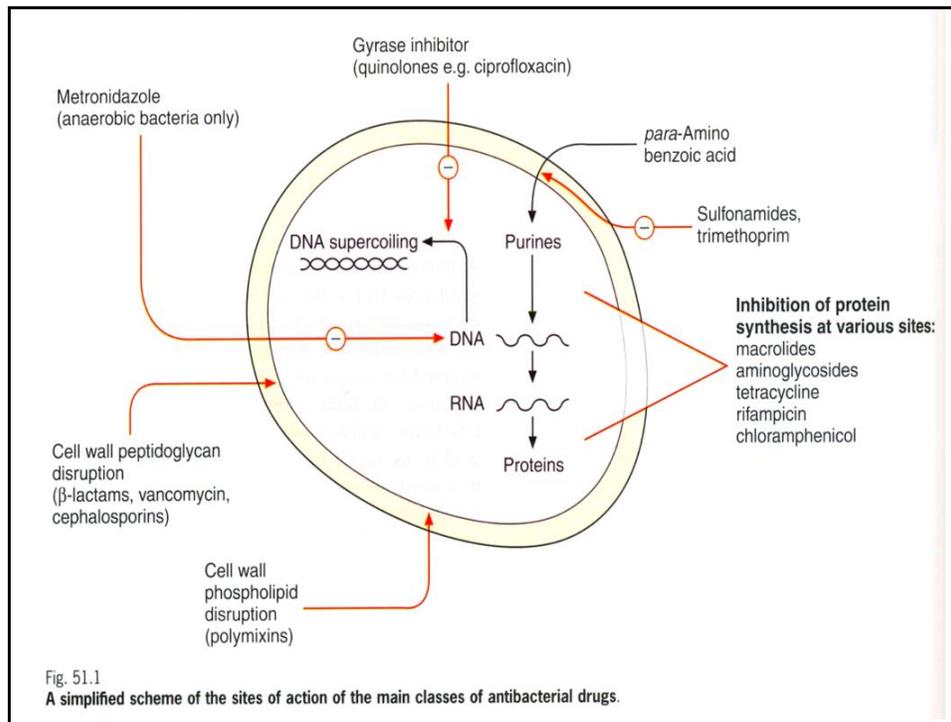
30

PRINCIPALI MECCANISMI D'AZIONE DEI FARMACI ANTIINFETTIVI

➤ Blocco di tappe metaboliche essenziali per il batterio

- Sulfamidici
- Trimetoprim

31

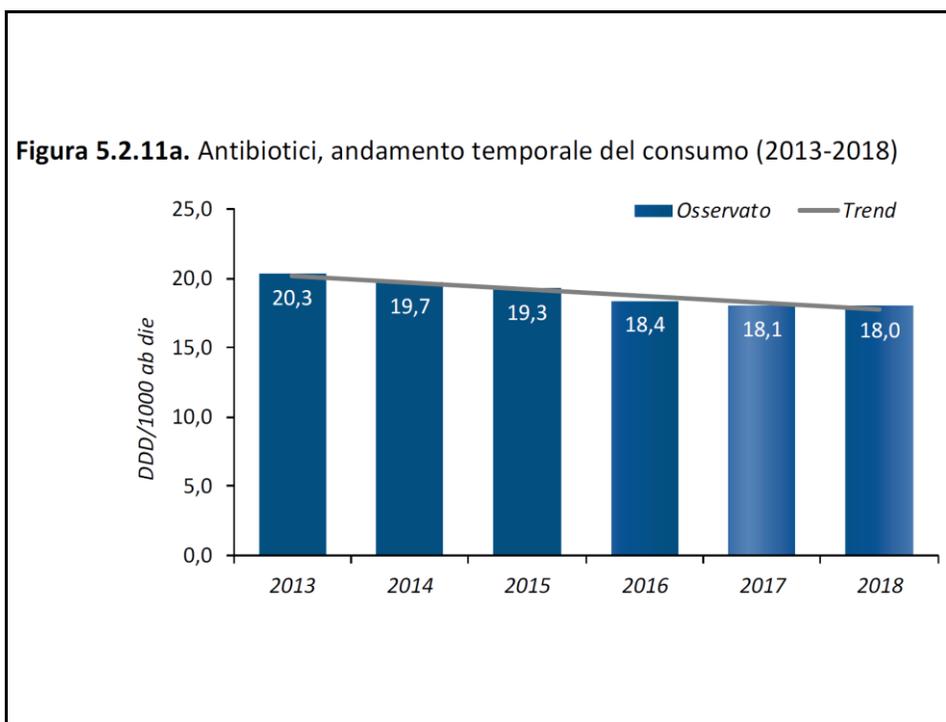


32

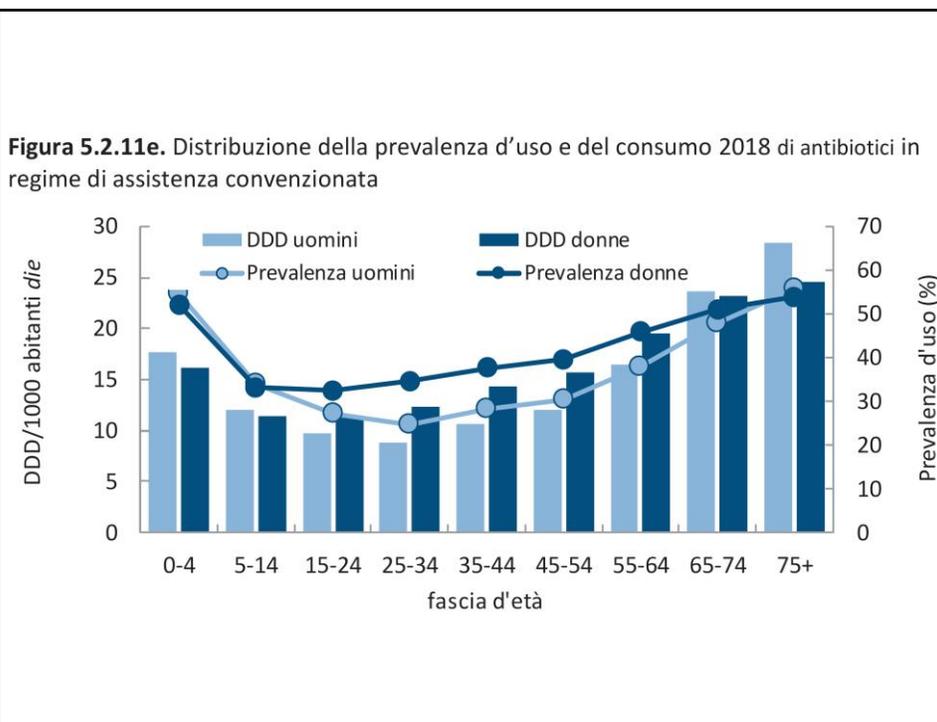
Tabella 45.1

CLASSIFICAZIONE DEI FARMACI ANTIBATTERICI	
<p>1. Betalattamine</p> <p><i>a. Penicilline</i> Naturali (Penicillina G, Penicillina V) Resistenti alle beta-lattamasi (Flucloxacillina, Oxacillina) Aminopenicilline (Bacampicillina, Ampicillina, Amoxicillina) Ureidopenicilline (Piperacillina)</p> <p><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, Cefotazidima, Ceftrizoxima, Ceftriaxone) Di quarta generazione (Cefepime)</p> <p><i>c. Carbapenemici</i> (Doripenem, Ertapenem, Imipenem, Meropenem)</p> <p><i>d. Monobattamici</i> (Aztreonam)</p>	<p>6. Macrolidi e chetolidi</p> <p><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)</p>
<p>2. Glicopeptidi (Vancomicina, Teicoplanina)</p>	<p>7. Lincosamidi (Clindamicina, Lincomicina)</p>
<p>3. Lipopeptidi (Daptomicina)</p>	<p>8. Tetracicine e glicilglicine</p> <p><i>a. Naturali</i> (Clortetraciclina, Tetraciclina) <i>b. Semi-sintetiche</i> (Doxiciclina, Limeciclina, Metaciclina, Minociclina) <i>c. Glicilglicine</i> (Tigeciclina)</p>
<p>4. Polimixine (Colistina)</p>	<p>9. Chinoloni e fluorchinoloni</p> <p><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)</p>
<p>5. Aminoglicosidi</p> <p><i>a. Naturali</i> (Gentamicina, Kanamicina, Neomicina, Paromomicina, Streptomina, Tobramicina) <i>b. Semi-sintetici</i> (Amikacina, Netilmicina)</p>	<p>10. Altri antibatterici (Cloramfenicolo e Tiamfenicolo, Cotrimossazolo, Linezolid, Metronidazolo, Streptogramine)</p>
	<p>11. Antimicobatterici</p> <p><i>a. Farmaci di prima scelta</i> (Etambutolo, Isoniazide, Pirazinamide, Rifampicina) <i>b. Farmaci di seconda scelta</i> (Cicloserina, Etionamide, Fluorochinoloni, Rifabutina, Streptomina)</p>

33



34



35

Tabella 5.2.11c. Antibiotici, prescrizione per categoria terapeutica e per sostanza nel 2018

Sottogruppi e sostanze	Spesa pro capite	Δ % 18-17	DDD/1000 ab die	Δ % 18-17
Associazioni di penicilline (compresi gli inibitori delle beta lattamasi)	3,52	3,1	6,3	0,2
Chinoloni	2,11	-4,8	3,0	-5,0
Cefalosporine im/ev III-IV gen	1,81	3,2	0,6	6,9
Macrolidi e lincosamidi	1,59	-2,5	3,7	-0,5
Cefalosporine orali	1,55	3,7	1,6	3,5
Antibiotici vs germi resistenti	1,18	1,3	0,1	18,9
Altri antibiotici	0,90	-0,6	0,4	4,5
Glicopeptidi	0,51	-24,1	0,1	-1,9
Penicilline ad ampio spettro e penicilline sensibili alle beta lattamasi	0,31	2,5	1,2	-4,8
Carbapenemici	0,24	-3,9	<0,05	39,8
Aminoglicosidi	0,21	2,1	0,1	-3,1
Cefalosporine im/ev I gen	0,11	-7,3	0,1	1,4
Tetracicline	0,08	3,7	0,3	4,6
Sulfonamidi e trimetopim	0,07	4,1	0,4	3,6
Cefalosporine im/ev II gen	0,07	-1,7	0,1	-4,5
