

Uso appropriato degli antibiotici e stewardship in pediatria

Melodie O. Aricò¹, Emanuela Birocchi², Désirée Caselli³

¹ UO Pediatria, Ospedale G.B. Morgagni – L. Pierantoni, AUSL della Romagna, Forlì;

² Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Bari;

³ UOC Malattie Infettive, Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Azienda Ospedaliero-Universitaria consorziale Policlinico di Bari

Il fenomeno della resistenza agli antimicrobici è un problema di sanità pubblica che sta emergendo sempre più in tutte le aree del mondo, aumentando la difficoltà del trattamento di molte infezioni. Una delle modalità per affrontare questa emergenza è la stewardship antibiotica. Questa costituisce un insieme di procedure finalizzate a risparmiare quante più dosi possibili di antibiotici per preservarne la futura efficacia, limitando la pressione selettiva sulla popolazione microbica mondiale. Comprende quelle valutazioni in merito alla somministrazione di antibiotici che partono dalla corretta selezione del paziente a cui avviare il trattamento, passando per la scelta della molecola più adatta e della via di somministrazione, raccogliendo i campioni microbiologici per isolare un microrganismo e arrivare all'eventuale modifica della terapia con antibiotico a spettro ristretto se non addirittura alla sospensione del trattamento.

Antimicrobial resistance is a public health problem emerging in all areas of the world, making difficult to treat many common infections. Antimicrobial stewardship is an instrument to fight antimicrobial resistance. Antimicrobial stewardship is a set of procedures aimed at saving as many doses of antibiotics as possible to preserve their future efficacy, limiting the selective pressure on world microbial population. It includes those assessments regarding the administration of antibiotics that start from the correct patient's selection to start antibiotic treatment, to choose the most suitable molecule and the route of administration, collecting microbiological samples to isolate a microorganism and arrive at any modification of narrow-spectrum antibiotic therapy or even discontinuation of the antibiotic.

Gli antibiotici sono tra le armi più importanti di cui dispone la medicina: hanno permesso di affrontare in maniera efficace alcune tra le malattie più frequenti e letali della storia dell'uomo. Nei primi decenni dopo la loro scoperta, gli antibiotici sono stati usati ampiamente, considerandoli come un'arma in sviluppo ed eterna. Tuttavia, già dopo poco tempo dalla loro introduzione nella pratica clinica, si è posto il problema che alcuni microrganismi avessero imparato a eluderne l'effetto, riproponendo la questione di come trattare quelle malattie infettive che si erano pensate ormai curabili. Negli anni l'uso degli antibiotici si è ampiamente diffuso in tutte le regioni del mondo e in quantità sempre maggiore, aumentando la pressione selettiva sulla popolazione microbica globale e inducendo quindi un aumento significativo dell'antimicrobico-resistenza (AMR) [1].

Il fenomeno dell'antimicrobico-resistenza

Di cosa si tratta

Un patogeno (virus, batterio, fungo) può apprendere come eludere l'effetto di un antimicrobico verso cui era inizialmente suscettibile. I meccanismi sono molti, dalla modifica del target del farmaco alla capacità di eliminare il farmaco dalla cellula microbica prima che possa agire sul target stesso. L'effetto finale sarà comunque la perdita dell'efficacia del farmaco nei confronti del microrganismo, richiedendo quindi ancora più risorse per trattare le infezioni: ricerca di nuovi farmaci, ricoveri e terapie di durata maggiore, fino a un aumento della mortalità.

Diffusione

L'esposizione all'antibiotico elimina i ceppi sensibili, lasciando spazio ai germi resistenti, sia del patogeno contro cui è diretta la terapia antibiotica (selezione target), sia di altri che fino a quel momento svolgevano il ruolo di "commensali" (selezione collaterale).

I ceppi resistenti potranno quindi diffondere la loro capacità sia replicandosi e generando individui uguali a loro (trasmissione verticale), sia trasferendo la loro competenza a germi diversi, creando quindi nuovi ceppi (trasmissione orizzontale).

Nella pratica quotidiana la preoccupazione maggiore è la selezione target, cioè la possibilità che il patogeno, la cui infezione stiamo trattando, da suscettibile diventi resistente, rendendo difficile il trattamento di quel paziente. In realtà il fenomeno che più sostiene il perpetuarsi dell'AMR è la selezione collaterale: l'uso inappropriato degli antibiotici (indicazioni non corrette, trattamenti protratti, uso di molecole inappropriate) esercita una pressione selettiva molto forte nei confronti della popolazione microbica mondiale, che ha come "effetto collaterale" la selezione di ceppi resistenti [2-3].

