

Elena Tragni, Manuela Casula

Centro Interuniversitario di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP), Università degli Studi di Milano

Differenze di genere nell'effetto dei farmaci cardiovascolari

Rosano GMC, Lewis B, Agewall S, et al.
Gender differences in the effect of cardiovascular drugs: a position document of the working group on pharmacology and drug therapy of the ESC
European Heart Journal 2015; 36, 2677-2680

RIASSUNTO

Introduzione

Nei Paesi sviluppati la patologia cardiovascolare (CV) è la principale causa di morbidità e mortalità in entrambi i sessi, anche se esistono differenze di genere sia nella diagnosi che nel trattamento. In questo *position paper* del gruppo di lavoro di farmacologia e farmacoterapia della Società Europea di Cardiologia (ESC) si discute l'impatto del genere sulla farmacocinetica (PK) e sulla farmacodinamica (PD) dei farmaci cardiovascolari.

Differenze farmacocinetiche e farmacodinamiche

Nelle donne e negli uomini vi sono differenze riguardo la composizione corporea, il legame alle proteine plasmatiche, gli enzimi metabolizzanti e i trasportatori, l'attività di escrezione e i cambiamenti ormonali, e queste diversità possono di conseguenza determinare differenze nella farmacocinetica dei farmaci cardiovascolari. Oltre a ciò, vi sono notevoli variazioni in termini ormonali, anche se l'influenza dei livelli degli ormoni sessuali su PK/PD dei farmaci CV non sono stati ancora ben indagati. Gli studi di fase I spesso sono condotti su giovani volontari sani, che hanno un profilo ormonale diverso rispetto a quello dei pazienti che ricevono i trattamenti con i farmaci CV. Inoltre, le donne sono spesso sotto rappresentate nei trial e il ruolo degli ormoni sessuali nella risposta finale non è preso in considerazione.

L'assorbimento orale del farmaco è influenzato da diversi fattori: secrezione e tempo di svuotamento gastrico, flusso ematico e superficie di assorbimento gastrointestinale, metabolismo intestinale ed epatico. Tuttavia, sebbene in questi meccanismi esistano differenze dipendenti dal sesso, queste non influenzano in modo significativo l'assorbimento del farmaco.

La distribuzione del farmaco dipende dalla composizione corporea, dal volume plasmatico, dal flusso sanguigno e dal legame del farmaco alle proteine tissutali e plasmatiche. Le donne hanno una percentuale più elevata di grasso corporeo, mentre il peso, il volume plasmatico e il flusso ematico degli organi sono minori. Nelle donne

l'aumento del grasso corporeo spiega il perché i farmaci lipofili abbiano un'insorgenza d'azione più rapida, una durata d'azione più lunga e un volume di distribuzione più alto, mentre i farmaci idrofili, essendo il volume di distribuzione minore, abbiano livelli plasmatici iniziali più alti ed effetti maggiori.

Le concentrazioni plasmatiche e tissutali del farmaco dipendono dal volume di distribuzione e dalla *clearance*. Gli ormoni sessuali esogeni aumentano i livelli di globuline sieriche. Questo effetto risulta essere rilevante per farmaci come warfarin, che si lega per il 97% alle proteine plasmatiche.

La *clearance* epatica del farmaco dipende dalla gittata cardiaca e dal flusso ematico epatico; questi sono minori nelle donne, mentre l'attività degli enzimi epatici coinvolti nelle reazioni di fase I e II e i trasportatori presenta differenze a seconda del sesso.

Infine, per la maggior parte dei farmaci, le differenze di genere nell'escrezione renale dipendono dal peso corporeo, e tali differenze scompaiono normalizzando per il peso.

Acido acetilsalicilico

Aspirina sembra agire maggiormente sulle piastrine negli uomini rispetto alle donne, sebbene gli studi evidenziano una riduzione della reattività piastrinica simile dopo una terapia a bassa dose del farmaco. Mentre i benefici in prevenzione secondaria sono ben documentati in entrambi i sessi, l'effetto in prevenzione primaria è più controverso: un'analisi di alcuni studi ha evidenziato nelle donne una riduzione del rischio di ictus ma non dell'infarto miocardico (IM) o della morte cardiovascolare, mentre negli uomini una diminuzione del rischio di IM ma non di ictus. Non vi sono differenze di genere per il sanguinamento.

