

Problematiche e prospettive della terapia antibiotica orale*

Oral antibiotic therapy: problems and perspectives

Caramia G.°

Key words: oral antibiotics, sequential therapy, switch therapy.

Abstract

As all therapies, oral antibiotic therapy has its own scientific rationale. Infact, for an optimal oral therapy the drug must be absorbed completely, reach the infection site and diffuse in the tissues. It should also remain active for as long as possible at the minimal bactericidal level of concentration. It is therefore necessary to use drugs with a specific bactericidal action for the pathogens in question and that these drugs be administered at right doses for the necessary duration so that the infection is eliminated. It is an inappropriate therapy that which not only fails to eliminate the infection, but leads to the development of resistance, which is an increasingly serious and diffused problem.

In hospital and at home it is possible to switch from an injected antibiotic form to the more practical and less expensive oral form, therefore creating a sequential therapy which is better accepted by patients and their families. The acceptance of prescribed therapies is an aspect that should never be underestimated, especially during the development age. Infact, despite the general understanding that unsatisfactory clinical results are a consequence of unadequate compliance with therapy, the desire to recover is rarely the same as the will to follow such plans, even if the patient expects a quick and full recovery. It is therefore necessary to use those therapies which are best accepted but always effective in order to avoid legal implications.

Introduzione

Le malattie infettive sono state la principale causa di morte da quando è comparso sulla terra l'uomo che, fino a qualche decennio fa, ha cercato di difendersi in maniera molto empirica e con scarsi risultati.

Al tempo degli stregoni, degli sciamani, dei sacerdoti e quindi dei maghi del Medio Evo, le malattie erano considerate un maleficio o un castigo divino per i peccati commessi dall'ammalato o da qualche suo familiare o antenato per cui il paziente veniva in qualche modo punito o, per una nemesi storica, doveva subire il castigo degli dei. I guaritori molto frequentemente e nel migliore dei casi, ricorrevano ad una terapia orale fatta in base a formule empiriche e magiche tramandate ed evolute in tanti millenni.

Questo modo di pensare si protrasse per moltissimi secoli fino ad Ippocrate (460-377 a.C.), padre della moderna medicina, il quale affermò che le malattie erano invece dovute a precisi agenti o fattori patogeni.

Nonostante tale illuminato insegnamento il concetto di malattia come punizione ed espressione della espiazione di peccati commessi, si protrasse nei secoli anche dopo il Medio Evo fino a qualche secolo fa, tanto che anche Luigi XIII (1601-1643) fu sottoposto nell'ultimo anno della sua vita a ben 215 purghe e 212 clisteri nel tentativo di purificare e liberare il suo organismo da qualche maleficio o da qualcosa commesso da lui o dai suoi antenati, che lo rendeva particolarmente gracile, sofferente e malandato.

Le numerose e determinanti scoperte del XVIII e XIX secolo hanno aperto la strada e portato, negli ultimi sessanta anni del secolo da poco concluso, alla messa a punto di una numerosa serie di composti, gli antibiotici, che hanno cambiato e stravolto il decorso di molte malattie infettive.

Gli antibiotici, infatti, pur essendosi inseriti nella storia multi millenaria della medicina e della vita dell'uomo da pochissimi anni hanno contribuito a ridurre la mortalità per malattie infettive, un tempo prima causa di morte, a ridurre la morta-

* Relazione presentata alle Giornate Pediatriche Meridionali FIMP 2001, Simeri 6-8 Giugno 2001

° Primario Emerito di Pediatria e Neonatologia - Azienda Ospedaliera Materno-Infantile "G. Salesi" Ancona

Gli estratti vanno richiesti a (address for reprints): Prof. Giuseppe Caramia - Via E.Toti 1, Ancona - Tel. 071/36938 - 335/6166470 - Fax 071/3589180 - E-mail: caramiagm@mercurio.it

lità infantile, a prolungare la vita media e a permettere interventi terapeutici e chirurgici fino a pochi decenni fa impensabili a causa delle complicazioni infettive che avrebbero portato certamente a morte il paziente nonostante la perfetta riuscita delle procedure.

