

Quando “meno” è abbastanza: la terapia antibiotica breve

Melodie O. Aricò

UO di Pediatria, Ospedale G.B. Morgagni - L. Pierantoni, AUSL della Romagna, Forlì

La storia moderna degli antibiotici inizia nel 1928 quando Alexander Fleming vide, su una piastra di coltura di stafilococchi, un'area nella quale la colonia batterica si era ridotta per la presenza di una muffa. Accesasi la curiosità su quale sostanza inibisse la crescita batterica e identificata la penicillina (prodotta dalla muffa *Penicillium notatum*), la ricerca venne momentaneamente accantonata per la difficoltà di produzione e concentrazione della sostanza [1]. Nel 1938 il dottor Domagk osservò che la tintura per tessuti era efficace nel trattare le infezioni da Streptococco: vennero così identificati i sulfonamidici [2]. Tuttavia, è apparso subito evidente che non tutte le infezioni rispondevano ai sulfonamidici ed è stata quindi ripresa la ricerca sulla penicillina che, in breve tempo, sarebbe diventato l'antibiotico più utilizzato in tutto il mondo.

Fin dall'inizio del loro impiego, si è posto il problema dell'insorgenza della resistenza agli antibiotici.

Nel discorso di ringraziamento per la consegna del Premio Nobel nel 1945, Fleming racconta di un ipotetico signor X che, non completando un ciclo di terapia antibiotica per faringite, indurrebbe la comparsa di resistenza nello *Streptococcus pyogenes*, diventandone portatore. In un secondo momento trasmetterebbe il germe resistente alla moglie che svilupperebbe una polmonite grave, a questo punto non responsiva alla penicillina e quindi mortale. “Morale: se usi la penicillina, usane abbastanza” [3].

Oggi sappiamo che lo *S. pyogenes* non è mai diventato resistente alla penicillina e che la causa dei fallimenti di terapia, cui faceva riferimento Fleming, erano dovuti a dosaggi troppo bassi e non eradicanti, più che a trattamenti di breve durata.

La nascita degli schemi terapeutici

Negli anni dal 1940 al 1970 sono state scoperte la maggior parte delle molecole a tutt'oggi utilizzate nella pratica clinica. I risultati erano tali da far immaginare che le malattie infettive non sarebbero più state un problema [4]. In quel contesto e in quegli anni sono stati impostati la maggior parte degli schemi terapeutici che, variamente modificati, impieghiamo ancora oggi. La posologia e la tempistica di somministrazione sono stati definiti sulla base di studi di farmacocinetica con valutazione dei dosaggi plasmatici, superando presto il problema dei dosaggi subottimali.

Più complesso è stato stabilire la durata delle terapie. Esiste ampia e approfondita letteratura che indica quali molecole utilizzare e a quale dosaggio per un grande numero di malattie. Sulla durata dei trattamenti l'incertezza sembra maggiore: i suggerimenti vanno da “qualche giorno (in genere non specificato) dopo il miglioramento clinico” all'indicazione a proseguire “fino a quando si ritiene indicato” [5].

Scelto l'antibiotico e stabilito il dosaggio, ora dobbiamo decidere per quanti giorni proseguirlo: nel tempo, l'approccio al problema ha avuto una sua evoluzione. Vediamone insieme alcuni esempi.

Tubercolosi (TB)

Nel 1949 un articolo dell'*Indian Medical Gazette* descrive una delle prime serie di pazienti in cui viene utilizzata la streptomina: fa riferimento ai dosaggi utilizzati ma non dà indicazioni sulla durata. Nel frattempo, è emersa la capacità del *Mycobacterium* di diventare resistente in caso di monoterapia o per terapie troppo brevi, per cui si inizia a utilizzare schemi a più farmaci per durate molto lunghe [6].

Una review del 1973 propone una fase di attacco a 3 farmaci della durata da 6 settimane a 6 mesi, seguita poi da una fase di mantenimento a 2 farmaci, somministrati per una durata variabile da 1 a 2 anni [7]. Emerge, naturalmente, la difficoltà di compliance dei pazienti soprattutto nella fase di mantenimento, per cui suggerisce già di valutare se ci sia margine per una riduzione della durata a parità di efficacia.

