

TERAPIA ANTIBIOTICA INIETTIVA DOMICILIARE (TAID): RISULTATI AGGIORNATI DEL REGISTRO ITALIANO

S. ESPOSITO¹, F. IANNIELLO¹, S. NOVIELLO¹, S. LEONE¹, T. ASCIONE¹, A. MAIELLO², F. DE LALLA³, C. GIRMENIA⁴, F. MARRANCONI⁵, P. MAIO⁶, F. NIGRO⁶, E. SERRENTINO⁷, A. IACCARINO⁷, E. DI CIANNI⁷

¹ Dip. di Malattie Infettive, II Università di Napoli; ² Dip. di Malattie Infettive, Università di Torino; ³ Div. di Malattie Infettive, Ospedale, Civile di Vicenza; ⁴ Dip. di Ematologia, Università "La Sapienza di Roma"; ⁵ Div. di Malattie Infettive, Ospedale di Schio; ⁶ U.O. Malattie Infettive, Ospedale "S. Giuseppe Moscati", Avellino; ⁷ ASL Napoli 1, 4, 5

Il concetto di Terapia Antibiotica Parenterale Domiciliare (*Outpatient Parenteral Antibiotic Therapy* – OPAT) nasce nei primi anni Ottanta negli Stati Uniti con l'intento di associare ad una riduzione dei costi il miglioramento della qualità della vita del paziente derivante da una degenza ospedaliera più breve e da un ambiente più accogliente e confortevole che circonda l'ammalato ¹.

In effetti, gli specialisti infettivologi americani furono i primi ad intuire i quattro grandi vantaggi che la terapia domiciliare è in grado di offrire ²:

- riduzione dei costi di gestione della malattia associata direttamente al risparmio derivante da una ospedalizzazione più breve;
- riduzione del numero dei possibili traumi e disagi derivanti dalla ospedalizzazione nei pazienti pediatrici;
- riduzione della sindrome da immobilizzazione nell'anziano;
- riduzione delle infezioni acquisite in ospedale, spesso sostenute da batteri multiresistenti.

Sulla base di tali valutazioni nascono appunto i programmi OPAT che prevedono per la loro attuazione la presenza di un vero e proprio team di lavoro, costituito da figure professionali diverse quali il medico specialista, l'infermiere e il farmacista ai quali spettano compiti e responsabilità diverse ^{3,4}.

Al medico spetterà evidentemente il ruolo di porre la diagnosi e prescrivere la terapia adeguata, all'infermiere e al farmacista quello di istruire il paziente sulle modalità di somministrazione della terapia, di valutare il decorso della malattia e di monitorare gli effetti collaterali.

Il medico è dunque responsabile della diagnosi ed autorizza il trattamento. È dunque il medico ad effettuare la selezione del paziente che rappresenta il momento propedeutico e qualificante della terapia domiciliare parenterale. Infatti, i pazienti da inserire in un programma OPAT dovranno essere identificati e selezionati in accordo a diversi criteri non solo di carattere clinico, ma anche di carattere socio-culturale ed ambientale.

Inizialmente, solo poche patologie furono identificate quali idonee al trattamento in OPAT ed in par-

ticolare l'osteomielite e l'artrite settica, per la durata estremamente lunga della terapia antibiotica parenterale di cui necessitano. Fu dunque a tali infezioni che si rivolse l'attenzione per continuare in ambito domiciliare una terapia antibiotica parenterale a seguito di dimissione precoce. Ma in una fase successiva tale possibilità di trattamento è stata estesa a numerose altre patologie: ascesso, endocardite, cellulite, polmonite, malattia infiammatoria pelvica, pielonefrite.

Accanto a tale allargamento delle indicazioni terapeutiche si andava realizzando che l'OPAT poteva essere riservata non solo a quei pazienti dimessi precocemente che necessitavano di continuare la terapia a domicilio, ma anche a quei pazienti selezionati direttamente nell'ambito della medicina di base. Emulando l'esperienza OPAT americana, più recentemente anche altri paesi hanno elaborato programmi di terapia parenterale domiciliare o ambulatoriale sulla base delle proprie esigenze e della propria organizzazione socio-sanitaria. Attualmente programmi e centri di terapia OPAT sono presenti e funzionanti in Canada, Inghilterra, Israele, Australia ed Argentina. Dalla letteratura scientifica internazionale si rileva che i programmi OPAT vengono realizzati secondo tre diversi modelli ¹:

- assistenza infermieristica domiciliare;
- centri specializzati per la terapia infusioneale;
- auto-somministrazione a domicilio.

