

# A

APPROPRIATEZZA

## Per quanto tempo usare gli antibiotici?

Giuseppe Luzi

*“Cara sig.ra il bambino ha le placche in gola, la febbre dura ormai da due giorni, deve cominciare gli antibiotici. Per il resto stia tranquilla. Ma, mi raccomandando, continui gli antibiotici e completi il ciclo”.*

Un comune quadro del rapporto medico-paziente: febbre, necessità di ricorrere ad antibioticoterapia, non sospendere l’assunzione di antibiotico perché la sospensione anticipata del farmaco oltre a essere inefficace favorisce lo sviluppo di ceppi batterici resistenti. In linea generale questa linea di condotta è stata per lungo tempo (ed è) accettata e nasce dalle prime osservazioni/opinioni dei medici che usarono all’inizio la penicillina. Ma forse, per alcuni ricercatori, è venuto il momento di ripensare il problema, non certo secondario, sull’appropriato uso degli antibiotici nelle infezioni. In Medicina il termine **appropriatezza** indica la misura di quanto una scelta o un intervento diagnostico o terapeutico siano coerenti con la situazione clinica del malato e rispettino le esigenze generalmente intese di efficacia, sicurezza, efficienza. È pertanto conseguente che l’uso di un antibiotico non possa che essere fondato su un ottimale criterio di appropriatezza, sia per la scelta della molecola sia

per le modalità di somministrazione e per il tempo di attuazione e completamento della terapia.

Ma un lavoro di revisione critica affronta ora un argomento in realtà non molto discusso, sia a livello medico sia a livello della pubblica opinione, con l’articolo di Martin J Llewelyn, infettivologo nel Dipartimento di “Global Health and Infection” alla Brighton and Sussex Medical School pubblicato il 26 luglio 2017 sul British Medical Journal (*The antibiotic course has had its day*. BMJ 2017; 358: 3418-23): per quanto tempo un antibiotico deve essere somministrato per avere efficacia clinica e ridurre al minimo il rischio che si creino patogeni resistenti? Certo, l’argomento è noto, ma probabilmente nel corso degli anni si è imposto un dogma di consuetudine: trattare per maggior tempo, anche quando il malato è clinicamente guarito, garantisce meglio la risposta biologica e medica. Ma è vero? [1]

Oggi nella pratica clinica quando il medico prescrive un antibiotico sottolinea al malato di completare il ciclo terapeutico anche quando lo stato clinico è palesemente migliorato, rimarcando che una sospensione precoce può favorire la crescita di germi anti-



biotico-resistenti o può determinare una ricaduta nella patologia infettiva. Del resto questa linea di condotta si basa su consigli e indicazioni provenienti da enti di riferimento, come l'Organizzazione Mondiale della Sanità. Llewelyn però pone il dubbio: in realtà queste indicazioni non sembrano avere grande e assoluta evidenza, anzi non è una terapia "corta" a creare il problema ma il prolungare la terapia antibiotica più del necessario può aumentare il rischio di resistenze e sarebbe inutile per la guarigione. In pratica gli antibiotici sono prescritti per cicli, seguendo lo schema previsto secondo un tempo "ottimale" raccomandato: si ritiene, infatti, che riducendo la durata del trattamento si abbia un minor successo terapeutico. Gli autori sottolineano che vi sono evidenze molto limitate sul fatto che il trattamento di solito raccomandato sia il minimo "garantito", al di sotto del quale si assiste a un fallimento terapeutico.

L'argomento è particolarmente rischioso e ha implicazioni importanti. Mette in qualche modo in discussione il concetto di validità di un determinato ciclo antibiotico, inserendo le variabili legate alle caratteristiche del paziente e ai fattori che possono

riguardare la risposta immunitaria nel corso di un processo infettivo. Si dimentica spesso, infatti, che un quadro patologico è il risultato di due componenti: il patogeno aggressore e la relativa risposta dell'organismo, che si estrinseca con il sistema immunitario.

