

## 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)

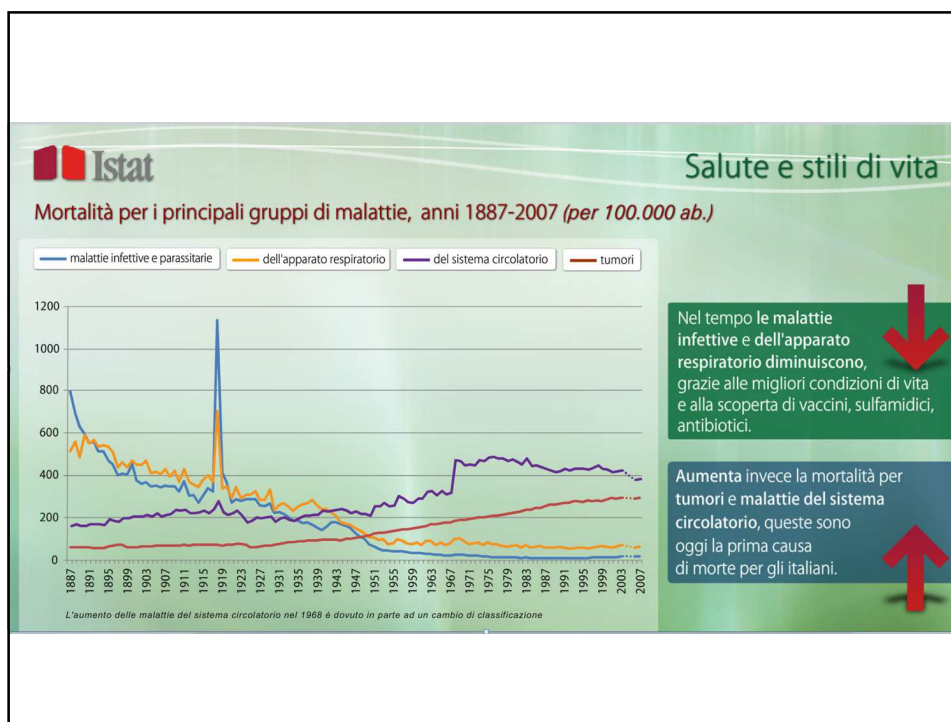
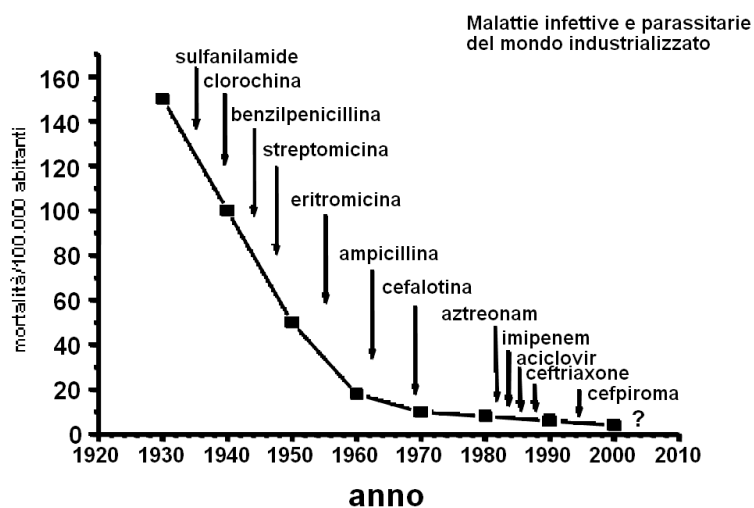
### ANTIBIOTICO

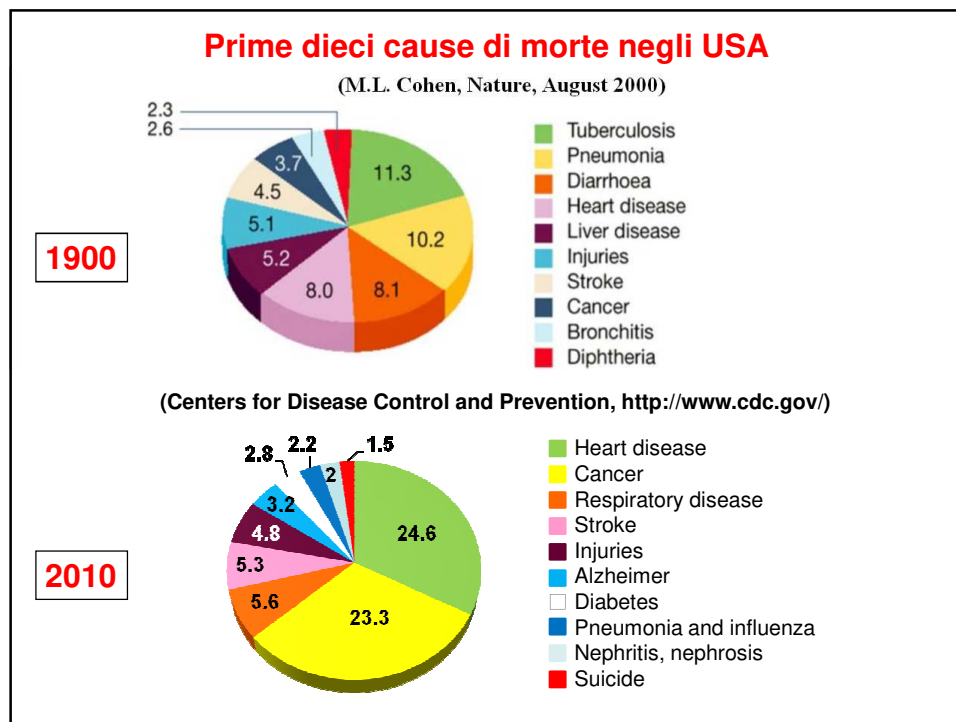
**Sostanza prodotta da alcuni batteri e funghi che  
inibisce lo sviluppo di altri microrganismi  
(Gruppo di composti chimicamente eterogenei)**

### CHEMIOTERAPICO

**Sostanza prodotta per sintesi chimica**

## Mortalità per malattie infettive e parassitarie nel mondo industrializzato





## 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

Aminoglicosidi  
Antibiotici beta-lattamici  
Bacitracina  
Chinoloni  
Daptomicina  
Isoniazide  
Ketolidi  
Metronidazolo  
Pirazinamide  
Polimixine  
Rifampicina  
Vancomicina

#### Farmaci batteriostatici

Clindamicina  
Cloramfenicolo  
Etambutolo  
Macrolidi  
Nitrofurantoina  
Novobiocina  
Ossazolidinoni  
Sulfonamidi  
Tetracicline  
Tigeciclina  
Trimetoprim