Digossina

Gli effetti della digossina sulla mortalità e sulla morbidità CV sembrano dipendere dal genere. La terapia con digossina nelle donne affette da insufficienza cardiaca è stata associata ad un aumentato rischio di morte per qualsiasi causa e ad una meno evidente riduzione della frequenza di ospedalizzazione per peggioramento dell'insufficienza cardiaca rispetto agli uomini. L'aumento del rischio di morte nelle donne è probabilmente correlato ad un eccessivo dosaggio del farmaco.

Beta-bloccanti

Sebbene sia noto che i livelli plasmatici di beta-bloccanti non siano sempre correlati all'efficacia terapeutica, le donne presentano concentrazioni più alte di metoprololo e di propranololo dovute ad una minore *clearance*

e ad un minore volume di distribuzione, che conduce, rispetto agli uomini, ad una maggiore riduzione della frequenza cardiaca sotto sforzo e della pressione sistolica. Inoltre, nonostante livelli plasmatici minori, metoprololo negli uomini può esercitare un effetto terapeutico migliore sullo stress indotto da angina pectoris. D'altra parte, l'esposizione a metoprololo aumenta quando si è in terapia con contraccettivi orali. Infine, nonostante alcuni trial suggeriscano che i beta-bloccanti provochino un aumento della sopravvivenza solo negli uomini, diverse metanalisi hanno dimostrato un miglioramento della sopravvivenza per insufficienza cardiaca o dopo IM in entrambi i sessi.

Inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone

A causa dei potenziali effetti teratogeni dei farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone, il loro uso non è raccomandato nelle donne in età fertile, a meno che non siano state messe in pratica specifiche misure contraccettive. Per gli ACE-inibitori, per i bloccanti dei recettori dell'angiotensina (ARB) e per aliskiren non sono state individuate differenze, a seconda del sesso, nella farmacocinetica e negli effetti anti-pertensivi. Sono stati mostrati effetti simili negli uomini e nelle donne trattati con losartan e riduzioni simili nella mortalità CV e nell'ospedalizzazione associate all'uso di candesartan. Trial su pazienti con IM acuto e disfunzioni del ventricolo sinistro hanno mostrato una tendenza a maggiori benefici nella mortalità per tutte le cause a 30 giorni nelle donne trattate con eplerenone rispetto agli uomini, mentre non sono state osservate differenze con spironolattone.

Statine

La concentrazione plasmatica delle statine è generalmente più alta del 15-20% nelle donne rispetto agli uomini, ma non sono necessari aggiustamenti della dose. Le statine lipofile (cioè lovastatina, simvastatina, fluvastatina, atorvastatina e pitavastatina) subiscono metabolismo di primo passaggio a livello epatico, attraverso reazioni catalizzate dal citocromo P450 3A4 (CYP3A4). Le donne hanno una maggiore concentrazione di questo citocromo e di conseguenza metabolizzano maggiormente queste statine. Nei trial di prevenzione secondaria le statine hanno ridotto il rischio di eventi CV in modo simile nelle donne e negli uomini, mentre l'effetto in prevenzione primaria è stato meno evidente nelle donne. Infine, il rischio di reazioni avverse da farmaco è risultato maggiore nelle donne.

Bloccanti dei canali del calcio

Per verapamil, nifedipina e amlodipina sono state descritte differenze farmacocinetiche dipendenti dal genere. La *clearance* orale di verapamil e amlodipina è più veloce nelle donne, probabilmente perché nelle donne si ha una maggiore attività del CYP3A4 o una minore attività della glicoproteina P. Sebbene amlodipina mostri nelle donne un maggiore effetto anti-pertensivo e una

maggiore incidenza di edema, nei principali trial sull'ipertensione non sono state trovate differenze di dipendenti dal genere.

Trombolitici, antitrombotici e anticoagulanti

In una metanalisi di pazienti con sindrome coronarica acuta senza prolungamento dell'intervallo ST sono stati osservati, negli uomini ma non nelle donne, benefici in seguito al trattamento con antagonisti del complesso GPIIb/IIIa, questo perché esistono differenze nel profilo di rischio nei due sessi. In entrambi i generi sono stati osservati benefici simili dalla terapia trombolitica per IM acuto; tuttavia, nelle donne si è riscontrata una maggiore incidenza di ictus emorragico. Per warfarin, in particolare, il dosaggio dipende dal sesso: le donne richiedono una dose settimanale inferiore agli uomini, e le donne anziane richiedono un dosaggio settimanale ancor più basso. Gli estrogeni esogeni influenzano il legame di warfarin alle proteine, perciò è necessario un aggiustamento del dosaggio quando si inizia la terapia sostitutiva.

