

# Terapia antibiotica: breve durata vs lunga durata

Maria Libera Basci<sup>1</sup>, Pietro Tasegian<sup>2</sup>

<sup>1</sup> SIMG Chieti; <sup>2</sup> SIMG Perugia

## Il caso

Negli ultimi anni, a causa di un costante incremento e diffusione dell'antibiotico-resistenza sia a livello ospedaliero che comunitario (territoriale), ci si è sempre più spesso posti quesiti circa la durata della terapia antibiotica, nello specifico se una terapia antibiotica di breve durata fosse altrettanto efficace di una a lunga durata<sup>1</sup>. Nonostante le maggiori linee guida internazionali ancora prediligano un approccio di lunga durata, non sono pochi gli studi che dimostrano come "shorter is better"<sup>2,3</sup>, in quanto ridurrebbe i costi, la probabilità di eventi avversi e non ultimo l'incremento dell'antibiotico-resistenza.

Tale problematica è quanto mai d'attualità nella pratica quotidiana dei nostri ambulatori.

La sig.ra Lucia, 57 anni, affetta da ipotiroidismo e ipertensione in trattamento rispettivamente con levotiroxina 75 mcg 1 cp al giorno e olmesartan/amlodipina 20/5 mg 1 cp al giorno, fumatrice, lavora come dirigente di una azienda agro-alimentare. Fissa un appuntamento per una visita per l'insorgenza di astenia e tosse produttiva con escreato giallastro da circa 3 giorni, febbre prevalentemente serotina con sudorazione notturna.

Dati i sintomi, Le chiediamo se abbia avuto contatti con casi sospetti di COVID-19, ma nega casi certi o sospetti sia in famiglia che in azienda. La invitiamo a visita medica ambulatoriale, effettuando un tampone antigenico per SARS-CoV-2 prima dell'ingresso in studio, con esito negativo. All'esame obiettivo rileviamo i seguenti parametri: temperatura (TC) 38,6°C, pressione arteriosa (PA) 120/70 mmHg, frequenza cardiaca (FC) 100 bpm, SpO<sub>2</sub> 94% in aria ambiente (costante durante 6'-WT e durante salita/discesa gradini), frequenza respiratoria (FR) 25 atti/min, all'esame obiettivo del torace rantoli crepitanti a carico della base polmonare sinistra con riduzione MV al campo medio-basale omolaterale, ipofonesi e ottusità plessica basale sinistra, non dispnea, non dolore toracico, non edemi declivi.

In considerazione del quadro clinico, abbiamo diversi elementi suggestivi per la diagnosi di CAP (polmonite acquisita in comunità) a bassa severità:

- insorgenza acuta (3 giorni);
- sintomatologia:
  - segni focali toracici: tosse produttiva con escreato giallastro, rantoli crepitanti base sx con riduzione MV al campo medio-basale omolaterale, ipofonesi e ottusità plessica basale sx;
  - segni di malattia sistemica: febbre (38,6°C), aumento FC (100 bpm) e FR (25 arm), sudorazione;
- score prognostici: DS-CRB-65 pari a 0;
- fattori di rischio: tabagismo.

Pertanto, scegliamo di trattare immediatamente la nostra paziente, in base alle evidenze più recenti<sup>4,5</sup> con una beta-lattamina protetta, amoxicillina/clavulanato 875/125 mg 1 cp ogni 8 h ma ci poniamo il problema della durata complessiva della terapia.

È necessario arrivare almeno al 7° giorno o possiamo fermarci al 5° giorno dopo aver rivalutato la paziente a 3 giorni dall'inizio della terapia?

Pubblicazioni più recenti ci dicono che i cicli più brevi di terapia antibiotica, in particolare "su misura" per ciascun paziente (approccio "bespoke") in base alla sintomatologia e all'evoluzione di essa, sono efficaci quanto i cicli più lunghi, con l'ulteriore vantaggio di ridurre l'esposizione dei pazienti agli antibiotici<sup>1-6</sup>. Ma quando ricorrere in sicurezza a una terapia breve? E per breve cosa si intende?

## Conflitto di interessi

Pietro Tasegian dichiara di aver ricevuto finanziamenti e di avere in atto contratti o altre forme di finanziamento con GSK.

