Antibiotici: crolla una falsa certezza ...la durata ottimale della terapia

Data 15 ottobre 2017
Categoria infettivologia

In molte infezioni le nostre scelte sono dettate dalla tradizione anzichè dalle prove...

La indicazione più nota e diffusa nel trattamento antibiotico è quella di raccomandare cicli di almeno 7 giorni, prolungabili anche a più settimane a seconda del decorso clinico e dell'orientamento del medico. Questa regola basilare della terapia antibiotica è diffusa ed accettata dalle autorità sanitarie di tutto il mondo occidentale: perfino l' OMS nel 2016 ha ritenuto opportuno ribadirlo ricordando in un documento ufficiale che "la interruzione precoce del trattamento favorisce lo sviluppo di batteri farmaco-resistenti."(1)
In realtà da vari anni le menti più aperte si chiedono per quali motivi una terapia antibiotica più breve, se clinicamente efficace, dovrebbe favorire l'insorgere di resistenze batteriche. A questi scettici irriverenti si rispondeva, come già nel Medioevo "Ipse Dixit": lo dicono le Autorità quindi è vero.
Tuttavia anche l' OMS può sbagliare, come già avvenuto con la errata previsione di alcune pandemie influenzali (es. H1N1) o per la sottovalutazione della reale epidemia di virus Ebola: anche sulla durata della terapia antibiotica in effetti ha diffuso una informazione superata dai dati forniti da varie ricerche. Ce lo dimostra un eccellente articolo del British MedicalJournal.(2)

Un precetto quasi divino
L'origine del sacro precetto sulla durata della terapia antibiotica risale ad un uomo cui l'umanità deve eterna gratitudine: Alexander Fleming. Nella lettura in occasione del conferimento del premio Nobel per la scoperta della penicillina, nel 1945, Fleming raccomandò di usare la penicillina a dosaggi e per periodi di tempo adeguati ad evitare l'emergere di resistenze; (3) Fleming fece esplicito riferimento alle infezioni da streptococco, che, per ironia della sorte, è uno dei pochissimi germi ancora sensibili alla penicillina malgrado l'abuso ed il disuso che se ne è fatto nell'arco di più di 70 anni.
La ricerca batteriologica dopo Fleming ha dimostrato che vi sono due importanti e frequenti modalità di sviluppo delle resistenze agli antibiotici: la Target Selection e la Collateral Selection.(4,5,6)
La **TargetSelection** è lo sviluppo di resistenza ad uno specifico antibiotico nel corso della terapia: essa si può instaurare attraverso mutazioni genetiche favorite dalla pressione selettiva esercitata dall'antibiotico; germi particolarmente efficienti nella acquisizione di questo tipo di resistenza sono il Mycobacterium Tuberculosis, il Gonococco e la Salmonella.
La **CollateralSelection** si realizza attraverso la trasmissione di materiale genetico (esempio plasmidi) da parte di germi già resistenti: generalmente si tratta di germi saprofiti o commensali che sviluppano resistenza grazie al contatto con altri germi durante trattamenti prolungati o ripetuti con antibiotici(molto dannoso l'uso sistematico di antibiotici negli allevamenti di animali..):avviene così che germi opportunisti o debolmente patogeni divengono molto pericolosi. Esempi di questo tipo di resistenze sono quelle sviluppate dallo stafilococco aureo, dalla klebsiella, dalle enterobatteriacee e dal temibile saprofita patogeno pseudomonas. In questo tipo di resistenza agli antibiotici, sempre più frequente, diffusa e preoccupante, è ormai chiaramente documentata la correlazione con la frequenza e la durata dei cicli di terapia.

La indicazione di Fleming era certamente giustificata dato che non si conoscevano né le dosi né la durata di terapia ottimale per tutte le infezioni. Per decenni tuttavia medici ed esperti di sanità pubblica hanno continuato a sostenere che la terapia antibiotica doveva essere effettuata per periodi di tempo prolungati, malgrado si accumulassero prove tanto a livello individuale che a livello ambientale che l'uso prolungato di antibiotici è spesso inutile ed aumenta inevitabilmente le resistenze.(7)
Ora queste prove sono divenute certezza: quanto più spesso ed a lungo usiamo gli antibiotici tanto maggiori e diffuse le resistenze.
Alcune ricerche dimostrano che in alcune infezioni anche non banali quali le broncopolmoniti è possibile ed auspicabile rinviare la terapia antibiotica di qualche giorno senza che ciò comporti un aumento dei ricoveri né tantomeno dei decessi.(8)

Inoltre, coraggiosi ricercatori che non si lasciano intimorire né dalla tradizione né dalle autorità hanno condotto studi con metodologie rigorose che dimostrano che cicli prolungati di antibiotici sono spesso ingiustificati…

