

OTTIMIZZAZIONE DELL'APPROCCIO EMPIRICO ALL'ANTIBIOTICOTERAPIA IN MEDICINA GENERALE

Focus on

GERMANO BETTONCELLI

Responsabile Area Progettuale Pneumologica,
SIMG

INTRODUZIONE

Gli antibiotici rappresentano una delle classi di farmaci più comunemente utilizzate: nel 2002 essi hanno determinato nel nostro paese circa il 13,3% di tutta la spesa farmaceutica¹. Questi farmaci, è bene ricordarlo, costituiscono un pilastro fondamentale nel progresso della medicina ed è incalcolabile il numero di vite umane che essi hanno contribuito a salvare. L'entusiasmo che suscitavano al loro apparire, spinse alcuni a preconizzare una prossima, repentina e definitiva scomparsa delle malattie infettive. A dispetto di quelle rosee previsioni, le malattie infettive, nelle loro differenti eziologie, continuano a rappresentare uno dei più seri problemi di salute per l'umanità e, pur con caratteristiche differenti, impegnano pesantemente sia i sistemi sanitari dei paesi in via di sviluppo, che quelli dei paesi industrializzati. Ai nostri giorni l'antibioticoterapia, pur continuando a svolgere un ruolo insostituibile nel bagaglio terapeutico dei medici, con crescente intensità, sta suscitando una serie di problematiche assai complesse, riguardanti le corrette modalità del suo impiego. Tra le questioni più attuali, pur nell'apparente diversità, vi è da un lato il timore che un uso indiscriminato degli antibiotici favorisca lo sviluppo di resistenze batteriche sempre più forti, dall'altro le preoccupazioni legate al contenimento della spesa farmacologica, di cui gli antibiotici costituiscono, come detto, una voce rilevante. Relativamente alla prima questione, da più parti si levano voci molto allarmate, specialmente perché, a fronte del progressivo sviluppo di forti resistenze agli antibatterici, non vi sarebbero ancora in vista nuove molecole in grado di opporsi efficacemente a questo comportamento dei ceppi microbici. Si tratta di questioni molto articolate e complesse. Per fare un esempio, il problema dell'aumento delle resistenze, connesso ad un ricorrente e frequente uso degli antibiotici², non deve indurre a pensare, come affermano alcuni autori, che sia sufficiente una politica di riduzione indiscriminata delle prescrizioni per ottenere automaticamente una riduzione delle resistenze³. E non è neppure così scontato che una maggior razionalizzazione nella prescrizione, significhi automaticamente una riduzione della spesa farmaceutica. Come detto, gli elementi in gioco nel determinare questo fenomeno sono assai numerosi e complessi, variamente interagenti e pertanto meritevoli di un'analisi approfondita.

IL CONTESTO E GLI ATTORI

I problemi in discussione riguardano sia l'assistenza ospedaliera, che la medicina di primo livello, nonostante ospedale e territorio rappresentino due ambiti di erogazione delle cure nettamente diversi, sia per le modalità di presentazione della domanda ad essi afferente, sia per i criteri, le logiche e gli strumenti utilizzabili nell'erogazione dell'assistenza. Alle diversità esistenti tra paese e paese, determinate – seppur non esclusivamente – dalle diversità strutturali dei rispettivi sistemi sanitari, si vanno recentemente aggiungendo ulteriori differenze interne, introdotte dalle autonomie regionali verso le quali il nostro paese si sta orientando. Questo processo di trasformazione è ancora in atto ed è difficile prevederne oggi gli esiti definitivi⁴, tuttavia tra le importanti conseguenze che questi nuovi assetti vanno profilando, vi sono anche differenze riguardanti la prescrivibilità dei farmaci, degli antibiotici in particolare, all'interno del Sistema Sanitario Nazionale. Si tratta di decisioni che discendono da considerazioni economico-gestionali ed in particolare dalle misure per il controllo della spesa, che ogni regione oggi può/deve adottare. A livello nazionale specifici interventi, in particolare le limitazioni della Commissione Unica del Farmaco (note CUF), sono stati già da alcuni anni introdotti, proprio per il contenimento delle prescrizioni degli antibiotici iniettivi, una categoria che presenta, in particolar modo in alcune regioni del nostro paese, volumi prescrittivi nettamente superiori a quelli del resto d'Europa. Per ultimo, ma non certo per importanza, va ricordato che un fattore di assoluta rilevanza nel condizionare l'attività terapeutica, è legato all'interazione ed al tipo di rapporto medico-paziente. In special modo nel contesto della Medicina Generale questo rappresenta un elemento chiave per comprendere gli esiti prescrittivi, soprattutto nell'ambito dell'antibioticoterapia. A differenza di altri ambiti, la relazione medico-paziente, così come si svolge nel nostro setting, prevede una discrezionalità ed un'autonomia comportamentale del paziente del tutto straordinarie. Questi, con sempre maggior frequenza, desidera confrontare i propri punti di vista con il medico ed anzi, non raramente, giunge a voler far prevalere le sue ben radicate personali convinzioni, interpretando in modo assolutamente personale il ruolo di servizio del "suo" medico curante. Alla difficoltà diagnostica del quadro clinico, all'incertezza di una prescrizione quasi sempre empirica, il Medico di Medicina Generale deve molto spesso aggiungere le difficoltà di ottenere dal paziente