Monobattami	0,04	-11,4	<0,05	-11,4
Antibiotici	14,29	-0,6	18,0	-0,4
amoxicillina/acido clavulanico	2,99	0,5	6,2	0,5
ceftriaxone	1,37	1,5	0,5	6,5
ciprofloxacina	0,90	-10,0	1,0	-7,5
levofloxacina	0,89	1,3	1,7	-3,1
cefixima	0,89	3,7	1,1	3,8
claritromicina	0,75	-5,5	2,2	-1,6
azitromicina	0,70	2,3	1,3	2,3
fosfomicina	0,67	4,5	0,4	2,9
piperacillina/tazobactam	0,49	26,2	0,1	-10,4
teicoplanina	0,43	-29,5	<0,05	-6,6

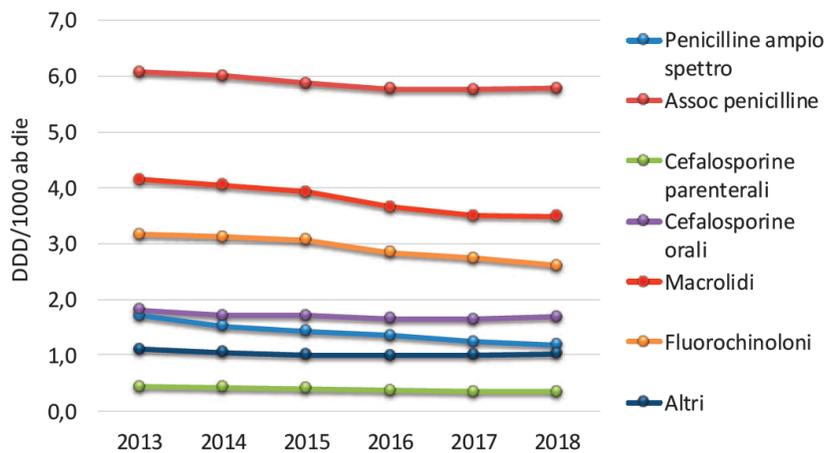
36

Tabella 1.4 Consumo (DDD/1000 ab *die*) di antibiotici sistemici (J01) per area geografica e categoria terapeutica nel 2018 (convenzionata e acquisti strutture sanitarie pubbliche)

Livello ATC III/IV	Italia	Nord	Centro	Sud
Tetracicline	0,3	0,3	0,4	0,3
Amfenicoli	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Antibatterici beta-lattamici, penicilline	7,6	6,6	7,8	8,8
Penicilline ad ampio spettro	1,2	1,2	1,0	1,5
Penicilline sensibili alla beta-lattamasi	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Penicilline resistenti alla beta-lattamasi	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Associazione di penicilline, inclusi inibitori beta-lattamasi	6,3	5,4	6,8	7,3
Altri antibatterici beta-lattamici	2,5	1,9	2,7	3,3
Cefalosporine di prima generazione	0,1	0,1	0,1	0,1
Cefalosporine di seconda generazione	0,2	0,2	0,2	0,2
Cefalosporine di terza generazione	2,1	1,5	2,3	2,9
Cefalosporine di quarta generazione	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Monobattami	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Carbapenemi	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Altre cefalosporine e penemi	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Sulfonamidi e trimetoprim	0,4	0,4	0,3	0,4
Macrolidi, lincosamidi e streptogramine	3,7	3,0	3,8	4,6
Macrolidi	3,7	3,0	3,8	4,6
Lincosamidi	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Antibatterici aminoglicosidici	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Antibatterici chinolonici	3,0	2,3	3,1	3,9
Fluorochinoloni	3,0	2,3	3,1	3,8
Altri chinolonici	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Altri antibatterici	0,5	0,5	0,6	0,6
Antibatterici glicopeptidici	0,1	0,1	0,1	0,1
Polimixine	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Derivati imidazolici	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Derivati nitrofurantici	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Altri antibatterici	0,4	0,3	0,5	0,5
Totale	18,0	15,0	18,8	21,9

37

Figura 2.6 Andamento su base annuale del consumo (DDD/1000 ab *die*) di antibiotici sistemici (J01) in Italia nel periodo 2013-2018 per categoria terapeutica (convenzionata)



38

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**

39

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

40

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.