Tra questi il modello della auto-somministrazione e quello dell'assistenza infermieristica sono particolarmente interessanti perché, sia pure con modalità diverse e sia pure in assenza di programmi terapeutici e linee-guida ben definite, sono largamente impiegati anche in altri paesi.

In Italia, ad esempio, accanto ad una pratica di terapia antibiotica iniettiva domiciliare (TAID) valida ed efficace, ma applicata in assenza di programmi terapeutici e ruoli professionali ben definiti, si vanno sviluppando altre esperienze più vicine a quelle dell'OPAT americana soprattutto nel campo della terapia del paziente neutropenico febbrile onco-ematologico, del paziente con AIDS e/o nel paziente anziano, sia grazie a modelli strutturati di

assistenza domiciliare integrata (ADI), sia grazie ad impegni individuali o all'assistenza di figure professionali che lavorano specificamente nel campo dell'assistenza domiciliare⁵⁻⁷.

OBIETTIVI E METODI

Allo scopo di comprendere le modalità di gestione ed i risultati dell'OPAT in Italia è stato istituito a partire dal 1999 il Registro Italiano OPAT inserito in un più vasto programma osservazionale, il Registro Internazionale OPAT, che ha finora raccolto migliaia di dati da Stati Uniti, Canada, Argentina, Spagna e Uruguay.

L'utilizzazione della terapia antibiotica parenterale domiciliare ha sempre incontrato in Italia grande favore e successo da parte dei pazienti per motivi specifici che ritroviamo in questo paese.

Infatti, l'idea che l'ambiente familiare sia preferibile all'ospedale anche in caso di malattia, è così radicata in questo paese che gli italiani dimostrano una grande disponibilità a partecipare a programmi di terapia domiciliare che possano rappresentare, a parità di risultati, un'alternativa all'ospedalizzazione. Per quanto riguarda l'Italia hanno attualmente aderito al Registro Nazionale OPAT diversi centri specialistici istituzionali (Università di Napoli, Università di Torino, Ospedale "San Bortolo" di Vicenza, Università di Roma, Ospedale di Schio, Ospedale Civile di Avellino) e medici sentinella di Medicina Generale distribuiti sul territorio nazionale. La raccolta dati è stata effettuata utilizzando una scheda computerizzata (Microsoft Access/Excel) appositamente elaborata per consentire l'inserimento di informazioni relative ai dati demografici dei pazienti, al tipo di infezioni trattate, ai patogeni responsabili dell'infezione, agli antibiotici impiegati, al luogo di cura, ai modelli di somministrazione dell'antibiotico, alla risposta clinica e batteriologica, alle eventuali reazioni avverse.

I dati sono stati analizzati e riportati in termini di frequenza e percentuale dei singoli eventi. In ottemperanza alla legge sulla privacy i dati inseriti dei pazienti sono anonimi.

Il registro si propone di raccogliere informazioni sugli aspetti diagnostici delle patologie infettive trattate con programmi di terapia parenterale extra-ospedaliera, sui criteri di selezione dei pazienti da trattare, sulle modalità di trattamento (via di somministrazione, sede di trattamento, scelta del farmaco, dosaggio, durata) sugli esiti ed eventuali effetti collaterali.

In sintesi la finalità del progetto OPAT Registry è quella di fornire una fotografia attuale e prospettica su una pratica terapeutica che, come detto sin dall'inizio di questo capitolo, non solo trova sempre maggiore attenzione da parte degli operatori sanita-

ri ma che può rappresentare nell'immediato futuro una valida alternativa a programmi terapeutici tradizionali per le infezioni gravi che prevedono quasi costantemente l'ospedalizzazione del paziente.

RISULTATI

L'analisi dei 620 dati raccolti finora sul registro nazionale ha mostrato una distribuzione per sesso dei pazienti sottoposti a terapia domiciliare piuttosto uniforme (maschi 57,4%; femmine 42,6%) ed una distribuzione per età (Tab. I) che vede oltre il 40% dei soggetti di età superiore ai 60 anni sottoposti a programmi di terapia parenterale domiciliare.