Razionale scientifico nell'antibioticoterapia

Per una corretta antibioticoterapia nella pratica quotidiana, sia iniettiva che orale, si devono tener presente alcune caratteristiche inerenti l'antibiotico, i patogeni, i pazienti, la compliance relativa alla via di somministrazione e, non da ultimo, il costo dei vari preparati del commercio.

L'antibiotico: il razionale scientifico per il suo impiego si basa essenzialmente sull'attività antimicrobica, battericida o batteriostatica con eventuale effetto post antibiotico, su alcuni elementi di farmacocinetica, sulla maggiore o minore diffusione tissutale e intracellulare, sull'azione a livello della parete batterica o sul DNA o RNA batterico e sull'effetto inoculo (Tab. 1 e 2)¹.

Infatti, perché un antibiotico sia efficace, deve raggiungere nella sede dell'infezione, indipendentemente dalla via di somministrazione usata, la concentrazione minima battericida (MBC), persistere attivo il più a lungo possibile (emivita) sopra il livello minimo inibente (MIC) o almeno a una concentrazione minima attiva (MAC). In tale ambito se sopravvivono meno dello 0,01% dei patogeni messi a contatto in vitro con un farmaco per 24 ore e il rapporto MBC/MIC è circa uguale a 1, (cioè la MBC è molto vicino alla MIC) il farmaco è battericida, se invece è superiore a 4 è batteriostatico, mentre

l'effetto post-antibiotico consiste nella capacità di alcuni composti di impedire la crescita batterica fino a quando vi sono tracce del prodotto, anche se a concentrazioni inferiori alla MIC.

Importante è anche l'aspetto cinetico della diffusibilità cioè della diffusione tissutale e penetrazione cellulare del farmaco per l'azione diretta sui patogeni, in particolare quelli intracellulari, e per l'utilizzo dei macrofagi come deposito o veicolo del farmaco. Inoltre se il composto agisce sulla parete batterica l'effetto è tanto maggiore quanto più a lungo rimane a contatto con i patogeni e pertanto si parla di efficacia tempo dipendente mentre se agisce all'interno della cellula sul DNA o RNA o sulla sintesi proteica l'azione battericida è direttamente proporzionata alla concentrazione che viene a contatto con tali strutture e pertanto l'efficacia è in rapporto agli alti valori di picco raggiunti anche per brevi periodi e pertanto è concentrazione dipendente (Tab. 3)¹.

Infine importanti sono, oltre all'emivita, l'assorbimento - in particolare per gli antibiotici somministrati per os - il metabolismo, le vie di eliminazione e i possibili effetti avversi o le interazioni determinate dai vari composti².

I patogeni: le numerose ricerche condotte hanno permesso di mettere a punto una serie di composti con attività specifica nei confronti dei vari e numerosi patogeni. Potremmo dire che per ogni patogeno vi sono oggi più farmaci in grado di combatterlo e debellarlo. Va però tenuto presente che i vari patogeni cercano di difendersi e di adattarsi all'azione aggressiva dei farmaci, per cui, come per la penicillina, che dopo due anni dalla commercializzazione determinò la comparsa di un numero elevato di stafilococchi resistenti, così nei confronti di tutti gli antibiotici compaiono sistematicamente, con

Tabella 1

CLASSIFICAZIONE DEGLI ANTIMICROBICI IN BASE ALLA MODALITÀ D'AZIONE

Antibiotici batteriostatici o fungistatici	Antibiotici battericidi* o fungicidi		
	Attivi solo su batteri in fase di moltiplicazione esponenziale	Attivi anche su batteri quiescenti con metabolismo rallentato	Attivi solo su batteri quiescenti (pH acido)
Clindamicina	Beta-lattamine	Aminoglicosidi	Pirazinamide
Cloramfenicolo	Etambutolo	Polimixina-colistina	
Lincomicina	Fosfomicina	Nitroimidazoli	
Macrolidi	Isoniazide	Fluorochinoloni	
Nitrofurani	Teicoplanina,		Rifampicine
Ossichinolone	Vancomicina		
Sulfamidici	Amfotericina		
Tetraciclina	Terbinafina		
Antifungini azoici			
Flucitosina			
Griseofulvina			