È del 1993 un lavoro indiano che propone l'utilizzo di schemi terapeutici brevi di 6 mesi in pazienti pediatrici con complesso primario, TB linfonodale o forme polmonari lievi radiologicamente negative, riservando durate di 9 mesi a forme polmonari più complicate e di 9-12 mesi nella TB miliare o con interessamento del sistema nervoso centrale [8]. Un passaggio importante del lavoro è quando sottolinea che durate superiori non presentano vantaggi: al contrario, l'applicazione di regimi di minore durata consentirebbe una migliore compliance, una riduzione degli effetti collaterali e il contenimento delle spese sanitarie, permettendo così di dirottare il risparmio (economico e di risorse umane) su altri versanti, come la sorveglianza clinica.

La strada per la “short therapy” è stata aperta.

Polmonite acquisita in comunità

Un lavoro del 1967 valuta l'efficacia delle diverse molecole nel trattamento della polmonite, attribuendo il più rapido miglioramento clinico all'uso dell'ampicillina [9]. Anche in questo caso non viene indicata la durata della terapia, limitandosi a riportare i valori ematologici e clinici al 10° giorno di trattamento.

Dalla fine degli anni Novanta si fanno più frequenti gli studi sulla valutazione di efficacia per terapie di minore durata [10-11]. A oggi ci sono robuste evidenze, sia nell'adulto sia nel bambino, di una pari efficacia per trattamenti di 5 giorni, rispetto ai canonici 7-10 giorni nelle polmoniti non complicate. Ma gli studi ci portano ancora oltre: una terapia di 3 giorni sembra essere sufficiente per le polmoniti non complicate [11-13].

Infezione delle vie urinarie (IVU)

I primi studi sulla terapia delle IVU prediligevano terapie di lunga durata a dosaggi relativamente bassi. In molti pazienti, tuttavia, pur non essendoci infezioni clinicamente evidenti, non si riusciva così a ottenere l'eradicazione del patogeno, giustificando successivi protocolli a più alti dosaggi ma di minor durata (1 settimana vs. 2 settimane) in caso di recidiva [14]. Negli anni Ottanta si introduce la stratificazione del rischio, con la proposta di trattare con monosomministrazione le IVU basse sopra i due anni. Non vi è accordo, invece, sulla durata nelle IVU alte, per le quali sono proposte terapie di almeno 10 giorni [15]. Negli ultimi anni si fa largo la proposta di ridurre il trattamento fino a 2-3 giorni, o di evitare la somministrazione parenterale in quadri di pielonefrite anche in pazienti con meno di 3 mesi di vita [16-17].

La durata della terapia antibiotica

Come abbiamo visto, la storia degli schemi antibiotici è costellata di esperienze con poche valutazioni oggettive sulla durata minima efficace. L'“unità di misura” della durata è stata tradizionalmente la settimana, per cui molti schemi prevedono trattamenti di 7-14 giorni. C'è chi ritiene che, se l'imperatore Costantino avesse stabilito che le settimane avessero 4 giorni,

noi oggi utilizzeremmo terapie con range di 4-8 giorni [18]. La preoccupazione per il rischio di recidive infettive e di eventi avversi per l'uso di alti dosaggi, hanno influenzato molto la scelta della durata delle terapie. Già nel 1956 era frequente l'uso di dosaggi subottimali, con l'obiettivo di ridurre gli eventi avversi, ma prolungando d'altra parte la durata della somministrazione e compromettendo così l'eradicazione dell'infezione [4].

In sostanza, l'uso degli antibiotici è stato fin da subito improntato alla prudenza nei dosaggi (meglio non esagerare) e a durate prolungate (così evito la ricaduta). La maneggevolezza di molte di queste molecole ha indotto poi a una grande facilità di prescrizione e, quindi, a un consumo importante in tutto il mondo [4].