TABELLA I
Distribuzione per età.

	N.	%
1-10 anni	4	0,6
11-20 anni	20	3,2
21-30 anni	57	9,2
31-40 anni	90	14,5
41-50 anni	92	14,8
51-60 anni	81	13,0
61-70 anni	98	15,8
71-80 anni	125	20,4
> 80 anni	53	8,5
<i>Totale</i>	<i>620</i>	<i>100</i>

Le patologie più frequentemente trattate in regime di OPAT in Italia sono state le infezioni della cute e dei tessuti molli, le polmoniti e le osteomieliti (Tab. II).

TABELLA II
Elenco di tutte le patologie trattate.

	N.	%
Infezione della cute e tessuti molli	122	19,7
Polmonite	88	14,2
Osteomielite	77	12,4
Bronchite acuta	74	11,8
Artrite settica	41	6,6
Bronchite cronica riacutizzata	39	6,3
Infezione delle vie urinarie	34	5,5
Febbre a eziologia non determinata	27	4,4
Sepsi	24	3,9
Endocardite	13	2,1
Altro	81	13,1
<i>Totale</i>	<i>620</i>	<i>100</i>

Ceftriaxone (31,8%), teicoplanina (17,6%) e amikacina (6%) sono risultati i tre antibiotici più frequentemente impiegati per la realizzazione dell'OPAT (Tab. III). Queste tre molecole, pur appartenendo a tre classi di antibiotici con caratteristiche microbiologiche diverse, sono tutte caratterizzate da parametri farmacocinetici e farmacodinamici che ne consentono la monosomministrazione quotidiana. Le patologie trattate hanno richiesto l'impiego di una poli-chemioantibiotico-terapia in una elevata percentuale di casi (42,2%).

TABELLA III
Antibiotici utilizzati in monoterapia o in associazione.

ANTIBIOTICO	N.	%
Ceftriaxone	297	31,8
Teicoplanina	164	17,6
Amikacina	56	6
Levofloxacina	52	5,6
Ciprofloxacina	43	4,6
Cefonicid	41	4,4
Ceftazidime	36	3,9
Netilmicina	24	2,6
Pefloxacina	17	1,8
Rifampicina	14	1,5
Ampicillina	13	1,4
Lincomicina	12	1,3
Amoxicillina/ac. Clavulanico	10	1,1
Cefodizime	9	1,0
Piperacillina/tazobactam	9	1,0
Cefotaxime	7	0,7
Clindamicina	7	0,7
Altro	122	13
<i>Totale</i>	<i>933</i>	<i>100</i>

La durata media della terapia è stata di 59 giorni. Tale durata così prolungata è da attribuire ai numerosi trattamenti delle infezioni osteo-articolari che richiedono appunto trattamenti della durata di molti mesi (durata media delle infezioni osteo-articolari = 105 giorni; infezioni della cute e tessuti molli = 30,6 giorni; infezioni delle basse vie respiratorie = 11,9 giorni).

La più frequente via di somministrazione degli antibiotici è stata quella endovenosa utilizzando diverse vie di accesso (vena periferica 16,6%, catetere periferico 27,1%). Anche la via intramuscolare è stata ampiamente utilizzata (39,4%) (Tab. IV).

Nella maggioranza dei casi la terapia è stata effettuata presso centri infusionali ospedalieri (49,5%)

TABELLA IV
Vie di somministrazione utilizzate.

	N.	%
Catetere centrale	41	6,6
Catetere periferico	168	27,1
Intramuscolare	245	39,4
Orifizio di accesso: torace	1	0,2
Orifizio di accesso: braccio	58	9,3
Vena periferica	103	16,6
Vena centrale incanalata	1	0,2
Non documentata	3	0,6
<i>Totale</i>	<i>620</i>	<i>100</i>

o a domicilio dell'ammalato ad opera del paziente stesso e/o dei suoi familiari 25,6% (Tab. V).

TABELLA V
Modelli di somministrazione utilizzati.