*Azione battericida meno dello 0.01% di sopravvivenza dopo 24 ore di contatto e concentrazione battericida molto vicina alla MIC.

maggiore o minore facilità in rapporto all'uso, all'abuso o al mal uso del farmaco impiegato ceppi resistenti e insensibili ai vari composti. A conferma di ciò la letteratura internazionale ha segnalato dalla seconda metà degli anni '80 la comparsa di resistenza dell'*Haemophilus influenzae* per produzione di betalattamasi e in seguito di resistenza dello *Streptococcus pneumoniae* (SP) alla penicillina con livelli che superano il

20%, limite massimo tollerabile oltre il quale, per una terapia mirata, bisogna modificare l'approccio terapeutico onde evitare notevoli rischi di fallimento. Anche l'Osservatorio Epidemiologico Italiano dal 1997 ha evidenziato come elementi di rilievo un incremento della circolazione di ceppi di *H influenzae* betalattamasi produttori e quindi amoxicillino-resistenti con punte, nel 1999, anche superiori al 20% in ospedali del centro e del sud Italia³ e di ceppi di SP resistenti ai macrolidi con punte, nel 1999 in alcuni dei suddetti centri, superiori al 30%⁴.

Poiché i suddetti germi sono i principali responsabili delle patologie respiratorie dell'età pediatrica quali otite media acuta e ricorrente, rinosinusite e broncopolmonite del bambino in età prescolare è chiaro che si impone, almeno in certe aree, un riesame dei farmaci da impiegare e degli schemi terapeutici.

Da quanto sopra esposto, appare evidente che oltre ai requisiti caratteristici dei composti ad azione antibatterica, vanno tenute presenti le eziologie prevalenti in un determinato contesto patologico, l'epidemiologia delle sensibilità e/o resistenza delle singole specie batteriche con le resistenze costituzionali o acquisite, il fenomeno, per i farmaci che agiscono sulla parete batterica, della tolleranza cioè della scomparsa dell'attività battericida per soppressione o mutazione genetica o fenotipica degli enzimi autolitici di Gram positivi come stafilococchi e streptococchi, con conservazione della sola attività batteriostatica (MBC/MIC > 32) e l'effetto inoculo cioè la varia-

Effetto inoculo molto ridotto	Effetto inoculo importante
Aminoglicosidi (salvo <i>stafilococchi</i>)	Penicillina G, aminopenicilline, ureidopenicilline
Cefamicline	Cefalosporina ~ gen.
Cloramfenicolo (salvo <i>H. influenzae</i>)	Cefamandolo
Fluorochinoloni (<i>enterobatteri</i>)	Cefoperazone, cefotaxime,
Imipenem	Ceftriaxone
Monobactami	Macrolidi
Nitroimidazoli	Teicoplanina
Streptogramine	Antifungini azolici
Vancomicina	

Effetto inoculo = modificazione della MIC di un antibiotico in funzione del numero dei germi con cui viene a contatto. Questo determina un aumento netto della MIC quando si passa da un inoculo batterico basso, ad es. 10⁵, ad un inoculo alto, es. 10⁸.