41

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.

42

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.)

43

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)

44

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)

45

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%)

46

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

47

CLASSIFICAZIONE DELLE PRINCIPALI CEFALOSPORINE

Prima generazione

Attive contro molti cocchi 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

48

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

49

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

50

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 (<i>Cepim</i> [®] , ecc.)	ev, im	2,4	12

51

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%).

52

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

53

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
 - Differite
 - Pertosse
- Sono di seconda scelta in molte infezioni dove le penicilline sono di prima scelta.

54

MACROLIDI

ERITROMICINA (generico, *Eritrocina*[®])

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

AZITROMICINA (generico, *Azitrocin*[®], *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.

55

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

56

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).

57

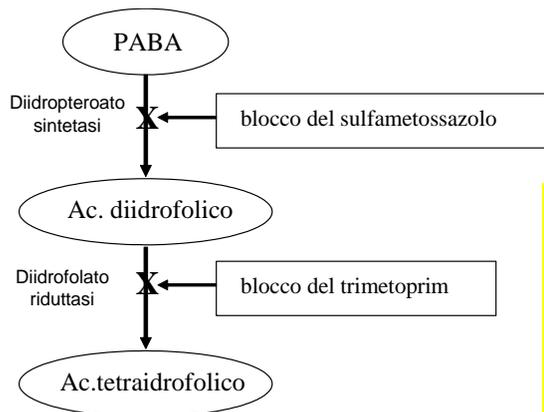
INTERAZIONI CON I MACROLIDI

- I macrolidi, essendo degli inibitori enzimatici, interferiscono con il metabolismo di con 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.

58

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

59

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

60

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.

61

CHINOLONI (FLUOROCHINOLONI)

- Antibatterici ad ampio spettro, particolarmente attivi verso bacilli aerobi G- e cocci 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

62

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**

63

CHINOLONI - Principali usi clinici

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

64

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

65

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.

66

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

67



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

5 Ottobre 2018
EMA/668915/2018

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

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

68

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 fluorochinolonico o chinolonico;
 - 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 al tendine causati da antibiotici fluorochinoloni e chinoloni.

69

**NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE CONCORDATA
CON LE AUTORITA' REGOLATORIE EUROPEE E
L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**

Aprile 2019

Antibiotici chinoloni e fluorochinoloni per uso sistemico e inalatorio

Rischio di effetti indesiderati invalidanti, di lunga durata e potenzialmente permanenti e restrizioni d'uso

Gentile Dottoressa/Egregio Dottore,

i titolari dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio degli antibiotici chinoloni e fluorochinoloni, in collaborazione con l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) e l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), desiderano informarla di quanto segue:

Riassunto

- Sono state segnalate con gli antibiotici chinoloni e fluorochinoloni reazioni avverse invalidanti, di lunga durata e potenzialmente permanenti, principalmente a carico del sistema muscoloscheletrico e del sistema nervoso.
- Di conseguenza, sono stati rivalutati i benefici ed i rischi di tutti gli antibiotici chinoloni e fluorochinoloni e le loro indicazioni nei paesi dell'UE.
- I medicinali contenenti cinoxacina, flumechina, acido nalidixico e acido pipemidico verranno ritirati dal commercio.
- **Non prescrivere questi medicinali:**
 - per il trattamento di infezioni non gravi o autolimitanti (quali faringite, tonsillite e bronchite acuta);
 - per la prevenzione della diarrea del viaggiatore o delle infezioni ricorrenti delle vie urinarie inferiori;
 - per infezioni non batteriche, per esempio la prostatite non batterica (cronica);
 - per le infezioni da lievi a moderate (incluse la cistite non complicata, l'esacerbazione acuta della bronchite cronica e della broncopneumopatia cronica ostruttiva - BPCO, la rinosinusite batterica acuta e l'otite media acuta), a meno che altri antibiotici comunemente raccomandati per queste infezioni siano ritenuti inappropriati;
 - ai pazienti che in passato abbiano manifestato reazioni avverse gravi ad un antibiotico chinolonico o fluorochinolonico.
- Prescrivere questi medicinali con **particolare prudenza** agli anziani, ai pazienti con compromissione renale, ai pazienti sottoposti a trapianto d'organo solido ed a quelli trattati contemporaneamente con corticosteroidi, poiché il rischio di tendinite e rottura di tendine indotte dai fluorochinoloni può essere maggiore in questi pazienti. Dev'essere evitato l'uso

70

- Informi i pazienti d'**interrompere il trattamento** ai primi segni di reazione avversa grave quale tendinite e rottura del tendine, dolore muscolare, debolezza muscolare, dolore articolare, gonfiore articolare, neuropatia periferica ed effetti a carico del sistema nervoso centrale, e di consultare il proprio medico per ulteriori consigli.

Dati disponibili sulla sicurezza

L'EMA ha riesaminato gli antibiotici chinolonici e fluorochinoloni per uso sistemico ed inalatorio per valutare il rischio di reazioni avverse gravi e persistenti (che durano mesi o anni), invalidanti e potenzialmente permanenti, principalmente a carico del sistema muscoloscheletrico e del sistema nervoso.

Le reazioni avverse gravi a carico del sistema muscoloscheletrico includono tendinite, rottura del tendine, mialgia, debolezza muscolare, artralgia, gonfiore articolare e disturbi della deambulazione.

Gli effetti gravi a carico del sistema nervoso periferico e centrale includono neuropatia periferica, insonnia, depressione, affaticamento e disturbi della memoria, oltre che compromissione della vista, dell'udito, dell'olfatto e del gusto.

Sono stati segnalati soltanto pochi casi di queste reazioni avverse invalidanti e potenzialmente permanenti, ma è verosimile una sotto-segnalazione. A causa della gravità di tali reazioni in soggetti fino ad allora sani, la decisione di prescrivere chinoloni e fluorochinoloni dev'essere presa dopo un'attenta valutazione dei benefici e dei rischi in ogni singolo caso.

Le informazioni sul prodotto dei medicinali contenenti fluorochinoloni verranno aggiornate con queste nuove informazioni.