Il concetto di ciclo antibiotico e la comparsa delle resistenze

Il fenomeno della antimicrobico-resistenza (antimicrobial resistance, AMR) si genera attraverso due meccanismi:

- *selezione target*: durante la somministrazione di antibiotico elimino i ceppi sensibili del patogeno, ma persistono quelli resistenti che potranno poi dare un'infezione da germi resistenti;
- *selezione collaterale*: la somministrazione di antibiotici sarà efficace sia sul patogeno che voglio trattare sia sui batteri commensali che verranno eliminati, lasciando spazio a ceppi resistenti che andranno a colonizzare l'organismo e, successivamente, potranno dare infezione.

Quando pensiamo all'AMR abbiamo in mente soprattutto il primo meccanismo, temendo che il patogeno che stiamo trattando impari a resisterci. È stato invece dimostrato che è la selezione collaterale a sostenere con maggiore frequenza l'aumento e la diffusione dell'AMR. Ogni antibiotico ha un potenziale intrinseco di indurre resistenze ed è quindi importante, al momento della scelta della terapia (soprattutto se empirica), optare per il farmaco a minor potenziale di resistenza [19]. Altrettanto importante è la durata della somministrazione: a parità di molecola somministrata e di efficacia clinica, un trattamento di durata prolungata aumenta notevolmente il rischio di selezionare ceppi resistenti, sia attraverso la selezione target che quella collaterale [20-21].

Il ciclo antibiotico

Dalla comparsa degli antibiotici si è progressivamente sviluppato e consolidato il concetto di "ciclo antibiotico" secondo il quale, una volta avviata la somministrazione, questa deve essere proseguita fino al termine prestabilito. Questa pratica è stata finora sostenuta dall'assenza, per la maggior parte delle indicazioni terapeutiche, di studi sulla minima durata efficace della terapia. La rigidità temporale del "ciclo antibiotico" e la sua pedissequa applicazione rischia di determinare più danni

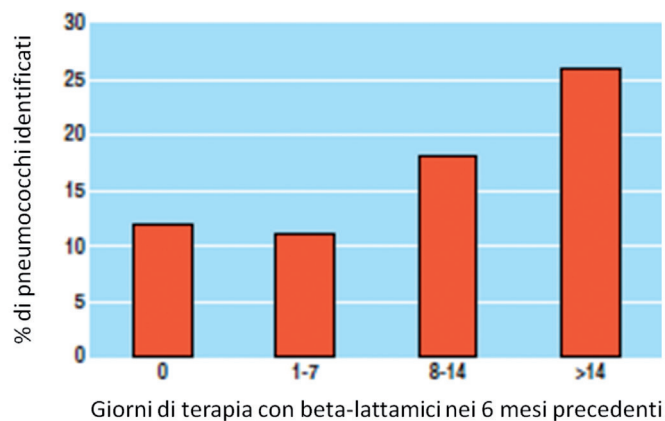


Figura 1. Pneumococchi resistenti alla penicillina in relazione all'uso dei beta lattamici nei 6 mesi precedenti (modificato da rif. 20).

che benefici: porta infatti alla somministrazione di dosi non necessarie dal punto di vista clinico, continuando a esercitare una pressione selettiva sulla flora microbica commensale e favorendo la comparsa di ceppi resistenti che potranno essere poi trasmessi e diffusi [Figura 1] [20-21].

Pertanto, se avviamo una terapia antibiotica e, indipendentemente dagli elementi clinici che potrebbero indurci a sospenderla (identificazione di eziologia alternativa, evidente miglioramento clinico del paziente), la proseguiamo in nome del "ciclo antibiotico", non otterremo alcun beneficio clinico immediato e andremo invece ad alimentare il fenomeno della selezione collaterale.

Un esempio importante di come questo concetto sia stato intaccato è la gestione della *early onset sepsis* nel neonato: è ormai consolidato che, in neonati senza elementi clinici suggestivi di sepsi, esami di laboratorio ed emocolture negative, la terapia antibiotica avviata può essere sospesa dopo 48-72 ore [22].