Da M. Neuman (modificata) (1)

Antibiotici tempo-dipendenti	Antibiotici concentrazione-dipendenti
Beta-lattamine (ad eccezione dell'imipenem) Glicopeptidi Rifampicine Streptogramine Fluorochinoloni (stafilococchi) L'inibizione della ricrescita secondaria tardiva è tuttavia dose dipendente per gli antibiotici tempo-dipendenti	Aminoglicosidi Fluorochinoloni (baccilli Gram negativi) Imipenem Metronidazolo
Conseguenze pratiche	
L'azione battericida è in funzione della emivita e dell'AUC dell'antibiotico. Antibiotici attivi solamente sui batteri in fase di replicazione attiva sui batteri quiescenti Azione battericida più lenta. L'aumento della posologia può avere a volte un effetto paradossale (effetto Eagle): diminuzione dell'effetto battericida. Somministrazione in tempi ravvicinati, se l'emivita è breve e se non hanno effetti post-antibiotico per i bacilli Gram negativi Per gli antibiotici tempo-dipendenti, si deve tener conto della concentrazione ematica picco, dell'AUC e concentrazione residua.	L'azione battericida è in funzione del quoziente inibitorio dell'antibiotico. Mantengono la loro attività battericida anche (endocarditi, osteomieliti). Azione battericida rapida. Posologia giornaliera elevata (se possibile) anche se la loro attività antibatterica intrinseca è molto alta. Per gli aminosidi, somministrazione di una sola volta al dì, al fine di assicurare un picco ematico elevato. Per gli antibiotici concentrazione-dipendenti, il parametro essenziale è la concentrazione ematica di picco, che deve essere almeno di 8 volte superiore alla CMI del germe.
* Un effetto battericida rapido senza ricrescita secondaria ha un valore predittivo certo in favore di un risultato clinico favorevole.	

zione della MIC dell'antibiotico in base alla grandezza e alla eterogeneità della popolazione batterica in sede infettiva.

Per cercare di evitare il fenomeno della resistenza, oggi sempre più diffuso, risulta ovvia la necessità soprattutto per i farmaci usati per os di una terapia mirata usando farmaci battericidi, con spettro d'azione il più possibile ristretto, in dosaggi e per una durata adeguati a sterilizzare il focolaio di infezione dato che l'inappropriata terapia oltre a non raggiungere lo scopo è la causa principale dello sviluppo delle resistenze in particolare quando il composto, somministrato per os, non viene completamente assorbito.

I pazienti: in seguito ai brillanti risultati ottenuti dagli antibiotici e ampiamente pubblicizzati, è sorto nei pazienti, nei loro genitori e, non raramente, anche nei medici, il concetto che tali farmaci sono infallibili. Oltre a questo, le mutate condizioni di vita, per cui tutto deve essere risolto rapidamente, e l'impegno lavorativo di entrambi i genitori, hanno fatto sorgere la pretesa che i bambini devono immediatamente stare bene. La pressione psicologica dei genitori, non raramente impazienti, che spesso interpellano altri medici più accondiscendenti nella prescrizione dei farmaci, e il timore di complicanze determinano un abuso nella somministrazione di tali preparati: gli antibiotici sono diventati una panacea per i genitori e a volte anche per i medici. A conferma di ciò, da recenti indagini risulta che vengono prescritti nel 75% di bambini con bronchite, nel 46% di quelli con infezioni delle vie aeree superiori e nel 44% dei bambini affetti da raffreddore comune mentre i genitori ritengono utili gli antibiotici nell'83% delle infezioni faringee, nel 58% sia dei casi di tosse sia dei casi di febbre e nel 32% nei casi di raffreddore⁵.

Non si tiene però presente che sono inefficaci nei confronti delle numerose infezioni virali, che possono essere responsabili di interazioni e di numerosi effetti avversi e che, come già citato, il loro mal uso è responsabile della comparsa di resistenze tali da renderli inefficaci anche quando impiegati correttamente^{6,7}.