Le informazioni sui prodotti contenenti fluorochinoloni sono state recentemente aggiornate anche con l'aggiunta del rischio di aneurisma aortico e di dissezione aortica. Vedere le informazioni a riguardo su <http://www.alfa.gov.it/content/nota-informativa-importante-su-medicinali-contenenti-fluorochinoloni-23102018>.

Altre informazioni

Per ulteriori dettagli si rimanda alla rassegna EMA su [<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/quinolone-fluoroquinolone-containing-medicinal-products>] e alle informazioni sul prodotto che verranno aggiornate sulla Banca Dati Farmaci dell'AIFA [<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/>].

Invito alla segnalazione

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

71

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.

72

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>Generali</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 oblitterati
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)

73

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)

74

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)

75

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)

76

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)

77

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)

78

Perchè gli antibiotici sono usati male in Italia?

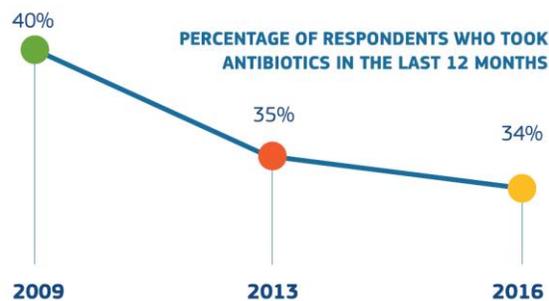
✓ Studio europeo



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.

79

Perchè gli antibiotici sono usati male in Italia?

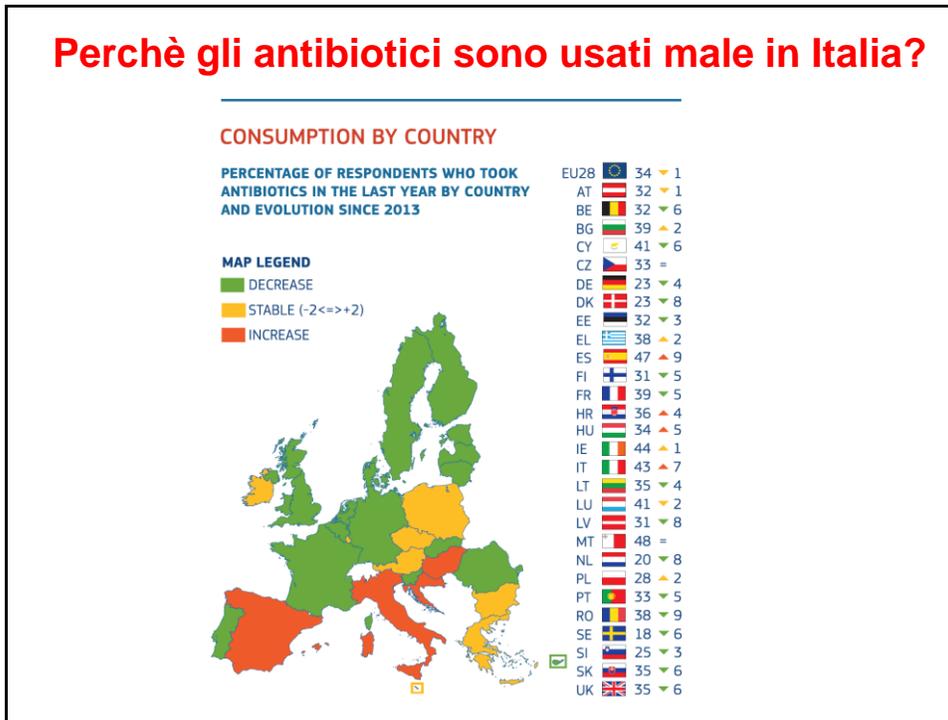


A majority of countries (16) have shown a decrease in consumption since 2013. However:

- 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).

80

Perchè gli antibiotici sono usati male in Italia?



81

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%).

82

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%).

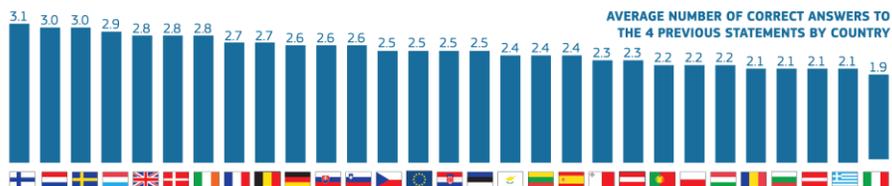
However, most Europeans are **aware** that:

- 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%).

83

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**.



84

Perchè gli antibiotici sono usati male in Italia?

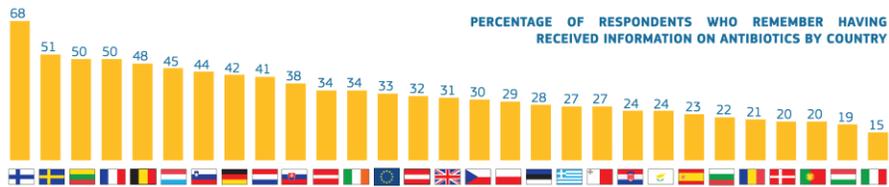
CONSUMPTION DECREASES AS KNOWLEDGE INCREASES

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



85

Perchè gli antibiotici sono usati male in Italia?



L'uso degli
antibiotici
in Italia
Rapporto Nazionale
Anno 2018



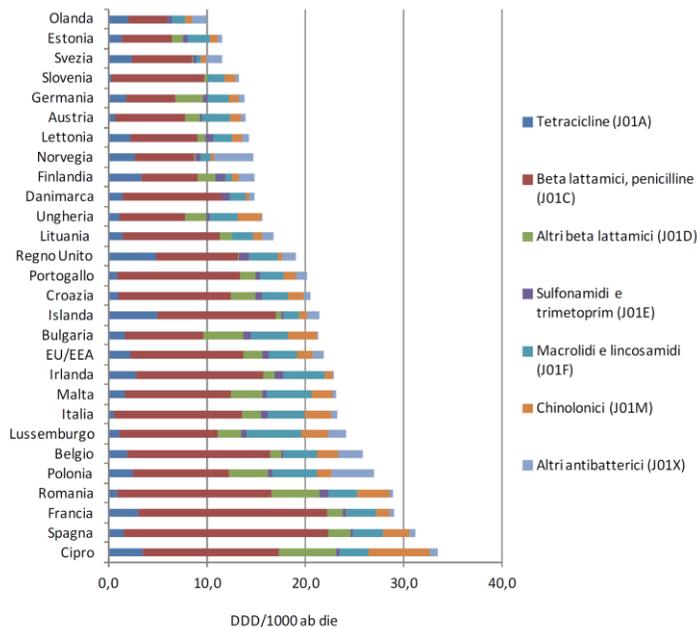
86

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).