[b] Più precisamente è stato dimostrato che :
1) nelle faringotonsilliti streptococciche la prescrizione di dieci giorni di terapia è spesso ingiustificata; bastano frequentemente 6 giorni e talora addirittura tre.(9)
2) nelle polmoniti di soggetti non ricoverati una interessante ricerca ha dimostrato che se le condizioni cliniche lo consentono sono sufficienti 5 giorni anziché 10-15 giorni.(10)
3) nelle pielonefriti è stato dimostrato che non sono necessarie due settimane di trattamento: se la sensibilità batterica e le condizioni cliniche lo consentono sono sufficienti 7 giorni di Ciprofloxacina ed addirittura 5 giorni di Levofloxacina.(11)
4) nelle celluliti batteriche possono essere sufficienti 5 giorni di terapia rispetto ai 10 giorni generalmente consigliati.(12)
5) perfino nelle infezioni addominali possono essere sufficienti 4 giorni rispetto agli 8-10 consigliati.(13)[/b]

Conclusioni
Rigorose ricerche effettuate negli ultimi anni sulla durata ottimale della terapia antibiotica ci inducono a rivedere una pratica consolidata da decenni , basata non su rigorose ricerche ma sulla opinione di vari esperti, ripresa e divulgata da istituzioni anche autorevoli (OMS!):
la vecchia regola di continuare al terapia antibiotica per almeno una settimana, ma spesso molto di più anche in condizioni cliniche favorevoli, da parecchi anni non ha più ragione di essere.
La medicina basata sulle prove ci insegna che è molto spesso possibile procrastinare e talora evitare la terapia antibiotica e che anche quando è opportuno o comunque prudente prescriverla in condizioni cliniche favorevoli sono sufficienti pochi giorni
Per decenni abbiamo sprecato risorse danneggiando l'ecosistema e talora anche il singolo paziente e favorendo l'insorgenza di resistenze sempre più forti e diffuse: era possibile far di più, meglio e prima, bastava ricordare gli insegnamenti di alcuni grandi maestri come Sackett e Cochrane che ci hanno insegnato innanzitutto di non lasciarci suggestionare da proclami autorevoli ma di chiedere sempre umilmente : " Dove sono le prove?"

Riccardo De Gobbi

Bibliografia

1) World Health Organization. How to stop antibiotic resistance? Here's a WHO prescription. 2015.http://www.who.int/mediacentre/commentaries/stop-antibiotic-resistance/en/

2) Llewelyn M.J., Fitzpatrick J.M.: The antibiotic course has had its day BMJ 2017;358:j3418 doi: 10.1136/bmj.j3418 (Published 2017 July 26)

3) Fleming A. Penicillin. Nobel lecture, 11 Dec 1945.https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1945/fleming-lecture.pdf

4) Medical Research Countil. Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis. Br Med J1948;358:769-82. doi:10.1136/bmj.2.4582.769pmid:18890300.

5) Crémieux A-C, Muller-Serieys C, Panhard X, et al. Emergence of resistance in normal human aerobic commensal flora during telithromycin and amoxicillin-clavulanic acid
treatments. Antimicrob Agents Chemother 2003;358:2030-5. doi:10.1128/AAC.47.6.2030-2035.2003pmid:12760893.

6) Lodise TP, Miller CD, Graves J, et al. Clinical prediction tool to identify patients with Pseudomonas aeruginosa respiratory tract infections at greatest risk for multidrug resistance. Antimicrob Agents Chemother 2007;358:417-22. doi:10.1128/AAC.00851-06pmid:17158943

7) Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, Mant D, Hay AD. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. BMJ 2010;358:c2096. doi:10.1136/bmj.c2096. pmid:20483949.

8) Little P, Stuart B, Smith S, et al. Antibiotic prescription strategies and adverse outcome for uncomplicated lower respiratory tract infections: prospective cough complication cohort(3C) study. BMJ 2017;357:j2148. doi:10.1136/bmj.j2148.

9) Altamimi S, Khalil A, Khalaiwi KA, Milner RA, Pusic MV, Al Othman MA. Short-term-late-generation antibiotics versus longer term penicillin for acute streptococcal pharyngitis in children. Cochrane Database Syst Rev 2012;8:CD004872.pmid:22895944.

10) Uranga A, España PP, Bilbao A, et al. Duration of antibiotic treatment in community-acquired pneumonia: a multicenter randomized clinical trial. JAMA Intern Med 2016;358:1257-65. doi:10.1001/jamainternmed.2016.3633. pmid:27455166

11) Peterson J, Kaul S, Khashab M, Fisher AC, Kahn JB. A double-blind, randomized comparison of levofloxacin 750 mg once-daily for five days with ciprofloxacin 400/500 mg
twice-daily for 10 days for the treatment of complicated urinary tract infections and acute pyelonephritis. Urology 2008;358:17-22. doi:10.1016/j.urology.2007.09.002pmid:18242357

12 Hepburn MJ, Dooley DP, Skidmore PJ, Ellis MW, Starnes WF, Hasewinkle WC.Comparison of short-course (5 days) and standard (10 days) treatment for uncomplicated cellulitis. Arch Intern Med 2004;358:1669-74. doi:10.1001/archinte.164.15.1669pmid:15302637.

13) Sawyer RG, Claridge JA, Nathens AB, et al. Trial of short-course antimicrobial therapy for intraabdominal infection. N Engl J Med 2015;358:1996-2005. doi:10.1056/

NEJMoa1411162pmid:25992746