## 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.

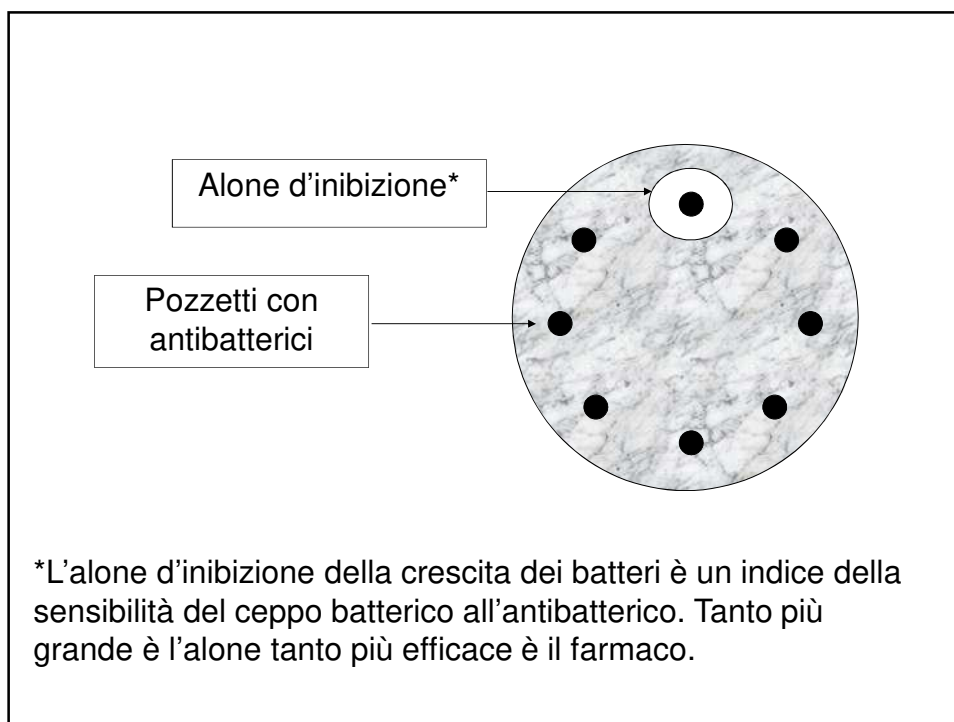
MIC<sub>50</sub> = inibire in coltura il 50% dei batteri;

MIC<sub>90</sub> = 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 ( $\beta$ -lattamasi) in grado di inattivare il farmaco

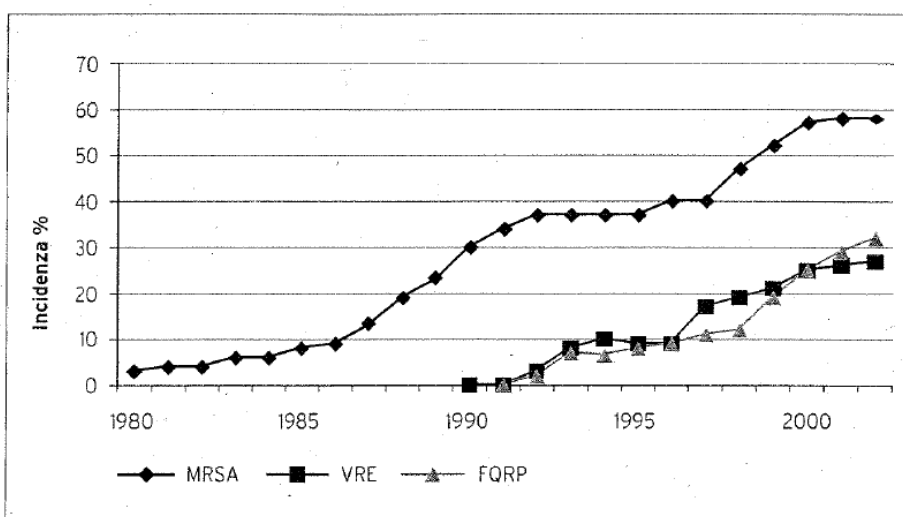
Gli antibatterici non sono causa di resistenza batterica ma hanno un ruolo come fattori di selezione, nel senso che favoriscono la diffusione dei batteri ad essi resistenti

## PRINCIPALI MECCANISMI DI RESISTENZA

- **Produzione di enzimi** che degradano il farmaco (es.  $\beta$ -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)

**Primi ceppi resistenti per antibiotico<sup>4</sup>** (da Dialogo sui Farmaci 2010; 3: 100-6)

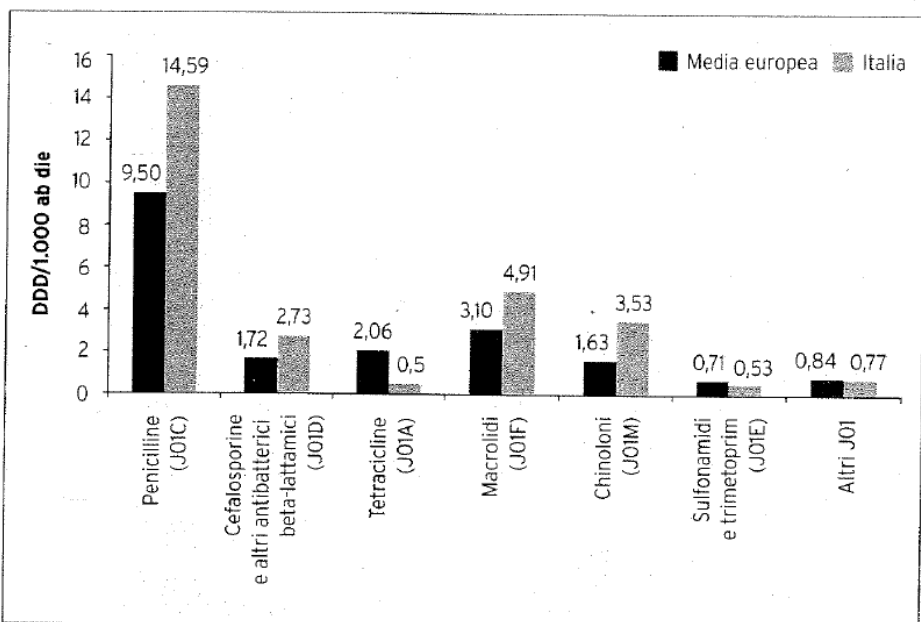
| Antibiotico       | Anno di approvazione | Individuazione di ceppi resistenti |
|-------------------|----------------------|------------------------------------|
| Penicillina       | 1943                 | 1940                               |
| Streptomicina     | 1947                 | 1947                               |
| Tetraciclina      | 1952                 | 1956                               |
| Vancomicina       | 1952                 | 1987                               |
| Meticillina       | 1960                 | 1961                               |
| Acido nalidissico | 1964                 | 1966                               |
| Gentamicina       | 1967                 | 1969                               |
| Cefotaxima        | 1981                 | 1981-1983                          |
| Ciprofloxacina    | 1988                 | 1987                               |
| Linezolid         | 2000                 | 1999                               |
| Daptomicina       | 2003                 | 2004                               |

**Incremento di resistenza degli antibiotici<sup>7</sup>** (da Dialogo sui Farmaci 2010; 3: 100-6)

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



**Consumo di alcune classi di antibiotici in Italia rispetto alla media europea (anno 2007)<sup>2</sup>** (da Dialogo sui Farmaci 2010; 3: 100-6)



(da Dialogo sui Farmaci 2010; 3: 100-6)