l'adesione alla terapia ed al rispetto di dosi, tempi e modi prescritti.

In uno scenario di questo genere, ben si comprende quanto sia complesso identificare tutti i determinanti di cui il medico deve tener conto al momento di prescrivere una terapia antibiotica. In particolare vanno posti in primo piano gli aspetti scientifici, quelli farmaco-economici e normativi e quelli legati al rapporto medico-paziente. La consapevolezza e la corretta considerazione di questi differenti aspetti, unita alla capacità di gestirli in maniera tra loro integrata, influisce in modo determinante sul grado di maggiore o di minore razionalità della prescrizione medica. In un sistema che progressivamente tende ad accrescere la responsabilizzazione degli operatori sanitari, riguardo all'utilizzo delle risorse, diventa indispensabile per il medico legare strettamente le proprie decisioni allo svolgimento di un iter razionale che si basi il più possibile sulla solidità delle evidenze scientifiche e sulla documentazione degli esiti clinici, economici ed umani indotti dal suo intervento. Purtroppo, ad oggi, solo il 30% circa di tutte le situazioni cliniche che un medico quotidianamente affronta, sono dotate di *evidence* e ciò introduce elementi di discrezionalità di cui va necessariamente tenuto conto. Ma la tendenza generale a razionalizzare sempre di più i propri interventi e ad interagire nei modi più corretti con il contesto in cui si opera, rappresentano il vettore principale cui tutti i medici dovrebbero ispirarsi.

IL COMPORTAMENTO DEL MEDICO DI MEDICINA GENERALE

Secondo un'opinione di molti, i medici italiani, al termine del tradizionale corso di laurea, dispongono di una buona preparazione teorica universitaria, di poca preparazione pratica e, fino a pochi anni fa, di nessuna competenza rispetto all'esercizio della Medicina Generale. Essi iniziano la loro attività molto preoccupati di trovarsi ad aver a che fare con un'arterite di Takayasu (che magari conoscono molto bene sul piano teorico) ed invece si trovano sommersi da situazioni che, sui testi scolastici, hanno imparato a ritenere banali. Le infezioni delle prime vie aeree rappresentano un buon paradigma di questa situazione e non a caso continuano ad essere argomento di discussione ancora tra i più dibattuti sulla letteratura medica. Si tratta di patologie che, pur presenti lungo tutto l'arco dell'anno, in alcuni mesi aumentano in modo rilevantissimo, producendo, in termini di domanda assistenziale, una pressione da cinque a dieci volte superiore alla norma⁵. In questi frangenti il Medico di Medicina Generale può trovarsi a dover gestire una situazione particolarmente difficile e problematica. In una condizione di affollamento che necessariamente riduce i tempi di contatto col paziente, egli deve capire quando al caso banale si associ una particolare complicanza o quando un'infezione a potenziale spontanea evoluzione positiva, insista in un soggetto portatore di condizioni più delicate, quali l'età o una o più patologie croniche. Nonostante ciò egli non può rinunciare ad agire secondo criteri logici e razionali.

LA DIAGNOSI

La prima domanda che il medico deve porsi è se ci si trovi

al cospetto di un'infezione virale o batterica. La seconda è, nel caso dell'ipotesi eziologica batterica, quale germe potrebbe esserne la causa. La terza è legata alla valutazione delle condizioni generali del paziente ed agli eventuali rischi aggiuntivi cui questi potrebbe essere esposto.

La clinica dovrebbe essere la migliore risorsa del Medico di Medicina Generale. Sprovvisto di particolari strumenti diagnostici, egli deve necessariamente affidare la sua diagnosi al dato anamnestico ed all'osservazione obiettiva del paziente. In queste condizioni, inoltre, anche il dato epidemiologico costituisce un riferimento molto utile per l'orientamento.