In pratica, il sospetto, scrivono gli autori dell'articolo - è che cicli 'breve e su misura' siano più efficaci e aiutino a contrastare meglio la comparsa di antibiotico-resistenza. In buona sostanza: usare questi medicinali in modo prolungato senza che sia necessario, può generare l'effetto opposto. Secondo Llewelyn, esisterebbero crescenti evidenze che brevi cicli di antibiotici, da tre a cinque giorni ad esempio, siano altrettanto efficaci per contrastare molti microrganismi. Secondo il gruppo di lavoro di Llewelyn in pratica non ci sono prove definitive che possano supportare l'idea che smettere "in anticipo" (rispetto a cicli prefissati) di assumere questi farmaci faciliti l'insorgere dell'antibiotico-resistenza.

Tutto giusto ma bisogna fare attenzione alle parole e ai fatti così come possono essere travisati da una mancata educazione sanitaria.

Non sfugge agli autori dell'articolo che le condi-

zioni ambientali possono avere diverse conseguenze nel monitoraggio della terapia: in ospedale esiste la possibilità di tracciare l'andamento clinico-laboratoristico con relativa facilità, ma il medico pratico (*practitioner* in lingua inglese) nella sua attività ambulatoriale dovrebbe decidere sul campo basandosi sulla clinica, stabilendo la sospensione dell'antibiotico in relazione all'osservazione sullo stato di salute del paziente. Non ha un monitoraggio "raffinato" come in ambito ospedaliero. Anche se ai nostri giorni non è proprio del tutto vero, dato l'accesso non difficile a vari laboratori privati e/o convenzionati che eseguono rapidamente le analisi, talora in tempo reale.

L'articolo sembra in prima istanza dotato di valido buon senso, espone un argomento da ri-considerare, presenta spunti di grande interesse ma non è privo di una sua "intrinseca" pericolosità. Vorrebbe essere pratico ma rischia un'astrazione. Vediamo perché.

Del tutto recentemente è stato pubblicato un voluminoso report dell'EFSA - European Food Safety Authority - sulle ulteriori evidenze del legame tra uso di antibiotici e antibiotico-resistenza. Il lavoro è ben fatto, estesamente analitico e documentato e rappresenta uno dei successi della cooperazione in ambito UE (Autorità europea per la sicurezza alimentare, Agenzia europea per i medicinali, Centro per la prevenzione e il controllo delle malattie). Ma è dalla lettura del testo che si possono evincere con chiarezza i dati significativi sugli aspetti che determinano il rischio di generare la resistenza agli antibiotici. E anche i parametri individuati, soprattutto l'impiego in ambito animale, devono farci riflettere sulla possibile alterazione dei messaggi che arrivano ai medici e all'utenza in generale. In buona sostanza il rapporto congiunto delle tre agenzie sul consumo degli antibiotici e dell'antibiotico-resistenza mette in chiaro che nell'UE esistono differenze notevoli sull'uso degli antibiotici negli animali e nell'uomo ed è del tutto evidente che un uso superfluo può avere influsso sul manifestarsi della resistenza [2]. Ecco quindi che in due settimane di una caldissima estate escono pubblicazioni rilevanti per discutere e ridiscutere il problema dell'antibiotico-resistenza da ottiche diverse. Considerando il ruolo

degli antibiotici nel singolo malato, che ha necessità di essere curato "individualmente" secondo canoni di appropriatezza riconosciuti scientificamente, e valutando sui grandi numeri le conseguenze che emergono da un uso improprio (per la popolazione generale) degli stessi antibiotici.