**Tasso di resistenza dei principali ceppi batterici: confronto tra Italia, Francia, Germania, Regno Unito, Spagna, Svezia (2008)<sup>8</sup>**

| Batterio                        | Antibiotico                   | % Resistenza |         |          |             |        |        |
|---------------------------------|-------------------------------|--------------|---------|----------|-------------|--------|--------|
|                                 |                               | Italia       | Francia | Germania | Regno Unito | Spagna | Svezia |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | Penicilline                   | 10-25        | 25-50   | 5-10     | 1-5         | 10-25  | 1-5    |
|                                 | Eritromicina                  | 25-50        | 25-50   | 5-10     | 5-10        | 10-25  | 5-10   |
|                                 | Eritromicina E Penicillina    | 5-10         | 25-50   | 1-5      | 1-5         | 10-25  | <1     |
| <i>Staphylococcus aureus</i>    | Oxacillina                    | 25-50        | 10-25   | 10-25    | 25-50       | 25-50  | <1     |
| <i>Enterococcus faecalis</i>    | Aminoglicosidi                | 25-50        | 10-25   | 25-50    | 25-50       | 25-50  | 10-25  |
| <i>Enterococcus faecium</i>     | Vancomicina                   | 5-10         | <1      | 5-10     | 25-50       | 1-5    | 1-5    |
| <i>Escherichia coli</i>         | Cefalosporine III Generazione | 10-25        | 1-5     | 1-5      | 5-10        | 5-10   | 1-5    |
|                                 | Fluorochinoloni               | 25-50        | 10-25   | 10-25    | 10-25       | 25-50  | 10-25  |
|                                 | Aminoglicosidi                | 10-25        | 5-10    | 5-10     | 5-10        | 10-25  | 1-5    |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>    | Cefalosporine III Generazione | 25-50        | 10-25   | 10-25    | 5-10        | 10-25  | 1-5    |
|                                 | Fluorochinoloni               | 25-50        | 10-25   | 10-25    | 5-10        | 10-25  | 5-10   |
|                                 | Aminoglicosidi                | 25-50        | 10-25   | 5-10     | 5-10        | 5-10   | 1-5    |
|                                 | Carbapenemi                   | 1-5          | <1      | <1       | 1-5         | <1     | <1     |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>   | Piperacillina                 | 10-25        | 10-25   | 5-10     | 1-5         | 5-10   | 1-5    |
|                                 | Ceftazidima                   | 10-25        | 5-10    | 5-10     | 1-5         | 10-25  | 5-10   |
|                                 | Fluorochinoloni               | 25-50        | 10-25   | 10-25    | 5-10        | 10-25  | 5-10   |
|                                 | Aminoglicosidi                | 25-50        | 10-25   | 5-10     | 1-5         | 10-25  | <1     |
|                                 | Carbapenemi                   | 25-50        | 10-25   | 10-25    | 5-10        | 10-25  | 1-5    |

## **FATTORI CONDIZIONANTI L'EFFICACIA DI UN ANTIBATTERICO**

- Suscettibilità batterica (resistenza primaria)
- Resistenza batterica (resistenza acquisita)
- Meccanismo d'azione e cinetica del farmaco
- Caratteristiche dell'ospite (età, immunodepressione, altre patologie concomitanti, ecc.)
- Caratteristiche dell'infezione (sede, gravità, ecc.)
- Corretto impiego del farmaco (vedi diapo successiva)

## **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

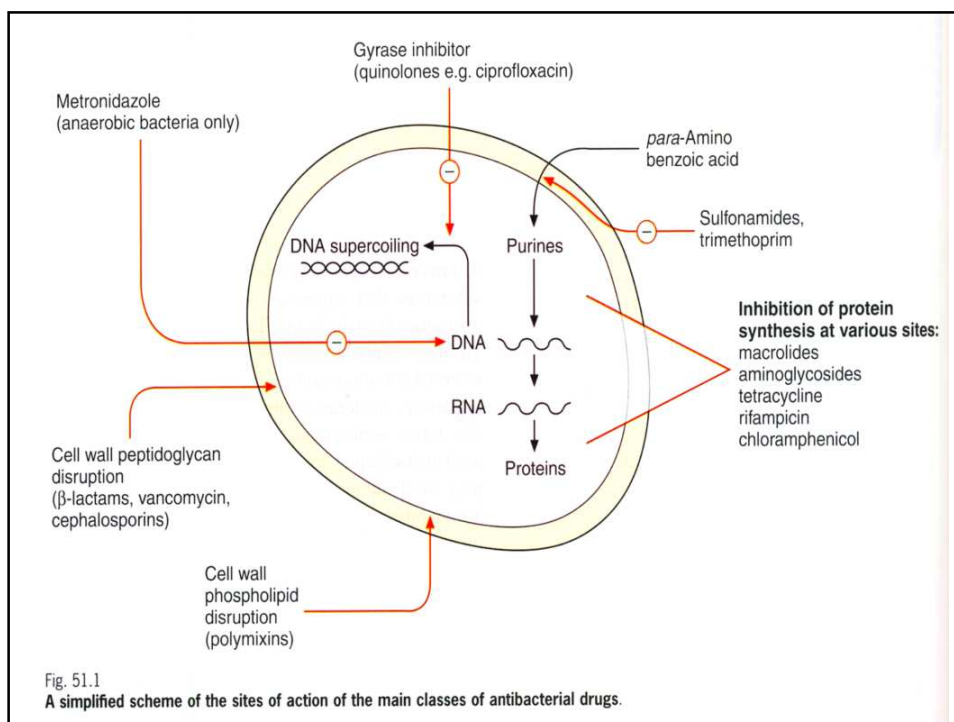


Tabella 45.1

## CLASSIFICAZIONE DEI FARMACI ANTIBATTERICI

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

Tabella 7.2.8a. Antibiotici, consumo (DDD/1000 ab die) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2007-2015