Come è noto, in Medicina Generale, vi è uno scarso ricorso ai test di laboratorio, come supporto alla definizione diagnostica delle patologie infettive. In particolare, molto poco utilizzati sono i test microbiologici, in verità, anche nel campo delle infezioni delle basse vie aeree, il ricorso all'indagine radiologica è utilizzato in misura decisamente minore rispetto al previsto. Tale comportamento deriva certamente da più fattori. In primo luogo ad esempio dalla difficoltà di ottenere campioni biologici realmente rappresentativi della flora patogena delle basse vie aeree, in secondo luogo dalla rapidità con cui i materiali biologici devono essere recapitati ed, infine, dalla difficoltà di spostare un paziente, magari febbrile, fino al laboratorio. Esistono comunque probabilmente anche fattori culturali e legati a consuetudini proprie del medico stesso, visto, per esempio, che per quanto riguarda le infezioni urinarie il ricorso all'accertamento microbiologico sembra assai più frequente. Questa situazione potrebbe sicuramente modificarsi radicalmente se il Medico di Medicina Generale utilizzasse test rapidi per la rilevazione microbiologica, sia batterica che virale. È stato osservato che dove il medico fa maggior ricorso agli accertamenti diagnostici, la prescrizione di antibiotici si modifica, con la tendenza a divenire decisamente più razionale.

LA PRESCRIZIONE TRA RAZIONALITÀ ED EMPIRISMO

Le infezioni a carico delle vie aeree costituiscono la principale causa di utilizzo degli antibiotici. Questi farmaci vengono prescritti in circa 1/2 della popolazione pediatrica che si rivolge all'assistenza di primo livello per affezioni delle alte vie aeree.

Si continua a discutere molto a tal proposito sulla reale necessità del loro utilizzo, considerando che molte affezioni sono di natura virale e che probabilmente anche diverse affezioni batteriche possono avere un decorso clinico spontaneamente favorevole.

Le principali infezioni delle alte vie aeree, prevalentemente non di origine batterica sono: sinusite, raffreddore, faringite, laringite, tracheite, otite media, bronchite acuta. In alcuni lavori è stato calcolato che l'utilizzo di antibiotici su infezioni a verosimile genesi virale, arriva al 39% circa della popolazione pediatrica che si rivolge agli ambulatori di *primary care*⁶. Molto spesso inoltre si tratta anche di antibiotici a largo spettro⁷. Anche dati relativi alla popolazione adulta sembrano concordanti su questo punto⁸ (Tab. I).

Nei casi in cui il medico decide di dover prescrivere un far-

TABELLA I

VARIABILE	N. DI INFEZIONI	PERCENTUALE	USO DI ANTIBIOTICI (% DI INFEZIONI)	USO PARENTERALE (% DI INFEZIONI CURATE)
Croup/influenza/comune	20.370	30,1	8.946 (43,9)	492 (5,5)
Otite sierosa	1.163	1,7	567 (48,8)	45 (7,9)
Otite suppurativa	7.602	11,2	4.866 (64,0)	555 (11,4)
Faringiti e tonsilliti	26.188	38,6	18.576 (70,9)	794 (4,2)
Acuta	11.083	16,4	8.970 (80,9)	2.004 (22,3)
Acquisita in comunità	1.355	2,0	915 (67,5)	224 (24,4)
Totale	67.761	100,0	42.840 (63,2)	4.114 (9,9)

maco antibiotico, il necessario approccio empirico alla scelta della molecola deve essere sostenuto da alcune considerazioni molto razionali.

In primo luogo le caratteristiche di efficacia delle diverse molecole, relativamente ai potenziali germi in causa, compresi quelli per i quali si vuole eventualmente effettuare una terapia profilattica. Com'è noto, l'efficacia di una molecola è legata ad una serie di aspetti che vengono studiati prima della messa in commercio del farmaco. Tra i più importanti vanno ricordati:

- la MIC: concentrazione minima inibente;
- la farmacocinetica e la distribuzione tissutale;
- la farmacodinamica.

I medici dovrebbero conoscere questi dati, sebbene non necessariamente per tutti i farmaci presenti sul mercato; ogni medico di fatto elabora col tempo una propria personale lista di antibiotici che abitualmente utilizza, che conosce per esperienza diretta e che gli consentono di trattare la maggior parte degli eventi. Naturalmente le caratteristiche farmacologiche di un determinato farmaco non vengono nella pratica constatate direttamente dal medico, ma egli ne deduce l'effetto osservando le modificazioni dei sintomi e dei segni clinici nell'evoluzione della malattia. Dopo aver fatto correttamente la scelta della molecola il medico deve ottenere dal paziente la massima adesione alla prescrizione, per ottenere la massima resa della terapia.