MODELLO DI SOMMINISTRAZIONE	N.	%
Centro di infusione: ospedale	307	49,5
Centro di infusione: casa di cura	6	1,0
Centro di infusione: clinica	20	3,2
Centro di infusione: studio medico	1	0,2
Visita a domicilio di medico o infermiere	104	16,8
Somministrazione da parte del paziente o dei familiari	159	25,6
Non documentato	23	3,7
<i>Totale</i>	<i>620</i>	<i>100</i>

Nella Tabella VI sono riportate le motivazioni che hanno determinato la scelta di un programma OPAT, abitualmente legate alla gravità della malattia. In

TABELLA VI
Motivazione della scelta OPAT.

MOTIVAZIONE	N.	%
Gravità infezione	442	71,3
Inefficacia assunzione orale	39	6,3
Impossibilità assunzione orale	18	2,9
Non documentato	121	19,5
<i>Totale</i>	<i>620</i>	<i>100</i>

TABELLA VII
Antibiotici orali utilizzati prima dell'OPAT per la stessa patologia.

ANTIBIOTICO	N.	%
Ciprofloxacina	20	35,1
Amoxicillina/ac. clavulanico	14	24,6
Levofloxacina	6	10,5
Claritomicina	4	7,0
Altro	13	2,8
<i>Totale</i>	<i>57</i>	<i>100</i>

un numero limitato di casi (57/620 pazienti = 9,2%) tale scelta è stata determinata dall'inefficacia di precedenti trattamenti con antibiotici per via orale (Tab. VII) o dall'impossibilità di praticarli.

Il risultato clinico al termine della terapia ha dimostrato una percentuale di fallimento (esito inefficace più nessuna variazione) pari 3,8% (Tab. VIII).

TABELLA VIII
Risultati clinici a termine della terapia.

RISULTATO CLINICO	N.	%
Miglioramento	345	55,6
Guarigione	245	39,5
Esito inefficace	15	2,4
Nessuna variazione	8	1,4
Non documentato	7	1,1
<i>Totale</i>	<i>620</i>	<i>100</i>

Il successo clinico, così come la soddisfazione di pazienti e medici per la terapia effettuata in regime OPAT è risultato elevato e le reazioni avverse sono state poco numerose e abitualmente lievi.

DISCUSSIONE

Pur in assenza di linee guida e di programmi ben definiti per il trattamento delle infezioni batteriche in ambito domiciliare, l'OPAT in Italia è di frequente impiego grazie al favore dimostrato dall'utenza a un simile approccio terapeutico, che fa uso di modelli e modalità di somministrazione diversi.

Il successo clinico, così come la soddisfazione di pazienti e medici per la terapia effettuata in regime OPAT è elevato, confermando la necessità di effettuare il massimo degli sforzi per valutare la

pratica clinica corrente e standardizzare i modelli OPAT attualmente esistenti in Italia che potrebbero contribuire in maniera consistente ad aumentare la qualità della vita nei pazienti aderenti al programma terapeutico OPAT.

I dati forniti dal Registro Nazionale OPAT mettono in evidenza che diversamente da quanto accade in altri paesi le infezioni delle basse vie respiratorie sono tra le patologie più frequentemente trattate, seguite a distanza dalle infezioni della cute e dei tessuti molli e dalle infezioni osteoarticolari. Tale diversità di approccio è in parte imputabile ad una differente pressione in termini di attenzione ai costi attuata nei paesi di oltreoceano: le infezioni osteoarticolari hanno tempi di trattamento molto lunghi e il risparmio di giorni di ricovero mediante programmi OPAT può determinare un risparmio molto rilevante.

La scelta degli antibiotici da utilizzare è univocamente determinata, oltre che dallo spettro di attività antibatterica, anche dalle caratteristiche farmacocinetiche. In altre parole, gli antibiotici che grazie alla loro lunga emivita consentono di effettuare terapia con una singola somministrazione giornaliera risultano ideali e quindi ampiamente favoriti per il trattamento OPAT, poiché richiedono un minore numero di accessi domiciliari da parte del medico e/o dell'infermiere e quindi una più facile gestione della terapia. Il ceftriaxone è in assoluto l'antibiotico più usato anche per l'ampio spettro di attività antibatterica che ne rende possibile l'impiego per il trattamento di numerose infezioni e per l'elevata tollerabilità. Del resto, ceftriaxone ha all'attivo più di 100 milioni di pazienti trattati in tutto il mondo⁸⁻¹⁰.