**How to cite this article:** Basci ML, Tasegian P. Terapia antibiotica: breve durata vs lunga durata. Rivista SIMG 2022;29(4):29-33.

© Copyright by Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

Nella pratica clinica quotidiana tendiamo a selezionare durate fisse di terapia pur sapendo che probabilmente stiamo trattando in modo eccessivo alcuni dei pazienti in quanto non siamo sempre in grado di distinguere le esigenze di trattamento individuali e vogliamo essere sicuri che la durata scelta curerà al massimo tutti coloro che trattiamo.

Purtroppo, il ricorso alle linee guida in questo ci aiuta limitatamente, anche se tutte concordano nell'importanza di rivalutare sempre i pazienti tra il 2° e il 3° giorno di terapia. Decidiamo pertanto di sottoporre la questione a un collega medico di famiglia

più anziano e a qualche specialista esperto in trattamenti antibiotici.

### Bibliografia

- 1 Ebell MH. Short Courses of Antibiotics as Effective as Longer Courses for Outpatient Infections. *Am Fam Physician* 2018;98:56.
- 2 Dawson-Hahn EE, Mickan S, Onakpoya I, et al. Short-course versus long-course oral antibiotic treatment for infections treated in outpatient settings: a review of systematic reviews. *Fam Pract* 2017;34:511-9.
- 3 Wald-Dickler N, Spellberg B. Short-course antibiotic therapy – replacing constantine units with “shorter is better”. *Clin Infect Dis* 2019;69:1476-9.
- 4 Metlay JP, Waterer GW, Long AC, et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200:e45-67.
- 5 Lapi F, Marconi E, Pecchioli S, et al. Reduced effectiveness among  $\beta$ -lactam antibiotics: a population-based cohort study in primary care in Italy. *J Antimicrob Chemother* 2021;76:2186-94.
- 6 Hughes S, Kamranpour P, Gibani MM, et al. Short-course Antibiotic Therapy: A Bespoke Approach Is Required. *Clin Infect Dis* 2020;70:1793-4.

## Infettivologo

### Marco Borderi

Dirigente Medico, U.O. Malattie Infettive, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna IRCCS Policlinico S. Orsola-Malpighi

**Qual è il management (scelta terapia, rivalutazione, follow-up post trattamento) più appropriato per un adulto con CAP non grave, trattato ambulatorialmente, in assenza o con scarse comorbilità?**

La non sovrapposibilità assoluta tra le diverse linee guida e raccomandazioni reperibili in letteratura relativamente al management ottimale di una CAP sono necessariamente da interpretare alla luce di importanti fattori di distinguo quali, ad esempio, la diversa epidemiologia geografica dei principali agenti microbici responsabili delle stesse o il diverso pattern di resistenze documentato nelle diverse aree.

Nel caso in esame (essenzialmente un soggetto gestibile a domicilio senza comorbidità o fattori di rischio per *Pseudomonas aeruginosa*/CA-MRSA) la scelta del posizionamento empirico-ragionato di primo impiego di amoxiclavulanato in un setting ove la resistenza a *Streptococcus pneumoniae* è stimata del 25-50% è certamente da giudicare condivisibile, relegando l'utilizzo della levofloxacina ai soggetti allergici ai betalattamici.

Anche la posologia utilizzata è quella corretta (ricordiamoci di utilizzare 500 mg ogni 8 ore in caso di una CICr < 50 mL/min).

Ai fini del follow-up ottimale, l'accuratezza e completezza della visita iniziale assume un'importanza cruciale, in quanto il momento in cui rivalutare il paziente deve essere stabilito al momento della prima visita in relazione all'entità del quadro clinico di presentazione, al tempo trascorso tra l'esordio dei primi segni/sintomi e il momento stesso della visita, e all'andamento degli stessi nei giorni precedenti l'osservazione.

Fatta questa debita ma necessaria precisazione, possiamo affermare che, poiché l'efficacia di un trattamento antibiotico è difficilmente giudicabile prima del terzo giorno di somministrazione, si ritiene generalmente questo il tempo ottimale per la necessaria rivalutazione clinica.