A che punto siamo

In questo momento sono in corso diversi studi clinici che mettono in discussione la durata dei protocolli antimicrobici tradizionalmente accettati [23-25]. È interessante che i primi studi provengano spesso da nazioni a ridotte risorse economiche come India e Pakistan [11,26]. Questi Paesi hanno la necessità di ottimizzare le prescrizioni per l'alta incidenza di casi, in situazioni di ridotte risorse economiche e strutturali che rendono difficile garantire l'aderenza a cicli antibiotici prolungati e il successivo follow-up.

I Paesi a maggiore sviluppo seguono questa scia seppur con elementi propulsivi parzialmente diversi: l'interesse per la riduzione dei costi si accompagna alla necessità di preservare l'efficacia degli antibiotici in un contesto di progressivo aumento delle resistenze, oltre che a principi di ottimizzazione delle risorse e alla necessità di ridurre gli effetti collaterali e gli eventi avversi legati a prescrizioni non sempre indicate, e di migliorare la compliance dei pazienti per trattamenti complessi o impegnativi [Tabella 1] [27].

Si sta diffondendo il concetto, noto in realtà da tempo, di "short therapy" che non vuole identificare una durata predefinita, ma punta alla ricerca della durata minima efficace per ciascuna patologia in ciascun paziente, partendo dal presupposto che "meno è meglio".

Conclusioni e prospettive future

Abbiamo visto come l'impostazione degli schemi terapeutici a cui siamo abituati si basi, nella maggior parte dei casi, su estrapolazioni empiriche di concetti nati in tempi abbastanza lontani, senza il supporto di studi attendibili sulla durata minima efficace. È emerso che il concetto di "ciclo antibiotico" a cui per lungo tempo ci siamo affidati è un'arma a nostro sfavore, perché determina l'aumento delle dosi non necessarie somministrate e favorisce l'insorgenza di ceppi microbici resistenti.

Dobbiamo, anzitutto, essere aggiornati sulle evidenze relative alle durate minime efficaci per i quadri clinici più frequenti; è importante rivalutare il paziente a brevi intervalli di tempo e chiederci ogni giorno se sia necessario proseguire l'antibiotico, modificare la molecola o la via di somministrazione (da endovenosa a orale), ricordando che "più breve è, meglio è".

Il monitoraggio attento della durata della terapia è un elemento fondamentale – certamente non l'unico – di un procedimento scientifico assai più complesso, che prende il nome di *antibiotic stewardship*. La *antibiotic stewardship* è l'insieme di pratiche che dovremmo mettere in atto in ogni fase della somministrazione di un antimicrobico, partendo dalla scelta del farmaco più appropriato in termini di spettro e potenziale resistenza, considerando la via di somministrazione

Tabella 1. Proposta di terapia antibiotica breve in alcune comuni infezioni pediatriche (modificato da rif. 21)

Indicazione	Giorni di terapia		Principali evidenze	Evidenze sulle resistenze
	Standard	Valutato		
Otite media	10	5	Fallimento terapeutico maggiore con 5 gg rispetto a 10 gg	Flora nasofaringea con resistenze sovrapponibili per cicli brevi
Faringite streptococcica	10	3-6	Risultato sovrapponibile per 3-6 gg e 10 gg con penicilline	Non valutato
Polmonite di comunità	7-10	5	Cicli di 5 gg non inferiori	Terapie > 5 gg con beta-lattamici sono associate a maggior incidenza di <i>S. pneumoniae</i> resistente
Cellulite	7-14	5	Cicli di 5 gg non inferiori a 10 gg per la risoluzione clinica	Non valutato
Pielonefrite	14	5-7	Ciprofloxacina per 7 gg non inferiore a 14 gg; levofloxacina per 5 gg non inferiore a ciprofloxacina per 10 gg per risoluzione clinica ed eradicazione	Non valutato
Polmonite nosocomiale	10-15	7-8	Non inferiorità del ciclo breve nel trattamento di sospette polmoniti sulla mortalità e recidiva di infezione in pazienti critici	Minore rischio di infezioni resistenti in pazienti che ricevono cicli più brevi
Infezione addominale	7-14	4	Cicli prestabiliti di 4 gg non inferiori per infezioni del sito chirurgico, infezioni addominali ricorrenti e morte	Evidenze non significative di minor resistenza di patogeni extraaddominali con cicli più brevi