CONCLUSIONI

La strada della terapia antibiotica parenterale al domicilio del paziente, anche per patologie finora riservate all'ambito ospedaliero, dovrà sicuramente essere maggiormente percorsa in futuro, sia per la necessità di ridurre i costi della spesa sanitaria, sia per favorire la cultura della vita in pazienti costretti a terapie prolungate e che non possono godere di questa "qualità" all'interno della struttura ospedaliera.

Sono perciò da valutare con attenzione le esperienze riassunte in questa sezione perché possono incoraggiare ad imboccare un comportamento terapeutico nuovo ma già validato.

L'analisi ed il continuo aggiornamento dei dati del registro nazionale OPAT contribuirà a meglio definire la tipologia dei pazienti da trattare con queste modalità e faciliterà l'indicazione dell'antibiotico che meglio si presta alla terapia delle diverse infezioni.

Bibliografia

- 1 Tice A. *Handbook of Outpatient Parenteral Therapy for infectious diseases*. Scientific American Inc. 1997.
- 2 Milkovich G. *Benefits of outpatient antibiotic therapy: to the individual, to institution, third party and society*. Int J Antimicrob Agents 1995;5:27-31.
- 3 Tice A. *The importance of teamwork for outpatient parenteral antibiotic therapy*. Int J Antimicrob Agents 1995;5:13-7.
- 4 Tice A. *Outpatient parenteral antibiotic therapy: the team concept*. Hosp Pract 1993;28(Suppl.1):6-10.
- 5 Esposito S. *Outpatient treatment of bacterial infections: the Italian model as an international trend?* J Antimicrob Chemother 2000;45:724-7.
- 6 Esposito S. *La terapia antibiotica iniettiva domiciliare: il modello italiano*. Infez Med 2001;9:7-12.
- 7 Esposito S, Eandi M, Novelli A, Mazzei T, Bettoncelli G. *Terapia antibiotica iniettiva domiciliare*. Pavia: Edizioni Medico Scientifiche, Edimes 2001.
- 8 Nathwani D, Tice A. *Ambulatory antimicrobial use: the value of outcome registry*. J Antimicrob Chemother 2002;49:149-154.
- 9 Russo TA, Cook S, Gorbach SL. *Intramuscular Ceftriaxone in home parenteral therapy*. Antimicrob Agents Chemother 1988;32:1439-40.
- 10 Esposito S. *Parenteral Cephalosporins therapy in ambulatory care*. Drugs 2000;59:19-20.
- 11 Esposito S, Mazzei T, Novelli A. *Criteri di scelta degli antibiotici nel trattamento domiciliare delle infezioni: ruolo delle cefalosporine iniettabili*. Infez Med 2001;9:193-211.

Segnalare le ADR: atto medico e politico

È di poco più di un anno fa la denuncia su una prestigiosa rivista medica, JAMA, dell'evidente conflitto di interesse in cui venivano a trovarsi autorevoli accademici, referee di lavori scientifici e contemporaneamente consulenti ad alto costo delle potenti multinazionali committenti gli studi.

È di qualche mese fa la denuncia, riportata con grande risalto dai media nazionali e pubblicata sull'autorevole rivista The Lancet, di un gruppo di ricercatori spagnoli circa l'incompletezza, quando non la falsità, dell'informazione sui farmaci trasmessa non solo ai pazienti, quanto agli stessi medici, da parte dell'Industria del farmaco: striduli peana di un mondo editoriale e mediatico che ha contribuito e contribuisce non poco, attraverso una pubblicità gridata dell'ultimo "pseudoritrovato" scientifico (magari di nessuna utilità clinica, ma certamente incentivante falsi bisogni), a trasformare un "sistema salute" in un "mercato salute".

Da pochi mesi, noi Medici di famiglia, bersaglio preferito di moniti e blandizie del mondo politico, accademico e mediatico, abbiamo festeggiato con compostezza una delle tante risposte operative che la Medicina Generale italiana, ed in particolare la sua Società Professionale (SIMG), dà per combattere la non cultura del farmaco miracoloso, del farmaco merce, del farmaco non etico, del farmaco pericoloso, abbiamo festeggiato un anno di nascita della rete di farmacovigilanza denominata "Pharmasearch".