Ovviamente tale rivalutazione è da anticipare in caso di peggioramento clinico o di comparsa di complicanze o effetti collaterali della terapia.

Ne consegue che la durata ottimale del trattamento antibiotico deve obbligatoriamente conseguire (più che a quanto suggerito dalle linee guida), alle risultanze dell'approfondita visita clinica di follow-up del paziente.

In caso di una risposta clinica positiva e della contezza di un trend favorevole al momento della visita, nel caso del soggetto in esame, e nell'ottica di un moderno approccio clinico cost-effectiveness, la terapia antibiotica potrà essere ragionevolmente interrotta dopo 5 giorni dal suo posizionamento.

## Farmacologo clinico

### Gianluca Trifirò, Salvatore Crisafulli

Università di Verona

**L'affermazione “tradizionale” che l'interruzione precoce del trattamento antibiotico promuove la resistenza agli antibiotici è corretta?**

A oggi non esistono evidenze a supporto della teoria che l'interruzione precoce del trattamento con antibiotici promuova sistematicamente la resistenza a questi farmaci. Al contrario, cicli di trattamento protratti oltre la risoluzione dei sintomi potrebbero favorire l'emergere, la moltiplicazione e la diffusione di ceppi resistenti alla suddetta terapia<sup>1</sup>. Per diverse indicazioni, e soprattutto per la CAP, numerosi studi hanno dimostrato che strategie di trattamento brevi (almeno due giorni in meno rispetto a trattamenti di durata standard) hanno esiti clinici equivalenti a cicli più lunghi e inoltre sono associati a tassi più bassi di resistenza agli antibiotici<sup>2-6</sup>. Per quanto riguarda l'utilizzo di beta-lattamici, un recente trial clinico randomizzato controllato in doppio cieco, condotto su pazienti adulti ospedalizzati per CAP di grado moderato-severo e non immunocompromessi, ha dimostrato che l'interruzione del trattamento con amoxicillina/clavulanato per via orale o endovenosa o con una cefalosporina di terza generazione per via parenterale dopo 3 giorni è risultata

non inferiore al trattamento con lo stesso farmaco per una durata di 8 giorni <sup>7</sup>.

In un altro trial clinico randomizzato in doppio cieco, condotto su pazienti adulti ospedalizzati per CAP di grado moderato-severo, un ciclo più breve e a dosaggio più alto con levofloxacina (750 mg/die per via orale o endovenosa per 5 giorni) è risultato non inferiore a un ciclo di 10 giorni con lo stesso farmaco a un dosaggio inferiore (500 mg) <sup>8</sup>. In generale, però, per il trattamento della CAP non è possibile definire una durata prestabilita per il trattamento antibiotico che sia adatta per tutti i pazienti.

Le stesse linee guida attuali sulla gestione della CAP raccomandano che la durata del trattamento antibiotico venga stabilita in base alle condizioni cliniche del paziente (frequenza cardiaca, frequenza respiratoria, saturazione di ossigeno e temperatura corporea), che sia protratta fino a che queste non si siano stabilizzate e per un periodo non inferiore ai 5 giorni <sup>9</sup>.

Cicli più brevi di trattamento antibiotico potrebbero essere appropriati in pazienti con un quadro clinico più stabile e con un'infezione di entità lieve o moderata, in cui si osserva una migliore risposta al trattamento dopo 3-5 giorni <sup>10</sup>. Quindi, sebbene in generale le evidenze suggeriscano che cicli brevi di trattamento siano da preferire a cicli prolungati, la terapia antibiotica dovrebbe essere il più possibile "personalizzata", tenendo in considerazione l'agente microbico da eradicare, la gravità dell'infezione, il farmaco e la posologia da utilizzare e le condizioni cliniche del paziente. È inoltre fondamentale coinvolgere attivamente i pazienti lungo tutto il processo di cura, per garantire l'aderenza alla terapia prescritta e promuovere un uso corretto di questi farmaci.