| Sottogruppi e sostanze                                                   | 2007        | 2008        | 2009        | 2010        | 2011*       | 2012        | 2013        | 2014        | 2015        | Δ %<br>15-14 |
|--------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--------------|
| Chinoloni                                                                | 3,2         | 3,3         | 3,3         | 3,3         | 3,7         | 3,6         | 3,7         | 3,5         | 3,5         | -1,1         |
| Associazioni di penicilline                                              | 7,3         | 7,9         | 8,5         | 8,2         | 9,4         | 9,2         | 9,9         | 9,8         | 9,6         | -1,9         |
| Macrolidi e lincosamidi                                                  | 4,7         | 4,8         | 4,9         | 4,6         | 4,7         | 4,3         | 4,4         | 4,3         | 4,1         | -3,2         |
| Cefalosporine im/ev III-IV gen                                           | 0,4         | 0,4         | 0,4         | 0,4         | 0,7         | 0,7         | 0,7         | 0,6         | 0,6         | -3,3         |
| Cefalosporine orali                                                      | 2,1         | 2,1         | 2,1         | 1,9         | 1,9         | 1,8         | 1,8         | 1,7         | 1,7         | -0,1         |
| Penicilline ad ampio spettro e penicilline sensibili alle beta lattamasi | 4,3         | 4,1         | 3,7         | 3,1         | 3,0         | 2,7         | 2,6         | 2,3         | 2,2         | -6,8         |
| Glicopeptidi                                                             | <0,05       | <0,05       | <0,05       | <0,05       | 0,1         | 0,1         | 0,1         | 0,1         | 0,1         | -9,3         |
| Aminoglicosidi                                                           | <0,05       | <0,05       | <0,05       | <0,05       | 0,1         | 0,1         | 0,1         | 0,1         | 0,1         | -5,9         |
| Tetraciline                                                              | 0,3         | 0,3         | 0,3         | 0,3         | 0,3         | 0,3         | 0,3         | 0,3         | 0,3         | -6,5         |
| Sulfonamidi e trimetoprim                                                | 0,4         | 0,4         | 0,3         | 0,3         | 0,2         | 0,4         | 0,4         | 0,4         | 0,3         | -1,1         |
| Cefalosporine im/ev II gen                                               | 0,1         | 0,1         | 0,1         | <0,05       | <0,05       | <0,05       | <0,05       | <0,05       | <0,05       | -42,7        |
| Cefalosporine im/ev I gen                                                | -           | -           | -           | -           | 0,1         | 0,1         | 0,1         | 0,1         | 0,1         | 0,4          |
| Monobattami                                                              | -           | -           | -           | -           | <0,05       | <0,05       | <0,05       | <0,05       | <0,05       | 29,8         |
| Antibiotici vs germi resistenti (uso esclusivo ospedaliero)              | -           | -           | -           | -           | <0,05       | <0,05       | <0,05       | <0,05       | <0,05       | 4,0          |
| <b>Antibiotici</b>                                                       | <b>22,8</b> | <b>23,4</b> | <b>23,6</b> | <b>22,1</b> | <b>24,4</b> | <b>23,3</b> | <b>24,1</b> | <b>23,4</b> | <b>22,8</b> | <b>-2,7</b>  |
| amoxicillina+acido clavulanico                                           | 7,3         | 7,9         | 8,4         | 8,2         | 9,2         | 9,0         | 9,6         | 9,5         | 9,4         | -1,8         |
| levofloxacina                                                            | 1,2         | 1,4         | 1,5         | 1,6         | 1,9         | 1,8         | 1,9         | 1,9         | 1,9         | 1,5          |
| ceftriaxone                                                              | 0,3         | 0,4         | 0,4         | 0,4         | 0,6         | 0,5         | 0,5         | 0,5         | 0,5         | -3,9         |
| claritromicina                                                           | 2,9         | 3,1         | 3,2         | 3,0         | 3,0         | 2,7         | 2,8         | 2,7         | 2,6         | -3,3         |
| ciprofloxacina                                                           | 0,8         | 0,9         | 1,0         | 1,0         | 1,2         | 1,2         | 1,2         | 1,2         | 1,2         | 0,2          |
| cefixima                                                                 | 0,9         | 0,9         | 1,0         | 1,0         | 1,0         | 1,0         | 1,0         | 1,0         | 1,0         | 0,7          |
| azitromicina                                                             | 1,2         | 1,2         | 1,3         | 1,3         | 1,4         | 1,3         | 1,4         | 1,4         | 1,4         | -0,8         |
| prulifloxacina                                                           | 0,3         | 0,3         | 0,3         | 0,3         | 0,3         | 0,3         | 0,2         | 0,2         | 0,2         | -9,4         |
| amoxicillina                                                             | 3,9         | 3,8         | 3,5         | 2,9         | 2,8         | 2,5         | 2,4         | 2,2         | 2,1         | -7,3         |
| ceftibuten                                                               | 0,3         | 0,3         | 0,3         | 0,3         | 0,2         | 0,2         | 0,2         | 0,2         | 0,2         | 0,2          |

\* interruzione di serie storica

## **ANTIBATTERICI $\beta$ -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. Problema rilevante è l'insorgenza in Ospedale di ceppi di *S. aureus* meticillino resistenti (MRSA) che rendono inefficace il loro uso



### 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  $\beta$ -lattamasi si trovano anche in associazione con gli **inibitori delle  $\beta$ -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                  |
| <b>Cefazolina</b> ( <i>generico, Cefamezin®</i> , ecc.) | ev, im    | 1,8         | 6-8                  |
| Cefatrizina ( <i>Trizina®</i> )                         | os        | 1,5         | 6-8                  |
| Cefalexina ( <i>Keforal®</i> , <i>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) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-------------|----------------------|
| <b>Cefamandolo</b> (generico, <i>Cefam</i> <sup>®</sup> )                                     | ev, im     | 0,8         | 4-6                  |
| Cefoxitina ( <i>Mefoxin</i> <sup>®</sup> , ecc.)                                              | ev, im     | 0,8         | 6                    |
| Cefmetazolo ( <i>Metafar</i> <sup>®</sup> )                                                   | im         | 1,5         | 6-8-12               |
| <b>Cefuroxima</b> (generico, <i>Curoxim</i> <sup>®</sup> , <i>Oraxim</i> <sup>®</sup> , ecc.) | ev, im, os | 1,3         | 8-12                 |
| <b>Cefonicid</b> (generico, <i>Cefodie</i> <sup>®</sup> , ecc.)                               | ev, im     | 4,4         | 24                   |
| <b>Cefaclor</b> (generico, <i>Panacef</i> <sup>®</sup> , ecc.)                                | os         | 0,7         | 8                    |
| Cefprozil ( <i>Cronocef</i> <sup>®</sup> , <i>Rozicef</i> <sup>®</sup> )                      | 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) |
|---------------------------------------------------------------------------|-----------|-------------|----------------------|
| <b>Cefotaxima</b> (generico, <i>Zariviz</i> <sup>®</sup> , ecc.)          | ev, im    | 1           | 6-12                 |
| Cefoperazone ( <i>Dardum</i> <sup>®</sup> )                               | im        | 2,1         | 12                   |
| Ceftizoxima ( <i>Eposerin</i> <sup>®</sup> )                              | ev, im    | 2           | 12                   |
| <b>Ceftriaxone</b> (generico, <i>Rocefin</i> <sup>®</sup> , ecc.)         | ev, im    | 8           | 24                   |
| <b>Ceftazidima</b> (generico, <i>Glazidim</i> <sup>®</sup> , ecc.)        | ev, im    | 1,8         | 8-12                 |
| Cefodizime ( <i>Diezime</i> <sup>®</sup> , ecc.)                          | ev, im    | 2,5-4       | 12-24                |
| Cefixima (generico, <i>Cefixoral</i> <sup>®</sup> , ecc.)                 | os        | 3-4         | 12                   |
| Cefpodoxima ( <i>Cefodox</i> <sup>®</sup> , ecc.)                         | os        |             | 12                   |
| Cefditoren ( <i>Glasion</i> <sup>®</sup> , <i>Redeguan</i> <sup>®</sup> ) | os        |             | 12                   |
| Ceftibuten ( <i>Cedax</i> <sup>®</sup> , <i>Isocef</i> <sup>®</sup> )     | 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 ( <i>Cepim</i> <sup>®</sup> , 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

## ALCUNI INTERVENTI INFERMERISTICI IN CORSO DI TERAPIA CON PENICILLINE O CEFALOSPORINE

**Diarrea:** in genere non è così grave da interrompere la terapia. Monitorare il paziente per eventuali segni di disidratazione. Consigliare fermenti lattici o vitamine.

**Superinfezioni:** stomatiti orali, prurito anale e genitale, vaginiti e secrezione vaginale. Riferire tempestivamente se queste infezioni sono resistenti all'antibiotico. Educare il paziente riguardo una meticolosa igiene orale e perianale.

**Alterazioni nei test di funzionalità renale o epatica:** monitorare i dati di laboratorio e riferire al medico.

### ALCUNI INTERVENTI INFERMERISTICI IN CORSO DI TERAPIA CON PENICILLINE O CEFALOSPORINE

**Ipoprotrombinemia:** esaminare il paziente per eventuali ecchimosi in seguito a traumi minori, sanguinamento prolungato dal sito dell'infusione o dalla ferita chirurgica, eventuali petecchie, sanguinamento gengivale o emottisi. Segnalare al medico qualunque segno di ipoprotrombinemia. La terapia consiste nella somministrazione di vitamina K.