Ma cos'è la "Farmacovigilanza"? ... Ma soprattutto cosa vuol dire "segnalare"?

Sicuramente segnalare è un atto etico, ma per la Medicina Generale può ritenersi anche un "atto politico". Perché un atto politico?

In realtà è solo con l'osservazione longitudinale e costante del paziente, caratteristica della Medicina Generale, che è possibile venire in contatto con tutta la sfera che va dalla franca reazione avversa a farmaci a qualunque "sospetto" di reazione indesiderata e imprevedibile. Solo il Medico di Medicina Generale è, inoltre, a conoscenza della comorbidità da cui il paziente è affetto che lo costringe a spesso complesse, politerapie. Per tale motivo, riveste un ruolo primario e fondamentale nella farmacovigilanza in genere, e non solo in quella della fase IV della sperimentazione farmacologica, in cui gli studi sono più attenti agli end point di guarigione che alla sicurezza dei trattamenti prolungati, proprio per la logica economica stessa che li finanzia. Il Medico di Medicina Generale, invece, molto più vicino alla gente, è più interessato al rapporto beneficio/rischio di qualunque terapia farmacologica.

Negli studi vigenti si fanno prevalentemente analisi quali costo/beneficio, costo/utilità, costo/efficacia, ma raramente si analizza il rapporto beneficio/danno. Ebbene, in un'epoca in cui anche la EBM inizia ad interrogarsi sulla "medicina di realtà" (quella della prevenzione e della "care" in senso più ampio) e sulla poca o nulla ricerca in questo campo, legata anche alla difficoltà di oggettivare parametri disparati e spesso soggettivi, in quest'epoca, quindi, iniziare dalla segnalazione come momento di valutazione del rapporto beneficio/danno, diviene un atto politico, in quanto fortifica anche nella ricerca la valenza della "medicina di realtà".

Nell'ottica della "medicina di realtà", non dimentichiamo che il Medico di Medicina Generale, insieme al paziente, è più attento alla valutazione del benessere psico-fisico e della qualità di vita, sulla quale incidono negativamente anche gli effetti collaterali dei farmaci, nella vasta gamma che va dall'effetto fastidioso a quello dannoso, sino a quello pericoloso (*quoad vitam o quoad functionem*), mentre la medicina della EBM è sicuramente più interessata alla valutazione di concetti quali quello di "risultato" o di "guarigione".

Ricordiamo che i farmaci sono utili, ma anche dannosi e sottolineiamo, quando è vero, senza dimenticare, con Balint che "la migliore medicina per il paziente è il medico stesso", a scapito, forse di un po' di empowerment e delle esasperate autonomie del paziente, che vuole la relazione medico-paziente trasformarsi in una relazione asettica, spogliata della essenziale componente "d'aiuto", in cui il medico si limita a riportare ciò che consigliano le "false certezze" di una strumentale interpretazione della Medicina delle Evidenze, che finiscono, nella loro esasperazione, per divenire come la imago di un "grande padre", che tanto manca oggi nel mondo come valore.

Ed ancora teniamo ben presente che gli effetti collaterali e le reazioni avverse sono, poi, da valutare in un complesso sistema, nel quale sarà analizzato anche il rapporto tra il beneficio e il danno di un farmaco, stando attenti a non cadere in un errore, quello di "demonizzare" molecole che hanno, peraltro, reale validità terapeutica (vedi la "demonizzazione" delle statine dopo lo "scandalo Bayer").

La "demonizzazione" può, infatti, essere una strumentalizzazione realizzata per giochi di rivalità all'interno delle Industrie, o usata dalla scadente informazione di alcuni "mass media" alla ricerca di scoop.

Il risultato finale di tutto questo è mettere le persone al centro di un mercato della "sanità", nel quale gruppi di interessi contrapposti si affrontano avendo come obiettivo l'utile e non la salute.

Non segnalare è anche contribuire a questo gioco e noi medici della persona non abbiamo voglia di giocare contro chi si affida a noi.

Patrizia Iaccarino

Medico di Medicina Generale, ricercatrice Pharmasearch, SIMG Napoli