## Bibliografia

- 1 Spellberg B. The New Antibiotic Mantra- "Shorter Is Better". JAMA Intern Med 2016;176:1254-5.
- 2 Dawson-Hahn EE, Mickan S, Onakpoya I, et al. Short-course versus long-course oral antibiotic treatment for infections treated in outpatient settings: a review of systematic reviews. Fam Pract. 2017;34:511-9.
- 3 Chastre J, Wolff M, Fagon J, et al. Comparison of 8 vs 15 Days of Antibiotic Therapy for Ventilator-Associated Pneumonia in Adults: A

Randomized Trial. JAMA 2003;290:2588-98.

- 4 Singh N, Rogers P, Atwood CW, et al. Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. Am J Respir Crit Care Med 2000;162:505-11.
- 5 Dunbar LM, Wunderink RG, Habib MP, et al. High-dose, short-course levofloxacin for community-acquired pneumonia: a new treatment paradigm. Clin Infect Dis 2003;37:1147.
- 6 Guillemot D, Carbon C, Balkau B, et al. Low dosage and long treatment duration of  $\beta$ -lactam: risk factors for carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. JAMA 1998;279:365-70.
- 7 Dinh A, Ropers J, Duran C, Davido B, et al; Pneumonia Short Treatment (PTC) Study Group. Discontinuing  $\beta$ -lactam treatment after 3 days for patients with community-acquired pneumonia in non-critical care wards (PTC): a double-blind, randomised, placebo-controlled, non-inferiority trial. Lancet 2021;397:2150.
- 8 Dunbar LM, Wunderink RG, Habib MP, et al. High-dose, short-course levofloxacin for community-acquired pneumonia: a new treatment paradigm. Clin Infect Dis 2003;37:1147.
- 9 Metlay JP, Waterer GW, Long AC, et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. Am J Respir Crit Care Med 2019;200:e45-67.
- 10 Hughes S, Kamranpour P, Gibani MM, et al. Short-course Antibiotic Therapy: A Bespoke Approach Is Required. Clin Infect Dis 2020;70:1793-4.

## Internista

### Dario Manfellotto

Dipartimento di Medicina interna, Ospedale Fatebenefratelli Isola Tiberina, Roma

**È vantaggioso e clinicamente corretto ricorrere alla short-therapy, o a un approccio bespoke, in altri tipi di infezioni batteriche (vie urinarie, tessuti molli, oiti, ecc.)?**

Quanto è stato ipotizzato per il trattamento della polmonite della signora Lucia, con una possibile riduzione della durata della terapia antibiotica, appare senz'altro ragionevole, alla luce delle più recenti evidenze.

Vi è ormai la convinzione comune che la terapia antibiotica debba essere basata

sull'antibiotico corretto, alla dose corretta, per un tempo corretto, in rapporto alla condizione clinica da trattare.

La terapia antibiotica dovrebbe essere di "breve durata (short-course)" e peraltro adattata al singolo paziente, in pratica "su misura (bespoke)", tenendo conto delle condizioni cliniche all'inizio del trattamento e soprattutto dell'evoluzione e delle variazioni del quadro sintomatologico.

Nonostante vi siano evidenze e linee guida che supportano una durata più breve della terapia antibiotica, molti medici non prescrivono di regola una terapia short-course, ma in media di 7-10 giorni, a prescindere dalla condizione clinica.

Varie sono le ragioni di questo atteggiamento clinico. La principale è l'idea che la durata più lunga possa prevenire la resistenza antibiotica, anche se non vi sono evidenze che dimostrano che la prosecuzione degli antibiotici dopo la scomparsa dei sintomi riduca effettivamente la possibilità della resistenza. Peraltro, l'uso degli antibiotici, anche se prescritto con modalità corrette, ha effetti collaterali nel 20% dei pazienti, che comprendono reazioni allergiche, diarrea, comparsa o insorgenza di infezioni da batteri resistenti. È stato anche stimato un aumento del rischio di effetti collaterali del 5% per ogni giorno di ulteriore terapia antibiotica non necessaria.

Da questi studi è nata l'affermazione "shorter is better" e quindi che una terapia antibiotica di più breve durata sia sicuramente raccomandabile <sup>1</sup>.