Differenze di genere nelle reazioni avverse da farmaci

Per diversi farmaci CV sono state riscontrate differenze tra i due sessi nelle reazioni avverse da farmaci (ADR): le donne manifestano più ADR avverse degli uomini (da 1,5 a 1,7 volte in più). Gli effetti avversi sono più gravi nelle donne e richiedono più ricoveri ospedalieri. La più alta incidenza di ADR nelle donne può essere dovuta al fatto che esse assumano più farmaci degli uomini e questo di conseguenza provoca maggior rischio di interazioni farmaco-farmaco.

Le ADR che si manifestano più frequentemente nelle donne sono quelle dovute ai diuretici (come iponatremia, ipocaliemia e gravi aritmie). Ad esempio, il picco plasmatico e l'area sotto la curva per la somministrazione di torasemide sono significativamente più alti nelle donne rispetto agli uomini. Inoltre, nelle donne si osserva un rischio maggiore di torsione di punta iatrogena e di patologie cutanee, di tosse con gli ACE-I, di complicazioni emorragiche con anticoagulanti, antiaggreganti piastrinici e farmaci trombolitici, di anomalie elettrolitiche con i diuretici e di miopatia con le statine. Le donne presentano un intervallo QT prolungato e due terzi dei casi di torsione di punta indotta da farmaci avvengono nella popolazione femminile, nonostante le concentrazioni sieriche siano identiche a quelle degli uomini e nonostante gli uomini facciano un utilizzo maggiore di farmaci antiaritmici. Le donne presentano anche un più alto rischio di mortalità in trattamento con farmaci antiaritmici di classe I e III. Infatti, gli ormoni sessuali modulano i canali ionici cardiaci del K⁺ e del Ca²⁺ coinvolti nella ripolarizzazione ventricolare: gli estrogeni facilitano la bradicardia indotta dal prolungamento dell'intervallo QT e l'emergere di aritmie, mentre gli androgeni accorciano gli intervalli QT e minimizzano la risposta dell'intervallo QT ai farmaci.

Conclusioni

Le donne rappresentano solo un terzo del totale delle popolazioni studiate nei trial clinici. Questo suggerisce quindi che i dati ottenuti dalla maggior parte degli studi non possano essere completamente generalizzati alle donne, specialmente quando sono richiesti diversi dosaggi di farmaco per i due sessi. Le differenze farmacocinetiche e farmacodinamiche dei farmaci CV dovute al genere influenzano la loro efficacia e la loro sicurezza. I futuri studi farmacologici dovranno tenere conto delle differenze farmacocinetiche e farmacodinamiche di genere in modo da poter selezionare al meglio i campioni di donne e uomini da inserire negli studi.

Uso di inibitori di pompa e rischio di malattia renale cronica

Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, et al.

Proton pump inhibitor use and the risk of chronic kidney disease

JAMA Intern Med, pubblicato online l'11 gennaio 2016

RIASSUNTO

Introduzione

Gli inibitori della pompa protonica (IPP) sono tra i farmaci più comunemente utilizzati in tutto il mondo e sono stati collegati a nefrite interstiziale acuta. Poco è noto finora sull'associazione tra uso di IPP e incidenza di malattia renale cronica (*chronic kidney disease*, CKD). L'obiettivo di questo studio era di accertare l'associazione tra utilizzo di IPP e incidenza di CKD nella popolazione generale. Gli autori ipotizzano che l'utilizzo di IPP sia un fattore di rischio indipendente per CKD, contrariamente all'uso di antagonisti dei recettori dell'istamina 2 (H₂), un'altra classe di farmaci comunemente prescritti per il trattamento della malattia da reflusso gastroesofageo. Come esito secondario, è stata valutata l'associazione tra uso di IPP e danno renale acuto (*acute kidney disease*, AKI).