**Tromboflebiti:** ispezionare la zona dell'endovena frequentemente, ogni volta che si cambia la medicazione e quando si cambia sito. Chiedere al paziente se prova dolore. Riferire arrossamenti, calore, dolenzia, o edema nel sito; se la tromboflebite si trova negli arti inferiori la flessione dorsale del piede può provocare dolore nella zona del polpaccio.

**Squilibri elettrolitici:** Se un paziente sviluppa iperpotassiemia o ipersodioemia analizzare il contenuto di elettroliti dell'antibiotico, la maggior parte delle cefalosporine hanno un elevato contenuto di elettroliti.

### 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, *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.

## 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.

### **ALCUNI INTERVENTI INFERMERISTICI IN CORSO DI TERAPIA CON MACROLIDI**

- IRRITAZIONE GASTROINTESTINALE:  
se questo effetto è leggero incoraggiare il paziente a proseguire la terapia, consigliare l'uso di fermenti lattici o vitamine.
- TROMBOFLEBITI:  
ispezionare la zona dell'endovena frequentemente, ogni volta che si cambia la medicazione e quando si cambia sito. Chiedere al paziente se prova dolore. Riferire arrossamenti, calore, dolenzia, o edema nel sito; se la tromboflebite si trova negli arti inferiori la flessione dorsale del piede pu® provocare dolore nella zona del polpaccio.
- EPATITE COLOSTATICA:  
Controllare il colore della pelle, nausea, vomito e parametri di funzionalità epatica (GOT, GPT).

### **AMINOGLICOSIDI**

- Battericidi, inibitori della sintesi proteica.
- Sono più tossici di altre classi di antibatterici, tuttavia sono utili nel trattamento di infezioni causate da batteri aerobi gram negativi.
- Non sono assorbiti per via orale, pertanto si somministrano per via parenterale, tranne quando si tratta o previene un'infezione gastrointestinale (uso topico della via orale)

## AMINOGLICOSIDI

- **STREPTOMICINA** (farmaco a denominazione generica)  
Usi clinici: tubercolosi (farmaco di prima scelta)
- **GENTAMICINA** (generico, *Gentalyn*<sup>®</sup>, *Gentomil*<sup>®</sup>)
- **TOBRAMICINA** (generico, *Bramici*<sup>®</sup>, *Nebicina*<sup>®</sup>, *Tobi*<sup>®</sup>)
- **NETILMICINA** (*Zetamicin*<sup>®</sup>)
- **AMIKACINA** (generico, *Amikan*<sup>®</sup>, ecc.)  
Uso sistemico: gravi infezioni ospedaliere da gram negativi.  
Esistono anche formulazioni per uso topico (colliri, ecc.)
- **NEOMICINA** (*Cicatrene*<sup>®</sup>, ecc.), **PARAMOMICINA** (*Humatin*<sup>®</sup>, *Kaman*<sup>®</sup>)  
Uso topico per infezioni cute e mucose (neomicina) o come disinfettante intestinale (paramomicina). La neomicina è in commercio solo in associazione con corticosteroidi e/o altri antinfettivi.

## PRINCIPALI REAZIONI AVVERSE DA AMINOGLICOSIDI

- **OTOTOSSICITÀ** (circa 25%)  
Sia vestibolare (equilibrio) che cocleare (udito). Possono verificarsi anche danni irreversibili. I toni alti sono i primi a non essere distinti, è consigliabile effettuare esami audiometrici durante terapia con aminoglicosidi.
- **NEFROTOSSICITÀ** (8-26%); quasi sempre reversibile. La dose degli aminoglicosidi va ridotta in relazione alla clearance della creatinina
- **BLOCCO NEUROMUSCOLARE**  
In particolare nei pazienti con myasthenia gravis.
- **DISFUNZIONI NERVO OTTICO** (rare)
- **DERMATITE DA CONTATTO**  
Attenzione nel maneggiare gli aminoglicosidi, in particolare se si è soggetti allergici.
- **CONTROINDICATE IN GRAVIDANZA**

### **ALCUNI INTERVENTI INFERMERISTICI IN CORSO DI TERAPIA CON AMINOGLICOSIDI**

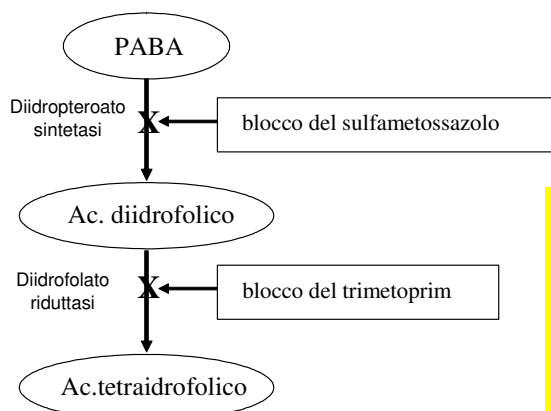
- **OTOTOSSICITÀ:** questa reazione avversa si manifesta inizialmente con vertigini, tinnito e progressiva perdita dell'udito. Valutare le difficoltà del paziente a camminare senza sostegno e il livello dell'udito. Bisbigliare intenzionalmente al paziente; notare se egli percepisce che stai dicendo qualcosa. Notare se il paziente domanda spesso "che cosa avete detto?" o comincia a parlare più ad alta voce o aumenta progressivamente il volume di radio o TV.
- **NEFROTOSSICITÀ:** Monitorare le urine: azotemia, creatinina, cilindri, proteine, sangue.

### **INCOMPATIBILITÀ DEGLI AMINOGLICOSIDI CON:**

- **EPARINA**  
Incompatibilità da un punto di vista fisico. Non mescolare insieme.
- **AMFOTERICINA B, CARBENICILLINA, PIPERACILLINA, MEZLOCILLINA, AZLOCILLINA, DIVERSE CEFALOSPORINE, COTRIMOSSAZOLO, FENITOINA**  
Incompatibili. Alcuni di questi possono inattivare gli aminoglicosidi. Non somministrare insieme o nello stesso sito endovenoso.

## COTRIMOSSAZOLO: trimetoprim + sulfametossazolo (Bactrim<sup>®</sup>, 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.
- La somministrazione di acido folinico durante terapia con cotrimossazolo può prevenire gli effetti antifolato del farmaco.