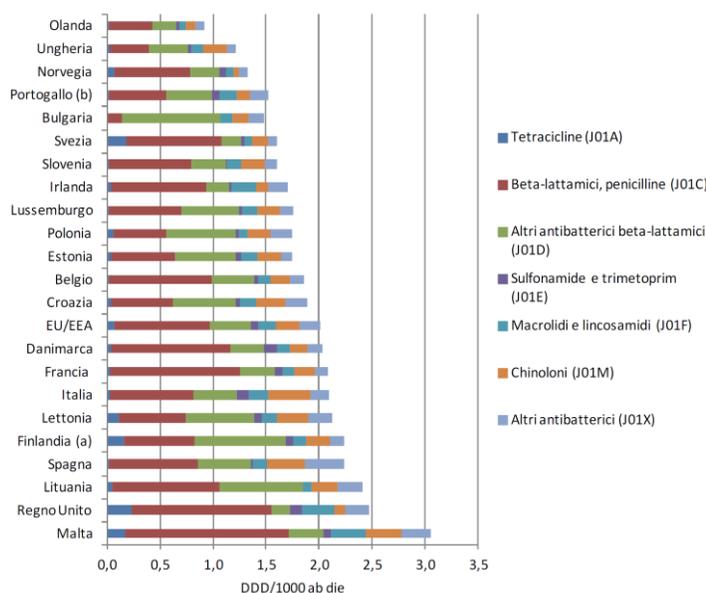
87

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



88

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



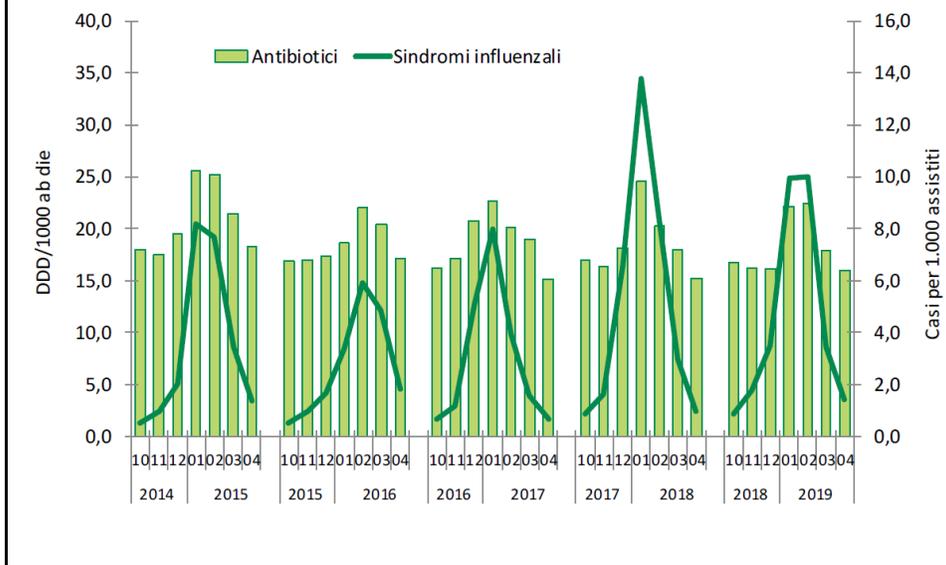
89

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.

90

Figura 2.11 Correlazione tra consumo (DDD/1000 ab *die*) di antibiotici sistemici (J01) in assistenza convenzionata e incidenza di sindromi influenzali (casi per 1000 assistiti) nel periodo 2014-2018



91

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/ sulfametozolo	Sulfonamidi e trimetopim	0,3	0,3	0,3	0,3

92

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.

93

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.

94

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

95

Tabella 5.2 Prevalenza d'uso inappropriato di antibiotici tra i soggetti affetti da patologie infettive

	Prevalenza d'uso inappropriato (%)			
	Antibiotici (qualsiasi categoria)	FLU, CEF e MAC*	CEF-I e FLU*	FLU
	Influenza, raffreddore, laringotracheite acuta	Faringite e Tonsillite acuta	Bronchite acuta ^o	Cistite non complicata [^]
Analisi geografica				
Nord	27,6	28,6	19,8	32,6
Centro	35,1	29,2	29,2	36,8
Sud e isole	40,7	34,5	42,1	34,3
Analisi per genere				
Maschi	30,7	30,4	29,3	
Femmine	35,0	31,3	30,2	34,2
Analisi per età				
≤24	32,1	30,7	12,1	28,4
25-34	27,0	27,5	20,3	32,3
35-44	28,4	29,6	22,1	32,9
45-54	29,2	30,3	26,7	34,6
55-64	33,1	33,4	30,3	38,0
65-74	45,1	33,5	33,0	-
≥75	45,6	34,1	37,1	-
Totale	33,1	30,9	29,8	34,2

* FLU: fluorochinoloni; CEF: cefalosporine; MAC: macrolidi; CEF-I: cefalosporine iniettive

^o senza diagnosi di BPCO/asma registrata nel periodo precedente alla diagnosi di bronchite acuta

[^] solo donne età <65 anni e senza diabete mellito tipo 2

La prevalenza di uso inappropriato di fluorochinoloni per Cistite non complicata per pazienti donne età <50 anni e senza diabete mellito tipo 2 è 32,3% (Nord: 31,2%, Centro: 33,6%, Sud e Isole: 32,6%)

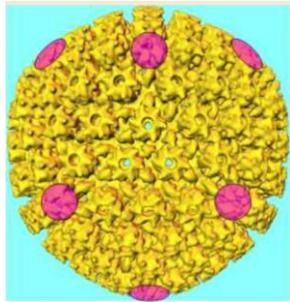
96

Farmaci antivirali



✓ Batteri

- ✓ Molti antibiotici
- ✓ Altamente selettiva
- ✓ Bassa tossicità



✓ Virus

- ✓ Pochi antivirali
- ✓ Utilizzano il metabolismo della cellula ospite
- ✓ Selettività difficile
- ✓ Tossicità

97

Farmaci antivirali

BATTERI

Metabolismo autonomo



Vari bersagli selettivi



Ridotta tossicità

Centinaia di antibiotici

VIRUS

Parassiti endocellulari obbligati



Rari bersagli selettivi



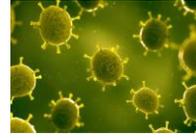
Elevata tossicità

<50 antivirali (oltre metà HIV)

Gli agenti più semplici sono i più difficili da controllare

98

Struttura dei virus



- ✓ Le particelle virali o **virioni** sono costituite da una o più molecole di DNA o RNA rivestite da un involucro proteico o **capside**
- ✓ In alcuni virus il nucleocapside (acido nucleico + capsid) può essere avvolto da un rivestimento membranoso (**envelope**)
- ✓ Le dimensioni possono variare da 10 a 400 nm
- ✓ I virus sono dei parassiti intracellulari che per potersi riprodurre devono:
 - 1) penetrare nella cellula ospite
 - 2) utilizzare i meccanismi cellulari per la sintesi del DNA e per la produzione di nuove particelle virali

99

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.