La cosiddetta *stewardship* antibiotica è di fondamentale importanza ed è dedicata proprio al controllo delle prescrizioni inappropriate e degli effetti collaterali. In un documento appena pubblicato dalla "Task Force sulla resistenza antimicrobica", composta da un panel di esperti di varie Società scientifiche, Organizzazioni e Istituzioni, abbiamo affermato che l'appropriatezza d'uso è considerata uno dei principali strumenti per contrastare la selezione e la diffusione di microrganismi resistenti nella comunità e nelle strutture sanitarie e, di conseguenza, la trasmissione di infezioni da batteri resistenti <sup>2</sup>.

Negli ultimi anni numerosi studi controllati randomizzati hanno confrontato l'effica-

cia della terapia di breve durata verso la tradizionale terapia per il trattamento non soltanto delle polmoniti comunitarie o nosocomiali, ma anche per le riacutizzazioni di bronchite cronica, e inoltre per bronchiti acute non complicate, sinusiti, otiti, infezioni intraddominali e urinarie, batteriemie da Gram-negativi, infezioni batteriche cutanee, osteomieliti, artriti settiche e perfino nella neutropenia febbrile.

Tutti questi studi non hanno mostrato differenze nell'efficacia tra una terapia più breve e una terapia di durata tradizionale, più lunga. Nei pazienti che avevano ricevuto una terapia antibiotica di durata più lunga non vi era un aumento della sopravvivenza né un ridotto tasso di nuovi ricoveri, né una riduzione degli accessi al pronto soccorso. Oltre alle polmoniti, è pertanto consigliabile una terapia antibiotica di breve durata anche in queste altre infezioni batteriche. Una serie di raccomandazioni e di consigli di pratica clinica vengono da un documento dell'*American College of Physicians* del 2021<sup>3</sup>.

#### Consiglio di buona pratica 1

I medici dovrebbero limitare la durata del trattamento con gli antibiotici a 5 giorni nella gestione di pazienti con esacerbazioni della BPCO e bronchite acuta non complicata che hanno segni clinici di infezione batterica (presenza di aumento della purulenza dell'espettorato oltre all'aumento della dispnea, e/o aumento del volume dell'espettorato).

#### Consiglio di buona pratica 2

I medici dovrebbero prescrivere antibiotici per la polmonite acquisita in comunità per un minimo di 5 giorni. L'estensione della terapia dopo 5 giorni di antibiotici dovrebbe essere guidata da misure validate di stabilità clinica, che comprendono la risoluzione delle anomalie dei segni vitali, la capacità di mangiare, e un normale stato mentale.

#### Consiglio di buona pratica 3

Nelle donne con cistite batterica non complicata, i medici dovrebbero prescrivere antibiotici a breve termine con nitrofurantoina per 5 giorni, trimetoprim-sulfametossazolo (TMP-SMZ) per 3 giorni, o fosfomicina come dose singola.

Negli uomini e nelle donne con pielonefrite non complicata, i medici dovrebbero prescrivere una terapia di breve durata con fluorochinoloni (da 5 a 7 giorni) o TMP-SMZ (14 giorni) in base alla sensibilità agli antibiotici.

#### Consiglio di buona pratica 4

In pazienti con cellulite non purulenta, i medici dovrebbero usare un ciclo di antibiotici da 5 a 6 giorni attivo contro gli streptococchi, in particolare per i pazienti in grado di auto-monitorarsi e che abbiano uno stretto follow-up con le Cure Primarie<sup>4</sup>. In conclusione, mi sento di sottolineare che la raccomandazione principale è sempre quella di effettuare una accorta valutazione clinica iniziale e successivamente un controllo della evoluzione dei sintomi, proprio allo scopo di garantire al paziente la migliore terapia in rapporto alla sua condizione.

Anche gli "score" e i vari algoritmi e/o punteggi da applicare nelle varie malattie, non devono essere visti come un'arida schematizzazione, ma al contrario come una utile sintesi, che va però interpretata e utilizzata in modo critico e clinicamente orientato, soprattutto di fronte a pazienti complessi e con malattie croniche.