più adeguata, evitando, quando non strettamente indicata, la via parenterale e passando dalla via parenterale a quella orale non appena il paziente presenti un miglioramento clinico. Dovremmo raccogliere, ogni volta possibile, campioni per analisi colturali così da potere meglio indirizzare il trattamento e valutare ogni giorno se sia indicata la sua prosecuzione o se siano emerse novità cliniche che permettano di sospenderla. In sostanza, la stewardship dovrebbe aiutarci a somministrare l'antibiotico a spettro più ristretto e mirato, da impostare per il minor tempo necessario e da sospendere non appena se ne veda la possibilità [28].

La sfida continua per una medicina migliore, sia in ospedale sia sul territorio, include anche la nostra capacità di acquisire e applicare i principi della stewardship antibiotica e l'attenta valutazione della durata del trattamento che stiamo prescrivendo. ■

La bibliografia di questo articolo è consultabile online

melodieolivialoredanarosa.arico@auslromagna.it

INDICE PAGINE ELETTRONICHE DI QUADERNI ACP 29 (3) - 2022

Newsletter pediatrica

- n.1 Fattori di rischio per infezione grave da SARS-CoV-2 nei bambini: i dati in era prevaccinale di un anno di epidemia confermano che i bambini che si ammalano gravemente sono pochi e con comorbidità
- n.2 Ondansetron orale per la gastroenterite pediatrica nelle cure primarie: uno studio randomizzato controllato che non dà utili indicazioni
- n.3 Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) (marzo-aprile 2022)

Documenti

- d.1 Domande sulla diagnosi di asma? L'ERS risponde [commento a cura di Enrico Valletta]
- d.2 Il marketing dei sostituti del latte materno secondo OMS e UNICEF [commento a cura di Adriano Cattaneo]
- d.3 I diritti dell'infanzia e dell'adolescenza in Italia - I dati regione per regione 2021 [introduzione a cura di Arianna Saulini]
Contrasti regionali nell'immagine dei diritti dell'infanzia in Italia [commento a cura di Maurizio Bonati]

Ambiente e salute

- a&s.1 Ambiente e salute news (n. 14, 2022)

Articolo del mese

- am.1 Sindrome infiammatoria multisistemica: caratteristiche genetiche e cliniche in pazienti pediatriche del Medio Oriente [commento a cura di Daniele De Bras]