Le vie di somministrazione: la via orale è certamente quella privilegiata, non solo in età pediatrica, soprattutto nella terapia domiciliare e per la compliance dei pazienti e dei familiari mentre quella iniettiva è più frequente in ambito ospedaliero. A volte, però, i genitori preferiscono anche a domicilio una terapia iniettiva, in quanto ritenuta erroneamente più efficace⁸, più breve e più sbrigativa di quella orale, soprattutto quando quest'ultima deve essere proseguita per più giorni. Infatti se si tiene presente quanto riportato sulla farmacocinetica è chiaro che non vi è nessuna differenza fra l'antibiotico somministrato per via orale o iniettiva: importante è che il farmaco arrivi in quantità adeguate nella sede dell'infezione e che persista il tempo necessario per poter svolgere la sua azione. Se però vi sono degli ostacoli a questo, quali il rifiuto del bambino ad assumere adeguatamente il preparato per un odore o sapore sgradevole, o perché non in grado di ingerire o di tollerare il farmaco per os, o quando l'assorbimento è incompleto per vomito o patologia gastroenterica o in caso di diarrea profusa o nelle patologie più complesse quando il soggetto è grave o a rischio o vi è la necessità di una azione immediata e certa e sono necessari carichi di farmaco elevati per raggiungere livelli adeguati nei vari organi colpiti dall'infezione, allora è preferibile e si deve ricorrere alla via parenterale intramuscolare o, meglio ancora, a quella endovenosa.

Tabella 4

CARATTERISTICHE DELL'ANTIBIOTICO IDEALE DA PRESCRIVERE A DOMICILIO

Caratteristiche	Antibiotico somministrabile per os	Antibiotico somministrabile per via parenterale
Efficacia clinica	Elevata	Elevata
Attività battericida	Elevata	Elevata
Appropriato spettro d'azione	Efficacia su <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Staphylococcus pyogenes</i> , batteri atipici	Efficacia su <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Staphylococcus pyogenes</i> , batteri atipici
Caratteristiche farmacocinetiche		
Assorbimento orale	Eccellente (completo)	Completo
Penetrazione nel sito d'infezione	Buona	Buona
Emivita	Prolungata	Prolungata
Stabilità sierica	Elevata	Elevata
Incidenza di effetti collaterali	Bassa	Bassa
Impatto sulla microflora intestinale	Scarso	Non rilevante
Accettabilità da parte del paziente e dei genitori	Odore, palatabilità, possibilità di ingerire, tollerare, assorbire il farmaco Monosomministrazione giornaliera Formulazione liquida o in compresse friabili Formulazione-confezione di facile impiego	Monosomministrazione giornaliera

La Tab.4 riassume le caratteristiche dell'antibiotico ideale da somministrare per os che si discosta da simili composti per via iniettiva solo per il fatto che questi ultimi hanno un assorbimento totale ed immediato ed influiscono in maniera meno significativa sulla flora intestinale, aspetto quest'ultimo di notevole importanza in particolari situazioni. Infatti, in corso di diarrea o in tutti i casi in cui il transito intestinale è accelerato e/o vi è comunque una alterazione nei meccanismi di assorbimento, l'antibiotico può non venire completamente assorbito favorendo il contatto con la flora batterica intestinale. Questo oltre a dal luogo a modesti risultati clinici può favorire un dismicrobismo con aggravamento dei disturbi intestinali e comparsa di resistenze con diffusione di queste ad altri patogeni. Inoltre la confezione, se liquida, deve avere istruzioni semplici e comprensibili per essere facilmente preparata, e annessi cucchiaini, misurini o dosatori di facile impiego, onde evitare errori nei dosaggi e ovvii spiacevoli inconvenienti su risultati clinici e comparsa di resistenze.

Per i motivi ora riportati, la terapia orale viene di solito attuata nelle patologie di media e lieve gravità che non presentano rischi di complicanze e in pazienti in condizioni tali da assumere il farmaco per os⁹. Tale via è la più opportuna, ragionevole e pratica oltre ad essere la più economica e viene messa in atto sempre più frequentemente, a domicilio e in ospedale, anche in alcuni casi particolari in cui è utile una terapia meno aggressiva come nelle neutropenie febbrili a basso rischio di soggetti emo-oncopatici in trattamento per tali condizioni patologiche, nelle infezioni delle vie urinarie ecc.^{10,11}. La distinzione applicativa tra terapia antibiotica orale, a domicilio, e parenterale, in ospedale, non è pertanto assoluta.