### 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.)
  - Ciprofloxacin (generico, *Ciproxin*®, ecc.)
  - Ofloxacin (*Oflocin*®)
  - Levofloxacin (*Levoxacin*®, *Prixar*®, *Tavanic*®)
  - Moxifloxacin (*Actira*®, *Avalox*®, *Octegra*®)
  - Lomefloxacin, Pefloxacin, Rufloxacin, Prulifloxacin

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<br>flox. | Cipro<br>flox. | Lome<br>flox. | Moxi<br>flox. | Nor<br>flox. | Oflox. | Peflox. | Ruflox. |
|-----------------------------|---------------|----------------|---------------|---------------|--------------|--------|---------|---------|
| TENDINE ACHILLE:<br>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)<sup>[59,60]</sup> [reproduced from Van Bambeke and Tulkens,<sup>[18]</sup> 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) <sup>a</sup>                    |
| Gatifloxacin  | 8                                      | 3                                                  | 27 (12, 53) <sup>b,c</sup>                     |

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

## 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.

## PATOLOGIE e PAZIENTI PER CUI E' INDICATA UNA CHEMIOPROFILASSI

- Endocarditi batteriche
- Febbre reumatica
- Interventi chirurgici
- Malaria
- Meningite meningococcica
- Pielonefrite cronica
- Tubercolosi (soggetti esposti, immunodepressi, ecc.)
- Pazienti immunocompromessi
- Prevenzione superinfezioni in pazienti ad alto rischio

Tabella 51-8. Consigli per la profilassi antimicrobica non chirurgica

| Infezione da prevenire                      | Indicazione(i)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Farmaco(i) di elezione                        | Efficacia  |
|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|------------|
| Antrace                                     | Sospetta esposizione                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Ciprofloxacina o doxiciclina                  | Possibile  |
| Colera                                      | Stretto contatto con casi accertati                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Tetraciclina                                  | Possibile  |
| Difterite                                   | Contatti non immunizzati                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Penicillina oppure eritromicina               | Possibile  |
| Endocardite                                 | Procedure dentali, orali o delle alte vie respiratorie <sup>1</sup> in pazienti a rischio <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Amoxicillina oppure clindamicina              | Possibile  |
| <i>Herpes simplex</i> genitale              | Infezioni ricorrenti (≥ 4 episodi all'anno)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Aciclovir                                     | Eccellente |
| <i>Herpes simplex</i> di tipo 2 perinatale  | Madri affette da HSV primario o HSV genitale ricorrente e frequente                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Aciclovir                                     | Possibile  |
| Infezione da streptococco di gruppo B (GBS) | Madri con colonizzazione cervicale o vaginale da GBS e loro neonati, con una o più delle seguenti caratteristiche: (a) inizio del parto o rottura delle membrane prima di 37 settimane, (b) prolungata rottura delle membrane (>12 ore), (c) febbre materna durante il parto, (d) storia di batteriuria da GBS durante la gravidanza, (e) madri che hanno dato alla luce bambini che hanno avuto precoce insorgenza di malattia da GBS o con storia di batteriuria streptococcica in gravidanza | Ampicillina oppure penicillina                | Eccellente |
| <i>Haemophilus influenzae</i> di tipo B     | Stretto contatto con casi accertati da parte di bambini non completamente immunizzati (< 48 mesi di età)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Rifampicina                                   | Eccellente |
| HIV                                         | Operatori sanitari esposti a puntura di siringa contaminata con sangue infetto                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Tenofovir/emtricitabina ± lopinavir/ritonavir | Buona      |
|                                             | Donne gravide affette da HIV che sono a ≥ di 14 settimane di gestazione                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | HAART <sup>3</sup>                            | Eccellente |
|                                             | Neonati di donne infette da HIV per le prime 6 settimane di vita, incominciando 8-12 ore dopo la nascita                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | HAART <sup>3</sup>                            | Eccellente |

Tabella 51-8. Consigli per la profilassi antimicrobica non chirurgica

| Infezione da prevenire                    | Indicazione(i)                                                                                    | Farmaco(i) di elezione                             | Efficacia  |
|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|------------|
| Influenza A e B (H1N1, N.d.T.)            | Pazienti geriatrici non vaccinati, pazienti immunodepressi ed operatori sanitari durante epidemie | Oseltamivir                                        | Buona      |
| Malaria                                   | Turisti in aree endemiche con malattia sensibile alla cloroquina                                  | Cloroquina                                         | Eccellente |
|                                           | Turisti in aree endemiche con malattia resistente alla cloroquina                                 | Meflochina, doxiciclina o atovaquone/proguanil     | Eccellente |
| Meningococco                              | Stretto contatto con casi accertati                                                               | Rifampicina, ciprofloxacina o ceftriaxone          | Eccellente |
| Complesso del <i>Mycobacterium avium</i>  | Pazienti infetti da HIV con conta dei CD4 <75/ $\mu$ L                                            | Azitromicina, claritromicina o rifabutina          | Eccellente |
| Otite media                               | Infezione ricorrente                                                                              | Amoxicillina                                       | Buona      |
| Pertosse                                  | Stretto contatto con casi accertati                                                               | Eritromicina                                       | Eccellente |
| Peste                                     | Stretto contatto con casi accertati                                                               | Tetraciclina                                       | Possibile  |
| Pneumococcemia                            | Bambini affetti da anemia falciforme o splenectomizzati                                           | Penicillina                                        | Eccellente |
| Polmonite da <i>Pneumocystis jiroveci</i> | Pazienti ad alto rischio (ad es. AIDS, leucemia, trapianti)                                       | Trimetoprim-sulfametossazolo, dapsone o atovaquone | Eccellente |
| Febbre reumatica                          | Storia clinica di febbre reumatica o patologie cardiache di tipo reumatico                        | Benzatina penicillina                              | Eccellente |

Segue

Tabella 51-8. Consigli per la profilassi antimicrobica non chirurgica (continua)

| Infezione da prevenire             | Indicazione(i)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Farmaco(i) di elezione                 | Efficacia  |
|------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|------------|
| Toxoplasmosi                       | Pazienti affetti da HIV con anticorpi tipo IgG per <i>Toxoplasma</i> e conta di CD4 <100/ $\mu$ L                                                                                                                                                                                                                                   | Trimetoprim-sulfametossazolo           | Buona      |
| Tubercolosi                        | Individui con test cutaneo alla tubercolina positivo e con almeno una delle seguenti caratteristiche: (a) infezione da HIV, (b) stretto contatto con casi diagnosticati di recente, (c) recente conversione dei test alla tubercolina, (d) condizioni mediche che aumentano il rischio di sviluppare tubercolosi, (e) età < 35 anni | Isoniazide, rifampicina o pirazinamide | Eccellente |
| Infezioni delle vie urinarie (UTI) | Infezioni ricorrenti                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Trimetoprim-sulfametossazolo           | Eccellente |

<sup>1</sup> Si consiglia la profilassi nei seguenti casi: procedure dentali che coinvolgono la manipolazione del tessuto gengivale o della regione periapicale dei denti o la perforazione della mucosa orale, procedure invasive delle vie respiratorie che comportano incisione o biopsia della mucosa respiratoria come tonsillectomia ed adenotomia.

<sup>2</sup> La profilassi dovrebbe essere attuata in presenza dei seguenti fattori di rischio: protesi valvolari cardiache, pregresse endocarditi batteriche, malformazioni cardiache congenite, pazienti trapiantati che sviluppano valvulopatie cardiache.

<sup>3</sup> Terapia antiretrovirale altamente attiva. Per linee guida aggiornate, si veda <http://www.hivatis.org/>



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

## Domande pratiche

1. Quali sono i fattori di rischio per le infezioni del sito chirurgico e come condizionano la scelta di adottare una profilassi antibiotica?
2. Quali sono i benefici e i rischi della profilassi antibiotica perioperatoria?
3. Quale tipo di antibiotico è raccomandabile per la profilassi perioperatoria e in particolare quali sono le modalità e i tempi della sua somministrazione?