Metodi

Lo studio ARIC è uno studio di coorte prospettico su 15.792 adulti, di età compresa tra 45 e 64 anni, arruolati dalla popolazione generale in quattro comunità degli Stati Uniti. Per questa analisi, sono stati seguiti 10.482 partecipanti allo studio ARIC che avevano una velocità di filtrazione glomerulare stimata di almeno 60 ml/min/1,73 m², a partire da una visita basale (tra l'1 febbraio 1996 e il 30 gennaio 1999) fino al 31 dicembre 2011. I risultati sono stati replicati in una coorte amministrativa di 248.751 proveniente dal *Geisinger Health System* (GHS), un grande sistema sanitario rurale della Pennsylvania centrale e nord-orientale.

L'esposizione è stata raccolta come uso auto-riportato di un IPP nello studio ARIC (ispezione visive diretta delle scatole di compresse portate dal paziente per tutti i farmaci usati nelle due settimane precedente la visita al basale, poi follow-up annuale tramite telefonata) o prescrizione ambulatoriale di un IPP nella coorte GHS (prescrizione nei 90 giorni precedenti il basale). L'uso di un antagonista dei recettori H₂ è stato considerato come controllo negativo e confronto attivo.

La malattia renale cronica incidente è stata definita in base ai codici diagnostici alla dimissione o alla morte nello studio ARIC, e in base a una velocità di filtrazione glomerulare stimata continuativa <60 ml/min/1,73 m² nella coorte GHS.

Risultati

Tra i 10.482 partecipanti allo studio ARIC, l'età media (SD) era di 63,0 (5,6) anni, e il 43,9% erano maschi.

Rispetto ai non utilizzatori, gli utilizzatori di IPP erano più spesso di razza bianca, obesi e assumevano farmaci antipertensivi. L'uso di IPP era associato a CKD incidente nell'analisi non aggiustata (*hazard ratio* [HR] 1,45; IC 95% 1,11-1,90), nell'analisi aggiustata per le variabili demografiche, socio-economiche e cliniche (HR aggiustato 1,50; 1,14-1,96) e nell'analisi che ha considerato l'uso di IPP come una variabile tempo-dipendente (HR aggiustato 1,35; 1,17-1,55). L'associazione persisteva quando gli utilizzatori di IPP al basale venivano confrontati direttamente con utilizzatori di anti-H₂ (HR aggiustato 1,39; 1,01-1,91) e con non utilizzatori appaiati per *propensity score* (HR 1,76; 1,13-2,74). Nella coorte replicata GHS, l'uso di IPP era associato a CKD in tutte le analisi, compresa quella che ha utilizzato un disegno sui soli nuovi utilizzatori (HR aggiustato 1,24; 1,20-1,28). Un dosaggio giornaliero doppio di IPP (HR aggiustato 1,46; 1,28-1,67) era associato ad un rischio maggiore rispetto a un'unica dose giornaliera (HR aggiustato 1,15; 1,09-1,21).

Discussione

In questo studio prospettico di coorte su base di popolazione con oltre 10.000 adulti, gli autori hanno osservato che l'utilizzo di IPP al basale era indipendentemente associato ad un rischio dal 20 al 50% più alto di incidenza di CKD, dopo aggiustamento per diversi confondenti potenziali, tra i quali demografia, status socio-economico, misurazioni cliniche, comorbidità prevalenti e uso concomitante di farmaci. L'associazione osservata persisteva quando l'esposizione a IPP era modellata come variabile tempo-dipendente e interpretata come "qualsiasi uso", ed è stata confermata in una coorte amministrativa separata di 248.751 pazienti. Il rischio era specifico per i farmaci IPP perché l'utilizzo di antagonisti dei recettori H₂, che hanno le stesse indicazioni di prescrizione degli IPP, non era associato indipendentemente a CKD. Analoghi risultati sono stati evidenziati per l'esito di AKI e complessivamente suggeriscono che l'uso di IPP rappresenta un fattore di rischio indipendente per la malattia renale sia acuta che cronica.

Questo studio si aggiunge alla letteratura esistente che descrive l'associazione tra uso di IPP e incidenza di CKD. Si noti che lo studio è osservazionale e non fornisce evidenza di causalità. Tuttavia, una relazione causale tra uso di IPP e CKD potrebbe avere un effetto considerevole sulla salute pubblica, vista la grande diffusione dell'utilizzo di tali farmaci. Più di 15 milioni di americani hanno avuto prescrizioni di IPP nel 2013, con un costo di oltre 10 miliardi di dollari. I risultati dello studio suggeriscono che fino al 70% queste prescrizioni non hanno alcuna indicazione reale e che il 25% degli utilizzatori a lungo termine di IPP potrebbe interrompere la terapia senza sviluppare sintomi. Infatti sono stati fatti numerosi appelli per una riduzione dell'uso non necessario di IPP.