100

Necessità e requisiti del trattamento antivirale

- Ridurre morbilità e danni economici dovuti ad infezioni virali
 - Infezioni acute (es. influenza)
 - Infezioni persistenti (es. HIV, HCV)
 - Riattivazioni delle infezioni latenti negli immunodepressi (es. virus erpetici)
- Il trattamento efficace limita anche la diffusione dell'infezione virale
 - Paradigma "Treatment as prevention"
- Quasi tutti i farmaci antivirali devono essere introdotti all'interno della cellula
 - Eccezione: inibitori di ingresso
- Il farmaco antivirale non deve interferire con la risposta immunologica
 - Cooperazione fra farmaco e risorse proprie dell'ospite

101

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

102

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

103

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.

104

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

105

STRATEGIE TERAPEUTICHE NELL'APPROCCIO AL TRATTAMENTO DI INFEZIONI VIRALI

Bloccare l'attacco del virus a cellule
 Bloccare la decapsidazione del virus
 Inibire la sintesi proteica virale
 Inibire enzimi virali specifici
 Inibire l'assemblaggio virale
 Inibire il rilascio del virus
 Stimolare il sistema immunitario dell'ospite

- **Il successo della terapia si basa:**
 1. interferenza con funzioni specifiche del virus;
 2. interferenza con funzioni cellulari che impediscono la replicazione del virus
- **Idealmente il farmaco deve essere:**
 1. Idrosolubile;
 2. Stabile nel circolo;
 3. Facilmente assunto dalla cellula
- **e NON:**
 1. Tossico;
 2. Cancerogeno;
 3. Allergenico;
 4. Mutageno;
 5. Teratogeno

106

Farmaci ad attività antivirale

- **Interferoni**
 - Non sono propriamente farmaci in quanto prodotti dall'organismo in risposta all'infezione virale
 - Possono essere somministrati per aumentare le difese antivirali naturali
- **Antivirali propriamente detti**
 - Inibiscono specifiche tappe del ciclo di replica mediante attacco su bersagli virali
- **Farmaci con bersagli cellulari**
 - Interferiscono con funzioni della cellula importanti per il ciclo di replica virale

107

Interferone (IFN)

- Insieme di proteine inducibili implicate in
 - **Risposta antivirale**
 - Regolazione crescita e differenziamento cellulare
 - Risposta immunitaria innata
- SISTEMA INTERFERON
 - Tipo I
 - **Alfa**, **Beta**, Epsilon, Kappa, Omega
 - Tipo II
 - Gamma
 - Tipo III
 - Lambda

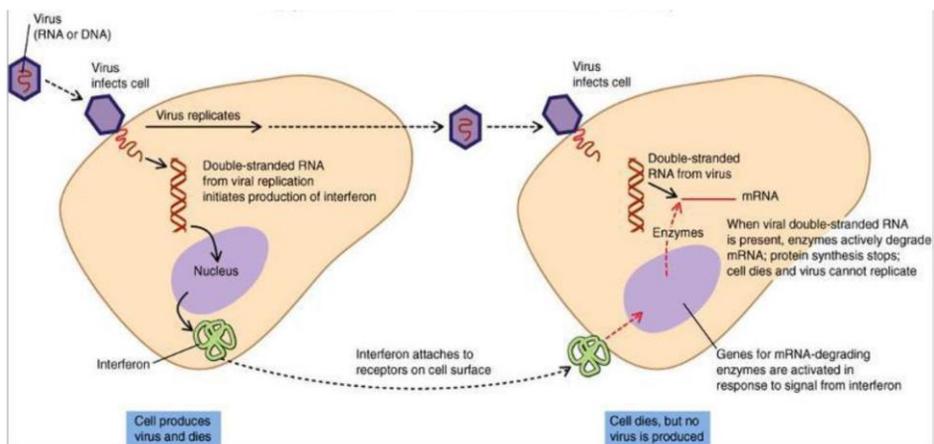
108

TABELLA 30-7 Proprietà degli interferoni umani

Proprietà	Tipo		
	Alfa	Beta	Gamma
Nomenclatura attuale	IFN- α	IFN- β	IFN- γ
Precedente designazione	Leucocitario	Fibroblastico	Interferone immune
Designazione del tipo	Tipo I	Tipo I	Tipo II
Numero dei geni che codificano per la famiglia	≥ 20	1	1
Fonte cellulare principale	La maggior parte dei tipi di cellula	La maggior parte dei tipi di cellula	Linfociti
Agente induttore	Virus; dsRNA	Virus; dsRNA	Mitogeni
Stabilità a pH 2,0	Stabile	Stabile	Labile
Glicosilato	No	Si	Si
Introni nei geni	No	No	Si
Omologia con IFN- α	80-95%	30%	< 10%
Localizzazione cromosomica dei geni	9	9	12
Dimensioni delle proteine secrete (numero di aminoacidi)	165	166	143
Recettore di IFN	IFNAR	IFNAR	IFNGR
Localizzazione dei geni del recettore di IFN	21	21	6

109

Interferone alfa e beta



110

Interferon

- Non hanno specificità di virus ma hanno **specificità di specie**
 - Non posso estrarre IFN da un animale e usarlo nell'uomo
- Proteine di ~160 aa
 - Somministrazione sottocutanea
 - Coniugazione con polietilenglicole (PEG) aumenta emivita: IFN peghilato somministrato una volta alla settimana
 - Non impiegati come antivirali finché non è stato possibile produzione mediante tecnologia DNA ricombinante (anni '80)
 - IFN alfa non è glicosilato, è stata la prima proteina umana importante ad essere clonata in E. coli

111

Interferon – Uso clinico

- Infezioni virali
 - Epatite B cronica
 - Epatite C cronica
 - Papillomavirus
 - Herpes Zoster
- Tumori
 - Sarcoma di Kaposi, melanomi, alcune leucemie e linfomi
- Malattie neurodegenerative
 - Sclerosi multipla

112

Interferon – Problemi nell'uso clinico

- Effetti indesiderati
 - Febbre
 - Cefalea
 - Dolori muscolari
 - Vomito e diarrea
 - Malessere diffuso
 - Affaticabilità
 - Depressione
- Tossicità
 - Rene
 - Fegato
 - Midollo osseo
 - Muscolo cardiaco
- Risposta anticorpale anti-IFN
 - Alcuni anticorpi sembrano neutralizzare l'effetto dell'IFN
 - Fenomeno descritto soprattutto in pazienti con Sclerosi Multipla
- Costi