### Domanda 1

**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](http://www.snlg-iss.it))

## Domanda 1

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

| Classe                    | Definizione                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>puliti</b>             | 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                               |
| <b>puliti-contaminati</b> | interventi nei quali la continuità della mucosa respiratoria, intestinale o genito-urinaria viene violata, ma senza perdite di materiale verso l'esterno                                                                                                                                      |
| <b>contaminati</b>        | 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) |
| <b>sporchi</b>            | 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](http://www.snlg-iss.it))

## Domanda 1

**Tabella 4.** Classificazione dell'American Society of Anesthesiologists

| Punteggio ASA | Condizione fisica                                                                     |
|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1</b>      | paziente sano                                                                         |
| <b>2</b>      | paziente con lieve malattia sistemica                                                 |
| <b>3</b>      | paziente con grave malattia sistemica che ne limita le attività, ma non è invalidante |
| <b>4</b>      | paziente con malattia sistemica invalidante che causa continua minaccia di morte      |
| <b>5</b>      | 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](http://www.snlg-iss.it))

## Domanda 1

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](http://www.snlg-iss.it))

## Domanda 2

Quali sono i **benefici** e i **rischi** della profilassi antibiotica perioperatoria?

La decisione finale riguardante i benefici e i rischi della profilassi antibiotica per ogni singolo paziente dipenderà da:

- il suo rischio di infezione del sito chirurgico, che terrà conto dei rischi legati all'intervento e dei rischi legati al paziente;
- la potenziale gravità dell'eventuale infezione del sito chirurgico;
- l'efficacia della profilassi per quel determinato intervento;
- le conseguenze della profilassi per quel determinato paziente (per esempio un aumentato rischio di colite o diarrea associata a *Clostridium difficile*).

Antibiotico profilassi perioperatoria nell'adulto.  
Ministero Salute-ISS. SNLG 17 ([www.snlg-iss.it](http://www.snlg-iss.it))

### Domanda 3

Quale tipo di antibiotico è raccomandabile per la profilassi perioperatoria e in particolare quali sono le modalità e i tempi della sua somministrazione?

#### 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](http://www.snlg-iss.it))



Tabella 51-7. Consigli per la profilassi antimicrobica chirurgica

| Tipo di intervento chirurgico                            | Agenti patogeni comuni                                                         | Farmaco di elezione                                   |
|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Cardiaco (con sternotomia mediana)                       | Stafilococchi, enterobacilli gram-negativi                                     | Cefazolina                                            |
| Non cardiaco, toracico                                   | Stafilococchi, streptococchi, enterobacilli gram-negativi                      | Cefazolina                                            |
| Vascolare (addominale e arti inferiori)                  | Stafilococchi, enterobacilli gram-negativi                                     | Cefazolina                                            |
| Neurochirurgico (craniotomia)                            | Stafilococchi                                                                  | Cefazolina                                            |
| Ortopedico (con aggiunta di protesi)                     | Stafilococchi                                                                  | Cefazolina                                            |
| Testa e collo (con sbocco nell'orofaringe)               | <i>S. aureus</i> , flora del cavo orale                                        | Cefazolina                                            |
| Gastroduodenale (pazienti ad alto rischio <sup>1</sup> ) | <i>S. aureus</i> , flora del cavo orale, enterobacilli gram-negativi           | Cefazolina                                            |
| Tratto biliare (pazienti ad alto rischio <sup>2</sup> )  | <i>S. aureus</i> , enterococchi, enterobacilli gram-negativi                   | Cefazolina                                            |
| Colorettale (chirurgia d'elezione)                       | Enterobacilli gram-negativi, anaerobi                                          | Eritromicina <i>per os</i> più neomicina <sup>3</sup> |
| Colorettale (chirurgia di emergenza o ostruzione)        | Enterobacilli gram-negativi, anaerobi                                          | Cefoxitina, cefotetan o cefazolina + metronidazolo    |
| Appendicectomia                                          | Enterobacilli gram-negativi, anaerobi                                          | Cefoxitina, ceftizoxima o cefazolina + metronidazolo  |
| Isterectomia                                             | Enterobacilli gram-negativi, anaerobi, enterococchi, streptococchi di gruppo B | Cefazolina                                            |
| Parto cesareo                                            | Enterobacilli gram-negativi, anaerobi, enterococchi, streptococchi di gruppo B | Cefazolina <sup>4</sup>                               |

<sup>1</sup> Interventi di chirurgia gastrica per cancro, ulcera, sanguinamento, ostruzione; obesità patologica; soppressione della secrezione acida gastrica.  
<sup>2</sup> Età > 60 anni, colecistite acuta, precedente chirurgia del tratto biliare, litiasi del dotto comune, ittero o diabete mellito.  
<sup>3</sup> Insieme alla preparazione meccanica dell'intestino.  
<sup>4</sup> Somministrata subito dopo la chiusura del cordone ombelicale.

### Raccomandazioni

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.

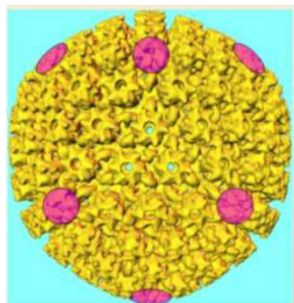
Antibioticoprofilassi perioperatoria  
nell'adulto.