Infatti, quando le condizioni cliniche sono tanto impegnative da richiedere l'ospedalizzazione del paziente è ovvio che, almeno inizialmente, venga messa in atto una terapia iniettiva ma successivamente, a miglioramento ottenuto o nella fase finale del trattamento, si può passare agli antibiotici orali sia in ospedale sia a domicilio attuando così una terapia sequenziale (SAT) o switch therapy.

La via parenterale, intramuscolare o endovenosa, di solito attuata in ospedale almeno nelle fasi più critiche della malattia, viene messa in atto da tempo e con sempre maggior frequenza a domicilio anche in Italia come riportato da numerosi Autori¹²⁻¹⁵ anche se richiede maggiori attenzioni all'atto della somministrazione. La terapia parenterale domiciliare (Outpatient Parenteral Antibiotic Therapy o OPAT) seguita molto spesso da una terapia orale ha notevoli vantaggi psicologici, economici, minor rischio di infezioni nosocomiali, migliore qualità di vita e accettazione delle cure da parte dei pazienti in quanto si accorcia la durata o si evitano i ricoveri e si spostano i trattamenti dall'ospedale al territorio con notevole riduzione dei costi.

Alcune recenti indagini hanno infatti evidenziato che la SAT determina uguali risultati clinici, accorcia la durata della terapia, riduce la degenza e i costi in generale nelle gravi infezio-

ni delle basse vie respiratorie, nella patologia respiratoria grave dei soggetti fibrosi cistici, negli ascessi cerebrali, nelle osteomieliti¹⁶⁻¹⁹.

Compito del medico è selezionare i vari casi in modo da offrire al paziente il trattamento migliore per una evoluzione favorevole della sua condizione patologica^{14,15,20,21} nel rispetto della qualità della vita e anche contenendo i costi.

La compliance: va rilevato che nonostante le pretese di una pronta e perfetta guarigione e pur essendo a tutti noto che il mancato rispetto degli schemi terapeutici dà luogo ad esiti clinici insoddisfacenti, l'adesione ai consigli medici e all'esecuzione della terapia è in genere molto scarsa: questo, sia per la terapia iniettiva che orale, va attribuito all'attuale ritmo di vita, per cui sono facili le dimenticanze appena il paziente sta meglio, e al fatto che troppo spesso il desiderio di guarire non corrisponde a quello di volersi curare. L'aderenza alle terapie varia inoltre in rapporto al numero delle prescrizioni passando dal 95% in caso di un'unica somministrazione giornaliera, al 55-60% in caso di quattro somministrazioni^{22,23}. Tale aspetto va tenuto presente perché l'inappropriata antibiotico-terapia causa, come già detto, scarsi risultati clinici e sviluppo di resistenze.

Inoltre, se l'accettazione della terapia orale è, in generale, certamente maggiore bisogna però ricordare che è molto influenzata, soprattutto in età pediatrica, oltre che dai motivi su riportati, dal sapore, dall'odore e dalla digeribilità del farmaco. Per tale motivo, anche recentemente sono state condotte numerose indagini su campioni molto numerosi di pazienti in età pediatrica. Da queste risulta che il cefdinir è meglio accettato di amoxicillina-clavulanato, azitromicina, cefprozil (85% contro 63%)²⁴ mentre secondo altri tenendo presenti il tipo di farmaco, la durata della terapia e in modo particolare l'atteggiamento e l'empatia del pediatra, la migliore compliance si ha con i macrolidi (89%), in particolare la claritromicina, seguiti da cefalosporine (66,4%) e penicilline (62,2%)²⁵. Pertanto per ottenere il miglior risultato possibile dalla terapia orale, è ovvio che il pediatra, almeno con i pazienti più difficili si orienti verso farmaci che oltre ad essere efficaci siano meglio accettati soprattutto se, come già citato, possono essere dati in mono somministrazione o due volte al dì.