Diversi possono essere i fattori condizionanti in questo senso (Tab. II).

RAPPORTO MEDICO PAZIENTE E PRESCRIZIONI INDOTTE

Nella determinazione del sovrautilizzo degli antibiotici, la richiesta di prescrizione da parte del paziente rappresenta un fattore determinante. Impegnato nel tentativo di controllare una situazione che spesso rischia di sfuggirgli di mano, il medico non può rinunciare a conoscere le dinamiche che spesso sottendono la richiesta impropria dell'antibiotico da parte del paziente. Ecco un modello piuttosto verosimile, nel quale i Medici di famiglia possono riconoscersi con una certa facilità:

- 1) il paziente avverte sintomi (mal di gola, tosse, febbre, rinite ecc.);
- 2) alcuni giorni dopo i sintomi peggiorano o comunque non regrediscono (le comuni forme virali hanno un picco di intensità dopo 3-4 giorni e migliorano in genere, *seppur non sempre*, nell'arco di una settimana);
- 3) il paziente, perché disturbato o perché sollecitato dai famigliari o dai conoscenti, si reca dal medico e spesso chiede *tout court* la prescrizione di un antibiotico;
- 4) il medico, anche per evitare un ritorno del paziente dopo qualche giorno, o non avendo tempo/voglia di spiegare come stanno veramente le cose, prescrive un

TABELLA II

Fattori umani condizionanti l'efficacia della terapia antibiotica.

LEGATI AL FARMACO	LEGATI AL PAZIENTE	LEGATI AL MEDICO
<ul style="list-style-type: none"> • Via di somministrazione • Numero delle dosi • Durata della terapia • Gradevolezza al gusto • Effetti avversi • Presenza altre terapie • Costi 	<ul style="list-style-type: none"> • Gravità percepita • Rapporto col medico • Fiducia nel farmaco • Atteggiamenti culturali 	<ul style="list-style-type: none"> • Livello culturale • Rapporto col paziente • Disponibilità di tempo • Aspetti burocratici ed economici

antibiotico;

- 5) il paziente assume l'antibiotico e constata che la patologia risolve dopo alcuni giorni;
- 6) la volta successiva il paziente tornerà, più motivato, a *richiedere* un antibiotico, avendone constatato la presunta efficacia nell'episodio precedente.

Tale comportamento genera e rafforza nel paziente la convinzione che la sua rinite ed il suo mal di gola o la sua tosse siano stati curati grazie all'assunzione dell'antibiotico. Si crea in tal modo una spirale, in cui una convinzione errata viene continuamente rafforzata da un ulteriore comportamento scorretto.

A difesa del medico si possono sollevare alcune considerazioni:

- 1) l'obiezione secondo cui nessuno può, con certezza, escludere che quel determinato paziente non avesse o non avrebbe in seguito potuto avere un'infezione batterica;
- 2) inoltre che nei periodi dell'anno a forte incidenza di patologia, è difficile disporre del tempo necessario per spiegare in modo convincente al paziente che non c'è bisogno – probabilmente – di prendere un antibiotico;
- 3) infine che al paziente il problema dell'induzione di resistenze batteriche, probabilmente interessa molto poco, ciò che gli interessa realmente è risolvere in fretta e bene il proprio malanno.

Secondo alcuni autori, solo l'adozione di un nuovo modello di approccio al problema, che consenta al paziente di condividere il più possibile le considerazioni alla base della scelta razionale del medico (*shared decision-making model*), potrebbe consentire di superare questa condizione⁹. Tuttavia l'adozione di questi modelli può richiedere tempi che poco si confanno con i ritmi e le modalità di lavoro standard dei Medici di Medicina Generale italiani. Va detto, per contro, che non sono rare le persone convinte che sia giusto mantenere una certa diffidenza nei confronti di questi farmaci. Costoro sono persuasi che, in generale, le terapie convenzionali, a differenza delle medicine cosiddette alternative, possano recare danni alla salute. In effetti è noto che gli antibiotici possono in taluni pazienti indurre anche effetti collaterali, prevalentemente a breve distanza dall'assunzione. Ma la frequenza di questi eventi è di dimensioni accettabili, se rapportata con i benefici attesi. Purtroppo sovente queste convinzioni producono la disattesa delle raccomandazioni del medico, in particolare per quanto riguarda la posologia e la durata del trattamento. Ciò significa spesso rischio di ricadute, con peggioramento delle condizioni cliniche, non infrequente necessità di ricovero ospedaliero e forte spinta alla selezione di germi resistenti.