## 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.

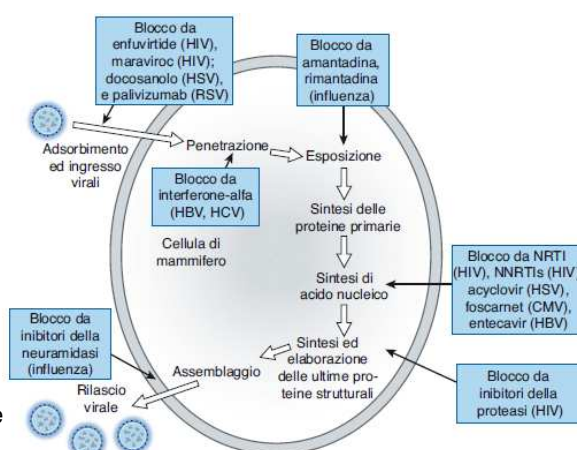
## Farmaci antivirali

- ✓ 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

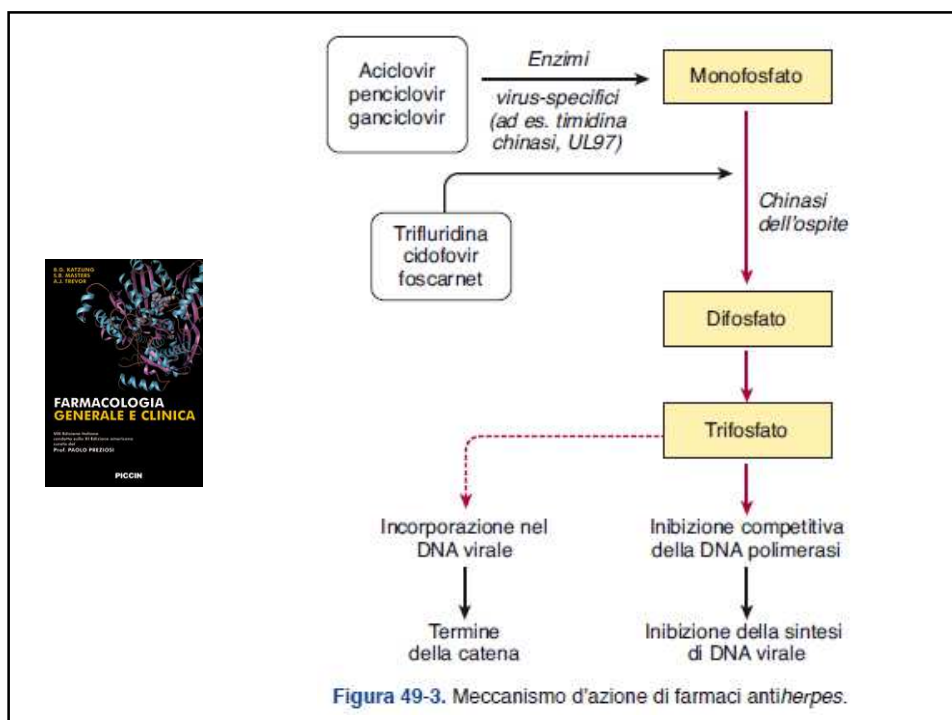
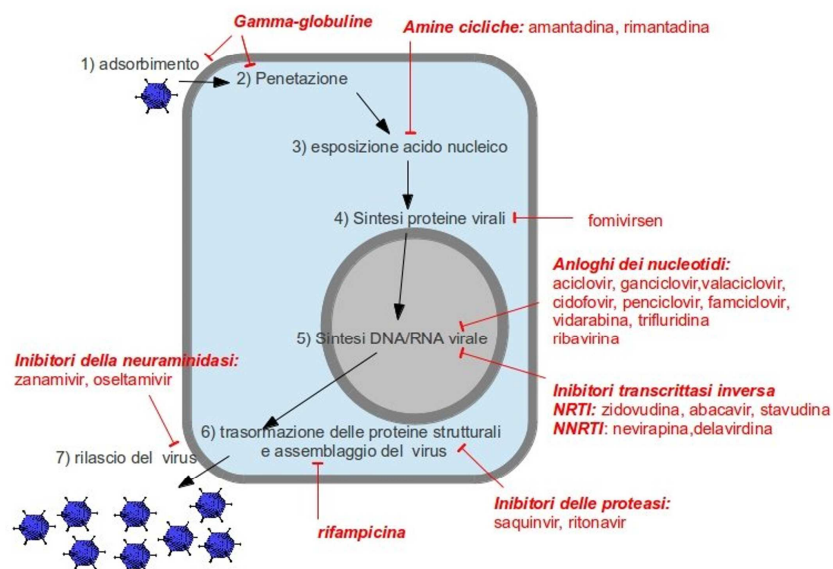
Tutte le fasi del ciclo virale sono potenziali bersagli per l'azione degli antivirali:

- 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



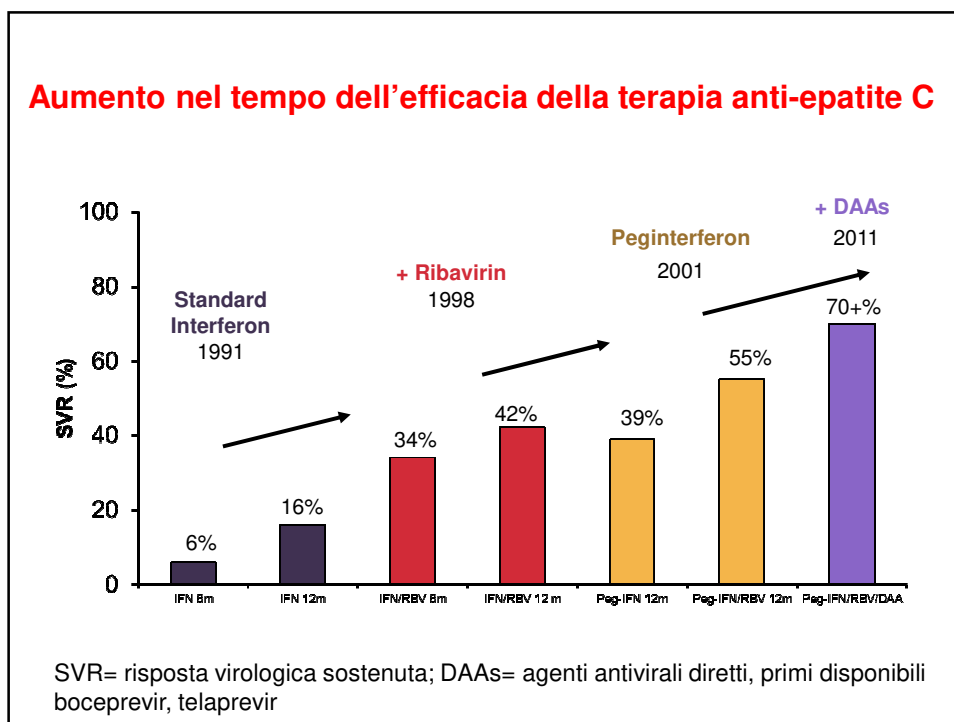
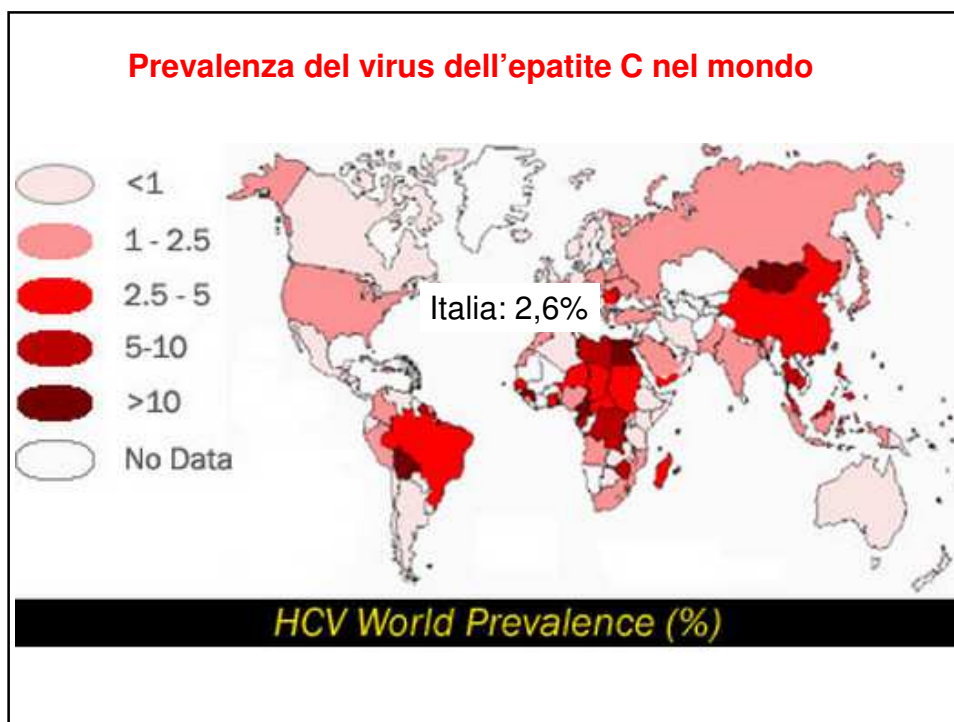
**Le epatiti virali raggruppano diverse infezioni che colpiscono il fegato. Sono noti 5 tipi di epatite : A , B, C, D(delta) ed E.**

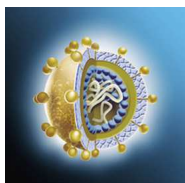
**L'epatite B è una malattia causata dal virus dell'epatite B (HBV) il quale infetta il fegato dell'uomo e causa un'inflammazione chiamata epatite. L'epatite acuta causa vomito, itterizia e raramente morte. L'epatite B cronica può causare cirrosi epatica e cancro del fegato il quale non risponde ai comuni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

**L'epatite C è un'inflammazione 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**





## 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