Poster congressi

- p.1 Poster specializzandi (2° parte) - "Parmapediatría", 18-19 febbraio 2022

Bibliografia

1. Fleming A. La Penicillina, *Rec Prog Med* 2015; 106: 285-90
2. Khardori N, Stevax C, Ripley K. Antibiotics: From the Beginning to the Future: Part I. *Indian J Pediatr* 2020;87:39-42. doi: 10.1007/s12098-019-03087-z.
3. Nobel's Fleming lecture <https://www.nobelprize.org/uploads/2018/06/fleming-lecture.pdf>
4. Jawetz E. Antimicrobial chemotherapy. *Annu Rev Microbiol* 1956;10:85-114. doi: 10.1146/annurev.mi.10.100156.000505.
5. Chauduri RN. Notes on some remedies VI: Sulphonamides; *The Indian Medical Gazette* Feb 1947. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5196355/pdf/indmedgaz72899-0033.pdf>
6. Singh K. Streptomycin therapy in Tuberculosis, *The Indian Medical Gazette* April 1949. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5196104/pdf/indmedgaz72923-0003.pdf>
7. Citron KM. Tuberculosis. *BMJ* 1973;2:296-8
8. Padmini R, Srinivasan S, Nalini P, Mahadevan S. Short course chemotherapy for tuberculosis in children. *J Trop Pediatr* 1993;39:361-4. doi: 10.1093/tropej/39.6.361.
9. Mahon WA, Herbert FA, Wilkinson D et al. Pneumonia in Indian and Eskimo infants and children. II. A controlled clinical trial of antibiotics. *Can Med Assoc J* 1967;96:265-8.
10. Uranga A, España PP, Bilbao A et al. Duration of Antibiotic Treatment in Community-Acquired Pneumonia: A Multicenter Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2016;176:1257-65. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.3633.
11. Pakistan Multicentre Amoxicillin Short Course Therapy (MASCOT) pneumonia study group. Clinical efficacy of 3 days versus 5 days of oral amoxicillin for treatment of childhood pneumonia: a multicentre double-blind trial. *Lancet* 2002;360:835-41. doi: 10.1016/S0140-6736(02)09994-4. Erratum in: *Lancet* 2003;361:788.
12. Haider BA, Saeed MA, Bhutta ZA. Short-course versus long-course antibiotic therapy for non-severe community-acquired pneumonia in children aged 2 months to 59 months. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 Apr 16;(2):CD005976. doi: 10.1002/14651858.CD005976.pub2.
13. Sutijono D, Hom J, Zehtabchi S. Efficacy of 3-day versus 5-day antibiotic therapy for clinically diagnosed nonsevere pneumonia in children from developing countries. *Eur J Emerg Med* 2011;18:244-50. doi: 10.1097/MEJ.0b013e328344fd90.
14. de Voogt HJ, Mattie H. Short-term treatment of patients with chronic and recurrent urinary tract infections with co-trimoxazole. *Urol Res* 1973;1:152-6. doi: 10.1007/BF00256615.
15. Jodal U, Winberg J. Management of children with unobstructed urinary tract infection. *Pediatr Nephrol* 1987;1:647-56. doi: 10.1007/BF00853603.
16. Hikmat S, Lawrence J, Gwee A. Short Intravenous Antibiotic Courses for Urinary Infections in Young Infants: A Systematic Review. *Pediatrics* 2022;149:e2021052466;
17. Fox MT, Amoah J, Hsu AJ et al. Comparative Effectiveness of Antibiotic Treatment Duration in Children With Pyelonephritis. *JAMA Netw Open* 2020;3:e203951. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.3951.
18. Spellberg B. The New Antibiotic Mantra-"Shorter Is Better". *JAMA Intern Med* 2016 Sep;176:1254-5. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.3646.
19. Classificazione AWaRe: <https://aware.essentialmeds.org/list>
20. Nasrin D, Collignon PJ, Roberts L et al. Effect of beta lactam antibiotic use in children on pneumococcal resistance to penicillin: prospective cohort study. *BMJ* 2002;324:28-30. doi: 10.1136/bmj.324.7328.28.
21. Llewelyn MJ, Fitzpatrick JM, Darwin E et al. The antibiotic course has had its day. *BMJ* 2017;358:j3418. doi: 10.1136/bmj.j3418.
22. SIN. *Manuale di infettivologia neonatale*. II ed, 2016.
23. Same RG, Amoah J, Hsu AJ et al. The Association of Antibiotic Duration With Successful Treatment of Community-Acquired Pneumonia in Children. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2021;10:267-73. doi: 10.1093/jpids/piaa055.
24. Dafna Yahav et al. Seven versus fourteen Days of Antibiotic Therapy for uncomplicated Gramnegative Bacteremia: a Non-inferiority Randomized Controlled Trial. *Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis* 2019;69:1091-8. doi:10.1093/cid/ciy1054.
25. Hikmat S, Lawrence J, Gwee A. Short Intravenous Antibiotic Courses for Urinary Infections in Young Infants: A Systematic Review. *Pediatrics* 2022;149:e2021052466
26. Swaminathan S, Raghavan A, Duraipandian M, Kripasankar AS, Ramachandran P. Short-course chemotherapy for paediatric respiratory tuberculosis: 5-year report. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9:693-6.
27. Spellberg B, Rice LB. Duration of Antibiotic Therapy: Shorter Is Better. *Ann Intern Med* 2019;171:210-1. doi: 10.7326/M19-1509.
28. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE Jr et al. Infectious Diseases Society of America; Society for Healthcare Epidemiology of America. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* 2007;44:159-77. doi: 10.1086/510393.