Raccomandazioni per la prescrizione di antibiotici ad adulti con infezioni acute del tratto respiratorio

Harris AM, Hicks LA, Qaseem A, et al.

Appropriate antibiotic use for acute respiratory tract infection in adults

Ann Intern Med, pubblicato on line il 19 gennaio 2015

RIASSUNTO

Introduzione

L'infezione acuta del tratto respiratorio (*acute respiratory tract infection*, ARTI), che include bronchite acuta non complicata, faringite, rinosinusite e raffreddore comune, è la causa più frequente di visite ambulatoriali e prescrizione di antibiotici negli adulti. Gli antibiotici vengono prescritti a più di 100 milioni di adulti ogni anno e il 41% di queste prescrizioni hanno come indicazioni problemi respiratori. L'uso inappropriato di antibiotici per ARTI contribuisce in maniera importante alla resistenza agli stessi e ciò rappresenta una minaccia attuale per la salute pubblica. Negli Stati Uniti, si verificano ogni anno almeno 2 milioni di malattie resistenti agli antibiotici e 23.000 decessi. Si stima che circa il 50% delle prescrizioni di antibiotici in ambito ambulatoriale possa essere inutile o inappropriato, il che equivale a una spesa in eccesso di più di \$ 3 miliardi di dollari.

Gli antibiotici sono anche responsabili del maggior numero di eventi avversi correlati ai farmaci. La gravità degli eventi avversi varia da lieve (ad esempio, diarrea e rash) a pericolosa per la vita (ad esempio, sindrome di Stevens-Johnson, anafilassi o morte cardiaca improvvisa).

Questo articolo dell'*American College of Physicians* (ACP) e dei *Centers for Disease Control and Prevention* presenta le evidenze disponibili sulla prescrizione appropriata di antibiotici per i pazienti adulti con ARTI.

Bronchite acuta non complicata

La bronchite acuta non complicata è definita come una infiammazione auto-limitata delle grandi vie aeree (bronchi), con presenza di tosse fino a 6 settimane. La bronchite acuta è una delle più comuni diagnosi nei pazienti adulti ambulatoriali, con circa 100 milioni (10%) di visite mediche negli Stati Uniti ogni anno, oltre il 70% delle quali si traduce in una prescrizione di antibiotici. Più del 90% dei pazienti altrimenti sani che si presentano in ambulatorio con tosse acuta ha una sindrome causata da un virus. Le linee guida più recenti sulla gestione della bronchite acuta non complicata raccomandano di evitare il trattamento antibiotico in assenza di polmonite. I pazienti possono beneficiare di un sollievo sintomatico con sedativi per la tosse (destrometorfano o codeina), espettoranti (guaifenesin), antistaminici di prima generazione (difendramina), decongestionanti (fenilefrina), e β -agonisti (salbutamolo), anche se i dati per sostenere terapie specifiche sono limitati.

Faringite

La faringite è di solito una malattia benigna, auto-limitata e caratterizzata da un mal di gola che peggiora con la deglutizione, con o senza sintomi associati. Si tratta di una condizione clinica comune, con circa 12 milioni di visite mediche (dall'1% al 2% di tutte le visite ambulatoriali negli Stati Uniti ogni anno). Anche se gli antibiotici sono solitamente inutili, nella maggior parte delle visite per faringite vengono comunque prescritti. La faringite ha per lo più origine virale: i pazienti con mal di gola e sintomi associati, tra cui tosse, congestione nasale, congiuntivite, raucedine, diarrea o lesioni orofaringee hanno maggiori probabilità di avere una malattia virale e non dovrebbero necessitare di ulteriori esami. I pazienti con sintomi che indicano una causa batterica dovrebbero invece essere esaminati per lo streptococco di gruppo A; i sintomi sospetti includono febbre persistente, brividi, sudorazione notturna, linfadenopatia, essudati tonsillofaringei, eruzione cutanea scarlattiniforme, petecchie palatali e tonsille gonfie.