CONCLUSIONI

In assenza di condizioni di purulenza conclamate o di pazienti nei confronti dei quali debba essere attuata una protezione profilattica, la maggior parte delle infezioni delle alte vie aeree è attribuibile ad una causa di natura virale e pertanto non necessita di terapia antibiotica. L'utilizzo indiscriminato di questa comporta, secondo

diversi studi e metanalisi, costi inutili, rischio di effetti collaterali e di selezione di ceppi batterici multiresistenti. Ammesso questo, va tuttavia tenuto nella giusta considerazione che, nella pratica quotidiana del Medico di Medicina Generale, spesso la distinzione tra diverse possibili eziologie è impossibile e numerosi fattori, in particolare le dinamiche relazionali col paziente, possono assumere un ruolo determinante nella conclusione dell'atto prescrittivo. Adottando di necessità un comportamento prevalentemente empirico, il medico non deve rinunciare a mettere in atto tutti gli atteggiamenti e le strategie che possano rendere sempre più corretto il proprio intervento terapeutico. Sull'altro versante è importante che le istituzioni si impegnino a promuovere una intensa opera di educazione sanitaria sui cittadini, al fine di rendere sempre più coerenti i comportamenti dei medici e le attese dei pazienti. Nell'ambito di un programma di miglioramento dell'attività prescrittiva dei medici, è indispensabile che le esigenze di controllo della spesa sanitaria siano realistiche e vengano formulate tenendo conto sia delle reali esigenze dei cittadini che delle reali condizioni in cui operano i medici, senza ignorare le responsabilità che su di essi gravano. Molto resta da studiare e da capire relativamente all'utilizzo dell'antibiototerapia in Medicina Generale. È auspicabile che i Medici di famiglia continuino a sviluppare¹⁰ ricerche su larghe casistiche e metodologicamente corrette su questo tema, che conoscano le principali linee guida pubblicate in letteratura, ma anche che sviluppino un audit continuo al loro interno per la verifica del rapporto esistente tra quanto affermato, quanto praticato e quanto osservato¹¹.

Bibliografia

- 1 OsMed. *Uso dei farmaci in Italia*. Roma: Ministero della Salute 2002.
- 2 Magee J, Pritchard E, Fitzgerald K, Dunstan F, Howard A. *Antibiotic prescribing and antibiotic resistance in community practice: retrospective study* 1996-8. *BMJ* 1999;319:1239-40.
- 3 Priest P, Yudkin P, McNulty C, Mant D. *Antibacterial prescribing and antibacterial resistance in English general practice: cross sectional study*. *BMJ* 2001;323:1037-41.
- 4 Dirindin N, Pagano E. *Governare il federalismo*. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore 2001.
- 5 Sessa A, Costa B, Bamfi F, Bettoncelli G, D'Ambrosio G. *The incidence, natural history and associated outcomes of influenza-like illness and clinical influenza in Italy*. *Pham Pract* 2001;18:628-34.
- 6 Nash DR, Harman J, Wald ER, Kelleher KJ. *Antibiotic prescribing by primary care physicians for children with upper respiratory tract infections*. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156:1114-9.
- 7 Steinman MA, Landefeld CS, Gonzales R. *Predictors of broad-spectrum antibiotic prescribing for acute respiratory tract infections in adult primary care*. *JAMA* 2003;289:719-25.
- 8 Mazzaglia G, Caputi AP, Rossi A, Bettoncelli G, Stefanini G, Ventriglia G, et al. *Exploring patient- and doctor-related variables associated with antibiotic prescribing for respiratory infections in primary care*. *Eur J Clin Pharmacol* 2003;59: 651-7
- 9 Butler C, Kinnersley P, Prout H, Rollnick S, Edwards A, Elwyn G. *Antibiotics and shared decision-making in primary care*. *J Antimicrobial Chemother* 2001;48:435-40.
- 10 Sessa A, Bettoncelli G, Rossi A, Giustini SE. *ISAIA Italian Survey sugli Antibiotici Iniettivi nei pazienti Ambulatoriali*. *SIMG* 2002;4/5:12-5.
- 11 Lipman T, Price D. *Decision making, evidence, audit, and education: case study of antibiotic prescribing in general practice*. *BMJ* 2000;320:1114-8.