113

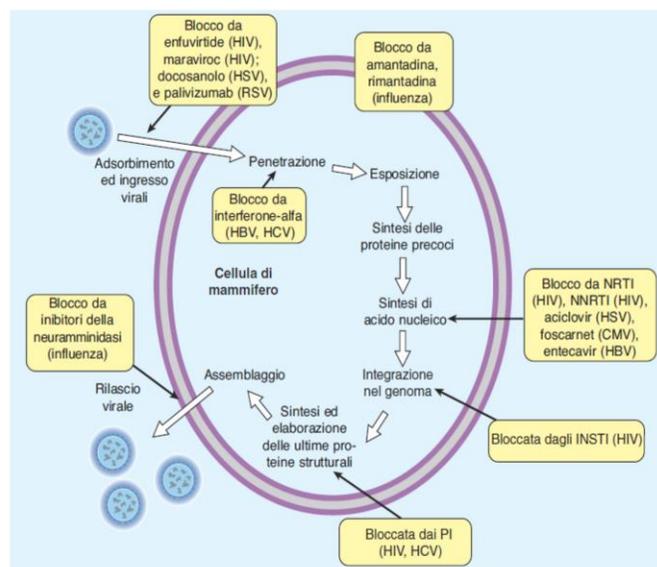
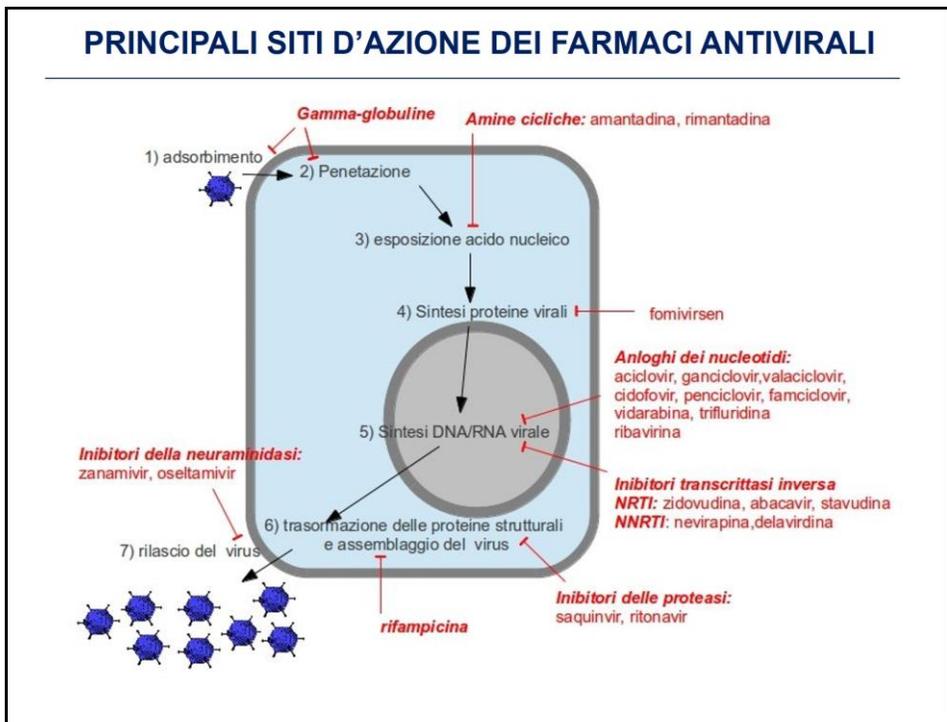


FIGURA 49-1. I principali siti d'azione dei farmaci antivirali. Nota: si ritiene che gli interferoni alfa abbiano siti d'azione multipli. (Modificata da Trevor AJ, Katzung BG, Masters SB: *Pharmacology: Examination & Board Review*, 6^a ed. McGraw-Hill, 2002.) (Si veda il testo a pag. 950 e fig. 49-3. Per la possibile sede di azione dei farmaci antiEbola si veda apposito paragrafo, N.d.T.)

114



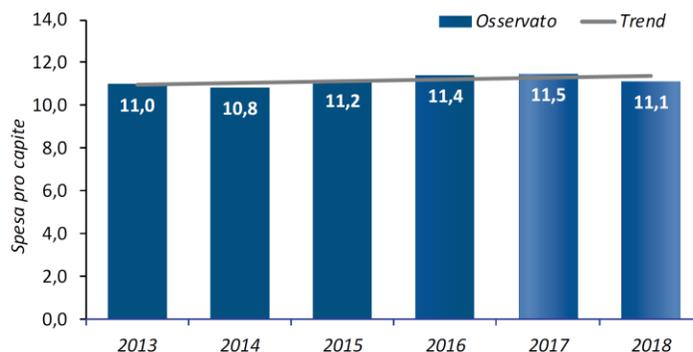
115

FARMACI ANTIVIRALI

- La conoscenza dei meccanismi di replicazione virale ha permesso di comprendere quali tappe critiche del ciclo vitale dei virus possono essere scelte come obiettivi della terapia antivirale
- I farmaci antivirali condividono la comune caratteristica di essere virustatici: sono attivi solo contro il virus in replicazione e non influenzano il virus latenti
- La terapia antivirale attualmente disponibile comprende i farmaci attivi contro i virus *herpes*, epatite C (HCV), epatite B (HBV), papilloma, influenza e dell'immunodeficienza umana (HIV)

116

Figura 5.2.12a. Antivirali anti-HIV, andamento temporale della spesa pro capite (2013-2018)



117

Il problema della resistenza ai farmaci antivirali

- I virus generano con facilità mutanti
 - Più facile per i virus che esistono come **quasispecie**
 - Più facile per i virus che usano NA-polimerasi ad alto **tasso di errore**
- Un mutante può essere **casualmente** meno sensibile ad un farmaco
 - Il farmaco seleziona i mutanti ad esso resistenti
 - La selezione opera sul **virus in attiva replica**
 - Se la replica virale è bloccata anche la generazione e selezione dei mutanti è bloccata
- Mutanti resistenti possono esistere anche **prima del contatto** con il farmaco a cui sono resistenti
 - Variabilità naturale
 - Trasmissione ceppi resistenti da parte di soggetti in trattamento antivirale

118

Tabella 5.2.12c. Antivirali anti-HIV, prescrizione per categoria terapeutica e per sostanza nel 2018

Sottogruppi e sostanze	Spesa pro capite	Δ % 18-17	DDD/1000 ab die	Δ % 18-17
Antivirali anti-HIV in regimi coformulati	5,07	19,5	0,6	18,3
Nucleosidi e nucleotidi inibitori della trascrittasi inversa	1,90	-33,4	0,9	-7,1
Inibitori dell'integrasi	1,85	10,8	0,4	19,5
Inibitori delle proteasi da soli o in associazione	1,83	-13,5	0,4	-12,5
Non nucleosidi inibitori della trascrittasi inversa	0,32	-23,2	0,2	-13,8
Altri antivirali anti -HIV	0,15	-16,6	0,0	-15,5
Antivirali anti-HIV	11,11	-3,1	2,4	0,3
dolutegravir/abacavir/lamivudina	1,51	38,3	0,2	39,2
elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamide	1,41	>100	0,1	>100
emtricitabina/rilpivirina/tenofovir alafenamide	1,32	>100	0,2	>100
dolutegravir	1,17	33,9	0,2	34,0
emtricitabina/tenofovir alafenamide	1,09	>100	0,2	>100
darunavir/cobicistat	0,82	41,4	0,2	41,4
raltegravir	0,68	-14,6	0,2	5,8
emtricitabina/rilpivirina/tenofovir disoproxil	0,45	-64,9	0,1	-64,9
darunavir	0,41	-37,0	0,1	-37,1
tenofovir disoproxil	0,34	-49,8	0,2	-1,2