Le Linee guida IDSA (*Infectious Diseases Society of America*) 2012 raccomandano una terapia antibiotica solo per i pazienti che risultano positivi allo streptococco. Ai pazienti adulti con mal di gola dovrebbe essere prescritta una terapia analgesica, con aspirina, paracetamolo, o farmaci anti-infiammatori non steroidei e pastiglie per la gola, che possono aiutare a ridurre il dolore.

Rinosinusite acuta

La rinosinusite acuta è di solito una malattia auto-limitata risultante da un'infezione virale e da allergie o irritazioni che causano infiammazione del tessuto mucoso nasale e della cavità dei seni paranasali. La durata dei sintomi varia da 1 a 33 giorni e la maggior parte degli episodi si risolvono entro una settimana. Più di 4,3 milioni di adulti ricevono diagnosi di sinusite ogni anno e oltre l'80% delle visite ambulatoriali si traduce in una prescrizione di antibiotici, più comunemente di un macrolide, anche se l'uso di antibiotici per questa condizione clinica è per lo più inutile.

La rinosinusite acuta è in genere causata da un agente patogeno virale. La rinosinusite batterica acuta (*acute bacterial rhinosinusitis*, ABRS) è probabilmente una infezione secondaria derivante dalla ostruzione dei seni paranasali che porta ad alterazione della *clearance* della mucosa come conseguenza di una infezione virale del tratto respiratorio superiore.

Le linee guida IDSA 2012 raccomandano gli antibiotici non appena viene stabilita una diagnosi di ABRS sulla base di criteri clinici. La combinazione amoxicillina-acido clavulanico è l'agente di prima scelta, mentre doxiciclina o fluorochinolone possono essere usati come alternativa. La rinosinusite acuta non complicata di solito si risolve senza antibiotici, anche nelle forme batteriche. La maggior parte dei pazienti con diagnosi di rinosinusite acuta ha più effetti avversi che benefici dalla terapia antibiotica. La maggior parte dei pazienti affetti deve es-

sere trattata con terapia di supporto; gli analgesici possono essere prescritti per il dolore e gli antipiretici per la febbre. Le terapie aggiuntive che possono fornire sollievo sintomatico includono decongestionanti sistemici o topici, irrigazione nasale salina, mucolitici, corticosteroidi nasali e antistaminici specifici per i sintomi del paziente.

Raffreddore comune (infezione non specificata delle vie respiratorie superiori)

Il raffreddore comune, una malattia benigna auto-limitata, è la sindrome acuta più diffusa negli Stati Uniti. Si tratta di una malattia virale delle vie respiratorie superiori di lieve entità; le complicanze includono sinusite acuta batterica, esacerbazione dell'asma e otite di media entità. Ci sono circa 37 milioni (3%) di visite ambulatoriali ogni anno per il raffreddore comune e circa il 30% di queste visite si traduce in una prescrizione di antibiotici.

Le Linee guida raccomandano la terapia sintomatica come strategia appropriata per la gestione del raffreddore comune; gli antibiotici non dovrebbero essere prescritti perché sono inefficaci e portano a un rischio significativamente aumentato di effetti avversi.

Come i medici possono promuovere una prescrizione appropriata di antibiotici

Nel corso degli ultimi 2 decenni, molti interventi rivolti ai medici, ai pazienti o a entrambi si sono dimostrati efficaci nella diminuzione dell'uso inappropriato di antibiotici. La preoccupazione per il livello di soddisfazione del paziente può limitare il successo di questi interventi, dato che la pressione che esercita sul medico svolge un ruolo nella *overprescribing* di questi farmaci. Tuttavia, la soddisfazione del paziente dipende più dalla qualità del rapporto medico-paziente (ad esempio il tempo impiegato dal medico con il paziente per spiegarli la malattia) che dalla prescrizione di antibiotici.

I medici possono promuovere l'uso appropriato di antibiotici diagnosticando correttamente la patologia e fornendo schede informative al paziente circa l'uso appropriato di antibiotici e di trattamenti alternativi per la gestione dei sintomi. Inoltre, quando il medico è in dubbio se prescrivere o meno un antibiotico, ritardare la prescrizione o scriverne una post-datata consente di posticipare la decisione e iniziare la somministrazione solo nel caso in cui la condizione non migliori spontaneamente, soddisfacendo al contempo le aspettative del paziente.