Seguendo la discussione che è emersa dopo la pubblicazione dell'articolo sul BMJ si constata come ai nostri giorni (fake news a parte) generare messaggi di pericolo può essere estremamente rischioso se non esistono prove concrete. Infatti il lavoro di Llewelyn è uno stimolo alla riflessione ma non una vera analisi su dati dimostrati. Scrive Anan Patil, assistant professor nel Dipartimento di Farmacologia di Bharti Vidyapeeth Deemed University Navi Mumbai, India: *"Clinicians are the best judge for their patient and may use antibiotics as per their discretion based on the patient's condition and response, guidelines or as per the prescribing information of the particular product... My fear is that patients may discontinue antibiotics on their own, or take "as and when required", reading the article. Adding a line of caution for the patient would serve to avoid misuse of antibiotics by patients on their own without consulting their treating physician. Although the article is a great effort by authors towards finding possible solution to overcome resistance, the conclusion needs to be carefully extrapolated especially by the patients and general population"*.

Un altro autore è forse ancora più polemico: *"In addition, the authors seem to forget, that the main reason to give antibiotics is not to prevent development of resistance but to offer our patients the most effective treatment. All the patients in clinical need for an antibiotic (e.g. sepsis, but also complicated urinary-tract infections) should finish the full course of antibiotics to avoid relapse or other complications. In general, the message of "antibiotic resistance" seems to overwrite all the good reasons while we started antibiotic stewardship, namely to offer save, effective and (cost) efficient antibiotic treatment to those patients in need, and (to a lesser extend) to withhold antibiotics for those cases where it is not needed. In doing so*

*we may prevent resistance development, but our primary goal was and should stay to serve our patients by offering optimal antibiotic treatment. Last but not least, to change our practices, it needs more evidence and generalizable data than even one good study from one country and their practices. Thus to us, concluding that finishing an antibiotic course is nonsense, is “throwing out the baby with the bathwater”* (Andreas Voss Clinical microbiologist Canisius-Wilhelmina Hospital Nijmegen, The Netherlands).

L'articolo *“The antibiotic course has had its day?”* contiene dunque un messaggio pericoloso? È il classico testo elaborato per gli addetti ai lavori e non può essere semplicemente estrapolato dai mass media con le usuali interviste agli esperti, che talora rispondono alle domande dando un colpo al cerchio e uno alla botte per stare tranquilli. Se prendiamo come assunto che la resistenza antibiotica è soprattutto legata a un loro uso “eccessivo” e non è prevenuta, come si dice per abitudine, completando il ciclo di trattamento, va comunque chiarito che il medico deve decidere tempi e modi di somministrazione non lasciando all'interpretazione “aleatoria” del malato le decisioni in merito.

Il percorso dell'irrazionalità in molti individui, variamente condizionati dai messaggi del XXI secolo, ha generato mostri: basti pensare all'approccio omeopatico in patologie che hanno poi portato a morte o al sorgere dei club anti-vaccino, variamente motivati.

Il lavoro di Llewelyn mette in evidenza un problema, uno dei tanti (ancora da risolvere in Medicina) che sono all'origine della resistenza batterica agli antibiotici. Ma attenzione: il messaggio è urticante e ci deve far riflettere perché non contiene nessuna soluzione attuabile ora in base a prove documentate.

Il messaggio più valido, a parere di chi scrive, sta nel sottolineare il significato *biologico* della malattia infettiva. Per anni l'attenzione è stata motivatamente orientata alla ricerca delle armi rivolte contro i germi patogeni, ma è stato l'entusiasmante progresso della Immunologia che ha cambiato le carte in tavola. La malattia infettiva va quindi interpretata come una risultante nel contrasto tra patogeno aggressore e sistema immunitario. E, come accade in molte circostanze della vita, talora il sistema immunitario ha bisogno di aiuto. A questo servono gli antibiotici: sono un **aiuto** alle nostre forze immunitarie per arrivare alla guarigione [3].

#### BIBLIOGRAFIA

1. Llewelyn MJ, Fitzpatrick JM, Darwin E et al. The antibiotic course has had its day. *BMJ* 2017; 358:3418- 22.
2. EFSA Journal 2017; 15 (7): 4872 / 1 - 135
3. Aiuti F, Luzi G Il nostro meraviglioso sistema immunitario - Edit. Guerini & Associati 2015 Milano