Considerazioni conclusive

Da quanto sopra esposto appare evidente che la terapia antibiotica orale, pur essendo la più opportuna, ragionevole pratica ed economica, deve essere comunque attuata dopo opportune valutazioni cliniche, farmacologiche, batteriologiche, scegliendo il composto più adatto e fornendo le indicazioni necessarie per la conduzione della terapia.

La scelta del farmaco, pertanto, andrà fatta tenendo presente lo stato clinico del paziente, l'età, la compliance all'assunzione orale, l'indice terapeutico, il totale assorbimento del far-

maco, la sede dell'infezione dove questo deve giungere in concentrazioni efficaci e terapeuticamente attive, l'attività elettiva sui patogeni identificati o presunti in base ai dati laboratoristici, anamnestici, clinici e/o epidemiologici. E' inoltre opportuno scegliere presidi terapeutici con spettro d'azione possibilmente limitato, in particolare quando il microrganismo in causa è accertato o presunto, conservare i nuovi preparati più potenti come arma valida per situazioni patologiche particolari o gravi e infine valutare anche il costo del prodotto dato che spese inutili sottraggono risorse economiche indispensabili ad altri pazienti.

Anche per la conduzione della terapia orale sarà opportuno tenere presente le dosi, con eventuale aggiustamento in rapporto alla funzionalità delle vie di eliminazione, la durata, l'esatta scelta, quando necessario e indicato, dei tempi di somministrazione rispetto all'assunzione di pasti e/o altri medicinali, le possibili resistenze primitive o acquisite del patogeno in causa, la necessità di valutare attentamente la somministrazione di altri antibiotici o medicinali (raramente l'incompatibilità chimica è visivamente evidente). Importante è il ruolo del laboratorio i cui risultati devono trovare riscontro nel quadro clinico anche se, in caso di mancata concordanza, la clinica è sempre più attendibile del laboratorio e la sostituzione della terapia che deve derivare da razionali motivazioni.

BIBLIOGRAFIA

¹ Neuman M.
Vademecum degli antibiotici.
VI° Edizione. Momento Medico 2000.

² Caramia G. Ruffini E.
Infezioni e farmacoterapia pediatrica.
Mattioli Editore 1999.

³ Nicoletti G. Blandino G. Musumeci R. Aleo G. Speciale A. Cacciamo F.
Analisi del 3° anno di monitoraggio delle resistenze agli antibiotici in Haemophilus influenzae ed Haemophilus parainfluenzae.
GIMMOC 2000; 4: 31-42.

⁴ Schito G.C. Mannelli S. Marchese A. Cibrano-Sent M. Debbia eE.A.
Resistenza ai farmaci antimicrobici in Streptococcus pneumoniae circolanti nel 1999 in Italia.
GIMMOC 2000; 4:13-30.

⁵ Nyquist AC. Gonzales R. Steiner J. Sande M.
Antibiotic prescribing for children with cold, upper respiratory tract infections and bronchitis.
JAMA 1998; 279: 875-877.

⁶ Grouhi M, Hummel D, Roifman CM.
Anaphylactic reaction to oral cefaclor in a child.
Pediatrics 1999; 103: e50.

⁷ Ibia EO, Schwartz RH, Wiedermann BL.
Antibiotic rashes in children: a survey in a private practice setting.
Arch Dermatol. 2000;136: 849-54.

⁸ Bauchner H, Pelton SI, Klein JO.
Parents, physicians, and antibiotic use.
Pediatrics 1999; 103: 395-400.

⁹ Hoberman A, WaldER, Hickey RW, Baskin M, Charron M, Majd M, Kearney DH, Reynolds EA, Ruley J, Janosky JE.
Oral versus initial intravenous therapy for urinary tract infections in young febrile children.
Pediatrics 1999; 104: 79-86.