## Bibliografia

- 1 Spellberg B, Rice LB. Duration of Antibiotic Therapy: Shorter Is Better. *Ann Intern Med* 2019;171:210-1.
- 2 Raccomandazioni per una strategia efficace contro la resistenza antimicrobica. Dalla prevenzione vaccinale allo sviluppo e utilizzo dei nuovi antibiotici. Task Force AMR 2022.
- 3 American College of Physicians - 2021.
- 4 Lee RA, Centor RM, Humphrey LL et al for the Scientific Medical Policy Committee of the American College of Physicians Appropriate Use of Short-Course Antibiotics in Common Infections: Best Practice Advice from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2021;174:822-7.

## Riflessioni e conclusioni

### Alessandro Rossi

Responsabile area infettivologica SIMG

Questo caso clinico, sapientemente presentato dai nostri Autori, si presta ad alcune considerazioni conclusive, in buona parte già anticipate dai contributi degli specialisti ospitati nel Forum.

Prima considerazione. La valutazione clinica del paziente affetto da una patologia infettiva acuta delle basse vie respirato-

### Messaggi chiave

1. In considerazione del crescente problema dell'antibiotico-resistenza, i clinici sono tenuti a adottare sia un approccio empirico-ragionato nella scelta del trattamento (come molecola e posologia) sia un approccio *bespoke*, vale a dire su misura per ogni singolo paziente, e per quanto riguarda la durata totale della terapia: tale approccio può garantire con sicurezza clinica una terapia di breve durata.
2. Per ottenere un approccio *bespoke* è di fondamentale importanza prima di tutto la stratificazione del rischio del paziente, grazie a score e a strumenti *bed-side* o *point of care*, e poi la rivalutazione del paziente sottoposto a terapia antibiotica, per verificare l'evoluzione della sintomatologia.
3. Laddove raccomandabile ed eseguibile, una terapia di breve durata potrebbe contribuire non solo a una riduzione del rischio di insorgenza di infezioni antibiotico-resistenti ma anche una riduzione del rischio di effetti collaterali/avversi per il paziente.
4. Le evidenze scientifiche relative a un approccio *bespoke* per una terapia antibiotica di breve durata devono divenire – prima possibile – patrimonio diffuso e comune a tutti gli attori della Medicina Generale, come buona pratica clinica, andando a rinforzare le già consolidate conoscenze per una terapia empirico-ragionata.

rie è il faro che ci deve indirizzare nella nostra attività professionale. Per valutazione clinica intendo l'accurata visita con esame obiettivo della persona ammalata. L'esame obiettivo può oggi agevolmente e sempre meno raramente essere adjuvato da una componente strumentale quale la POCUS ed eventualmente degli esami *point of care* quali l'esecuzione di una PCR al letto del malato, oltre ovviamente all'uso del pulsossimetro. Per valutazione clinica intendo inoltre il follow-up a 48/72 ore delle condizioni del malato stesso, per monitorare strettamente l'evoluzione della malattia e lo stato del paziente.

Seconda considerazione. La valutazione

clinica si avvale inoltre prioritariamente della conoscenza delle condizioni di quel paziente, volte alla stratificazione del rischio per quel singolo individuo. Solo il medico curante può farlo, conoscendone le comorbidità, le pregresse infezioni, le politerapie, la compliance, il quadro assistenziale familiare.

Terza considerazione. Riguarda la durata della terapia antibiotica (dando per scontata l'appropriata scelta dell'antibiotico secondo i criteri di una buona terapia empirica ragionata). Negli ultimi tempi si sono allargate le evidenze nei confronti di uno *short course* e *bespoke* (su misura). Questo però non è ancora diventato patrimonio diffuso della

buona pratica clinica in Medicina Generale, per una svariata serie di motivazioni. Dobbiamo invece al più presto adeguarci a queste evidenze, come suggerito dai nostri consulenti, e ridurre la durata di questo tipo di infezioni a non più di 5/7 giorni di terapia. L'antibiotico-resistenza è un grido di allarme che deve coinvolgere anche le Cure Primarie. Infine, nel ringraziare tutti coloro che hanno contribuito a questo bel Forum, a partire dal responsabile della Rivista dott. Grattagliano, sono convinto che questo modello innovativo di informazione scientifica debba sempre più prendere piede ed essere esportato in altre circostanze e occasioni.