119

TABELLA 30-6 Principali composti antivirali usati per il trattamento delle infezioni virali

Farmaco	Nucleoside analogo	Meccanismo d'azione	Spettro virale ¹
Aciclovir	SI	Inibitore della polimerasi virale	Herpes simplex, varicella-zoster
Amantadina	No	Blocca la denudazione virale	Influenza A
Cidofovir	No	Inibitore della polimerasi virale	Citomegalovirus, herpes simplex, poliomavirus
Didanosina (ddI)	SI	Inibitore della trascrittasi inversa	HIV-1, HIV-2
Entecavir	SI	Inibitore della trascrittasi inversa	HBV
Foscarnet	No	Inibitore della polimerasi virale	Herpesvirus, HIV-1, HBV
Fuzeon	No	Inibitore della fusione di HIV (blocca l'ingresso del virus)	HIV-1
Ganciclovir	SI	Inibitore della polimerasi virale	Citomegalovirus
Indinavir	No	Inibitore della proteasi di HIV	HIV-1, HIV-2
Lamivudina (3TC)	SI	Inibitore della trascrittasi inversa	HIV-1, HIV-2, HBV
Lopinavir	No	Inibitore della proteasi HIV	HIV-1
Maraviroc	No	Inibitore di entrata (blocca il legame a CCR5)	HIV-1
Nevirapina	No	Inibitore della trascrittasi inversa	HIV-1
Oseltamivir	No	Inibitore della neuraminidasi virale	Influenza A e B
Raltegravir	No	Inibitore dell'integrasi	HIV-1
Ribavirin	SI	Forse blocca il capping dell'mRNA virale	Virus respiratorio sinciziale; influenza A e B; febbre di Lassa, epatite C, altri
Ritonavir	No	Inibitore della proteasi di HIV	HIV-1, HIV-2
Saquinavir	No	Inibitore della proteasi di HIV	HIV-1, HIV-2
Stavudina (d4T)	SI	Inibitore della trascrittasi inversa	HIV-1, HIV-2
Trifluridina	SI	Inibitore della polimerasi virale	Herpes simplex, citomegalovirus, vaccinia
Valaciclovir	SI	Inibitore della polimerasi virale	Herpesvirus
Vidarabina	SI	Inibitore della polimerasi virale	Herpesvirus, vaccinia, HBV
Zalcitabina (ddC)	SI	Inibitore della trascrittasi inversa	HIV-1, HIV-2, HBV
Zidovudina (AZT)	SI	Inibitore della trascrittasi inversa	HIV-1, HIV-2, HTLV-1

¹ HIV-1, HIV-2, virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 e tipo 2; HBV, virus dell'epatite B; HTLV-1, virus tipo 1 della leucemia umana a cellule T.

120

VIRUS DELL'EPATITE

Hepatitis A virus (HAV): virus a ssRNA, trasmesso quasi esclusivamente per via oro-fecale; non dà luogo a forme croniche

Hepatitis B virus (HBV): virus a DNA, trasmesso per via percutanea, sessuale e perinatale. Può dare luogo a forme croniche

Hepatitis C virus (HCV): virus a ssRNA, trasmesso prevalentemente per via percutanea. Dà spesso luogo a forme croniche

Hepatitis D virus (HDV): virus difettivo a ssRNA, richiede la funzione helper di HBV. È trasmesso per via percutanea, sessuale e perinatale e dà spesso luogo a forme croniche

Hepatitis E virus (HEV): virus a ssRNA, trasmesso quasi esclusivamente per via oro-fecale, non dà luogo a forme croniche

121

TIPOLOGIE DI VIRUS DELL'EPATITE

	A	B	C	D	E
Sorgente del virus	feci	sangue/fluidi organici di der. ematica	sangue/fluidi organici di der. ematica	sangue/fluidi organici di der. ematica	feci
Via di trasmissione	oro-fecale	percutanea permucosale	percutanea permucosale	percutanea permucosale	oro-fecale
Infezione cronica	no	sì	sì	sì	no
Prevenzione	immunizzazione prima della esposizione	immunizzazione prima/dopo l'esposizione	screening donatori di sangue; modificazione comportamenti a rischio	immunizzazione prima/dopo l'esposizione; modificazione comportamenti a rischio	uso di acqua potabile di origine "sicura"

122

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

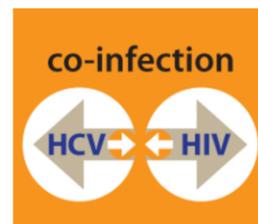
HCV è un virus positivo a filamento di RNA con diverse pro-proteine non strutturali, che rappresentano il target per lo sviluppo dei farmaci.

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

123

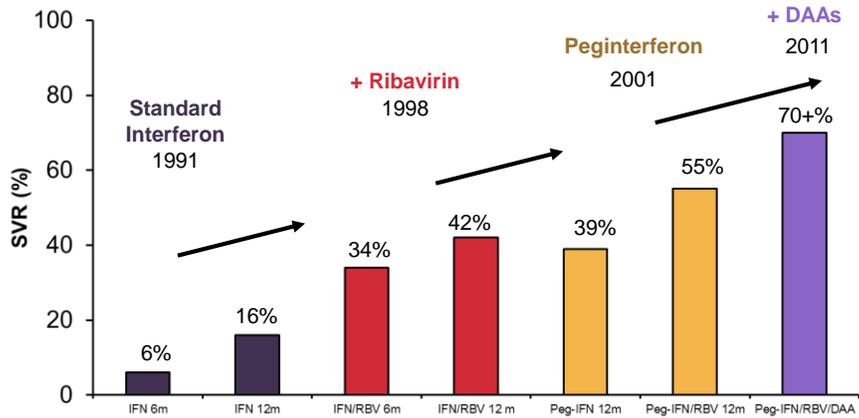
FATTORI CHE FAVORISCONO LA PROGRESSIONE O LA CRONICITÀ DI HCV

- Elevata assunzione di alcool
- Età > 40 anni al momento dell'infezione
- co-infezione da HIV
- Altri
 - Sesso maschile
 - co-infezione cronica da HBV



124

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



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

125

Nuovi anti-epatite C in commercio in Italia



Tutti inibitori diretti del virus, molto costosi, ma molto efficaci. Tutti con registro AIFA

SOVALDI®
(sofosbuvir)

OLYSIO®
(simeprevir)

DAKLINZA®
(daclatasvir)

HARVONI®
(ledipasvir/sofosbuvir)

VIEKIRAX®
(ombitasvir/paritaprevir/ritonavir)

EXVIERA®
(dasabuvir)

ZEPATIER®
(elbasvir/grazoprevir)

EPCLUSA®
(sofosbuvir/velpatasvir)

MAVIRET®
(glecaprevir/pibrentasvir)

126