¹⁰ Paganini HR, Sarkis CM, De Martino MG, Zubizarreta PA, Casimir L, Fernandez C, Armada AA, Rodriguez-Brieschke MT, Debbag R.
Oral administration of cefixime to lower risk febrile neutropenic children with cancer.
Cancer 2000; 88: 2848-52.

¹¹ Shenep JL, Flynn PM, Baker DK, Hetherington SV, Hudson MM, Hughes WT, Patrick CC, Roberson PK, Sandlund JT, Santana VM, Sixbey JW, Slobod KS.
Oral cefixime is similar to continued intravenous antibiotics in the empirical treatment of febrile neutropenic children with cancer.
Clin Infect Dis. 2001; 32: 36-43.

¹² Lucioni C.
Terapia domiciliare con antibiotici iniettabili: un approccio razionale al problema dei costi della sanità. In: Qualità delle cure e contenimento dei costi nella gestione delle malattie infettive.
Cernusco sul Naviglio:Arti Grafiche Garzanti Verga, 1998.

¹³ Esposito S, Blasi F, Fagetti L et al.
Practice variations among Italian paediatricians in the management of lower respiratory tract infections.
10th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Stockholm, May 28-31 2000.

¹⁴ Principi N., Esposito S.
La terapia antibiotica iniettiva domiciliare in età pediatrica.
Giorn. It. Inf. Ped. 2000; 2: 3-12.

¹⁵ Esposito S., Noviello S., Ianniello F, D'Errico G.
Cefazidime for outpatient parenteral antibiotic therapy (OPAT) of chronic suppurative otitis media due to Pseudomonas aeruginosa.
J Chemother 2000; 12: 88-93.

¹⁶ Al Eidan FA, McElnay JC, Scott MG, Kearney MP, Troughton KE, Jenkins J.
Sequential antimicrobial therapy: treatment of severe lower respiratory tract infections in children.
J. Antimicrob Chemother 1999; 44: 709-15.

¹⁷ Church DA., Kanga JF, Kuhn RJ., Rubio TT., Spohn WA., Stevens JC., Painter BG., Thurberg BE., Haverstock DC., Perroncel RY., Echols RM.
Sequential ciprofloxacin therapy in paediatric cystic fibrosis: comparative study vs. ceftazidime/tobramycin in the treatment of acute pulmonary exacerbations.
Pediatr Infect Dis J. 1997; 16: 97-105.

¹⁸ Skoutelis AT, Gogos CA, Maraziotis TE, Bassaris HP.
Management of brain abscesses with sequential intravenous/oral antibiotic therapy.
Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2000; 19: 332-5.

¹⁹ Karwowska A, Davies HD, Jadavji T.
Epidemiology and outcome of osteomyelitis in the era of sequential intravenous oral therapy.
Pediatr Infect Dis J. 1998; 17: 1021-6.

²⁰ Milkovich G.
Antibiotic usage: pharmacoeconomic impact in a changing healthcare system.
Drugs 1996; Suppl. 1: 1-3.

²¹ Nathwani D., Davey P.
Intravenous antimicrobial therapy in the community: underused, inadequately resourced or irrelevant to health care in Britain.
BMJ 1996; 313: 1541-1543.

²² Marchetti F, Romero M.
La prescrizione dei farmaci nella pratica pediatrica extraospedaliera.
Prospettive in pediatria 1993; 23: 313-319.

²³ Helwig H.
Contemporary issues in the management of pediatric infections.
Pediatr Infect Dis J 1997; 16: S39-S42.

²⁴ Powers JL., Gooch WM., Oddo LP.
Comparison of the palatability of the oral suspension of cefdinir vs. amoxicillin/clavulanate potassium, cefprozil and azithromycin in paediatric patients.
Pediatr Infect Dis J. 2000; 19 (12 Suppl): 174-80.

²⁵ Hoppe JE., Blumenstock G., Grotz W., Selbmann HK.
Compliance of German paediatric patients with oral antibiotic therapy: results of a nationwide survey.
Pediatr Infect Dis J. 1999; 18:1085-91.