Frequenza e costi

La stima delle morti attribuibili a infezione da patogeni multi-resistenti nel solo 2019 ammonta a 4,95 milioni [4].

Secondo una valutazione della Banca Mondiale, la spesa prevista entro il 2050 per affrontare il fenomeno AMR sarà di circa 330 miliardi di dollari all'anno, considerando solo i costi per affrontare le infezioni da batteri resistenti, inclusi i ricoveri in ospedale e l'impiego di farmaci di seconda linea. Queste ultime cifre rappresentano una somma 13 volte superiore rispetto a quella che sarebbe necessario investire per contenere l'AMR a livello global [5-6].

La stewardship antibiotica

La stewardship antibiotica è l'insieme delle indicazioni per la prescrizione antibiotica, dal momento in cui viene impostata, fino alla sua sospensione: ha come scopo ottimizzare l'uso degli antibiotici, in termini di molecola e di durata, per ottenere il migliore risultato clinico con il minor rischio di eventi avversi e di indurre AMR [7-9].

Gli step della stewardship

Selezione del paziente candidato all'impiego dell'antibiotico

Il primo momento fondamentale per il corretto utilizzo degli antibiotici è evitare di iniziare trattamenti potenzialmente non necessari. Sarà quindi importante porsi alcune domande che aiuteranno nella decisione: la terapia antibiotica è indispensabile per quel paziente, in quel momento in base alle condizioni cliniche del paziente? Potrebbe trattarsi di un'infezione virale? Posso attendere e rivalutare la situazione prima di avviare il trattamento?

Per un paziente in buone condizioni generali, con un quadro clinico lieve, magari insorto da poco tempo, potrebbe essere indicato aspettare, rivalutandolo a 24-48 ore. È frequente, infatti, che la clinica migliori spontaneamente o almeno non peggiori, evidenziando l'andamento benigno dell'infezione. La

strategia di ritardo nell'avvio della terapia è un'arma utile che permette di evitare trattamenti non necessari.

Il ruolo dei caregiver nella decisione di avvio – o meglio del non avvio – della terapia antibiotica è molto importante: quando il contesto familiare si mostra attento e ricettivo sarà più facile ritardare l'eventuale prescrizione, istruendo i genitori sulla necessità di rivalutazione clinica in caso di peggioramento. Il caregiver, d'altra parte, può giudicare non appropriata l'attesa: non è raro che un genitore insista per avere una prescrizione anche in situazioni in cui è abbastanza evidente la natura virale del quadro clinico. Sarà quindi importante spiegare ai genitori la differenza tra infezioni virali e batteriche e l'efficacia degli antibiotici solo sulle seconde, la necessità di evitare le somministrazioni non indispensabili e che un antibiotico può non portare sempre un beneficio. Il tempo speso nell'istruzione dei pazienti e dei caregiver avrà come vantaggio la riduzione delle dosi di antibiotico somministrato e degli effetti collaterali, nonché il contenimento dell'AMR.

Un'altra evenienza da evitare è la prescrizione di una terapia antibiotica di "copertura" allo scopo di prevenire una potenziale infezione batterica, in assenza di elementi clinici suggestivi. In corso di infezione verosimilmente virale con un paziente in buone condizioni generali la somministrazione di antibiotico avrà come unico effetto quello di alterare le caratteristiche della flora commensale [2-3].

La profilassi antibiotica è una pratica che attualmente ha indicazioni molto specifiche, generalmente interventi di chirurgia "pulita" nei quali le conseguenze dell'eventuale infezione possano comportare gravi complicanze (es. impianto di protesi, cardiocirurgia per malformazioni) o di chirurgia "pulita-contaminata". In alcune situazioni, è presa in considerazione per pazienti neutropenici, mentre è stato molto ridimensionato il suo ruolo in altri contesti quali le manovre odontoiatriche in pazienti cardiopatici e le malformazioni delle vie urinarie.

Raccolta di colturali e valutazione basale

Nel momento in cui prende la decisione di prescrivere un antibiotico, soprattutto in ambiente ospedaliero, il clinico deve cercare di raccogliere informazioni laboratoristiche (per esempio indici di flogosi basali) e dati colturali (emocoltura, urocoltura, liquorcoltura, aspirati, ecc.) utili per individuare potenziali patogeni dei quali analizzare gli antibiogrammi. L'identificazione di un microorganismo è molto importante sia per ottimizzare la terapia antibiotica del singolo paziente, sia per proseguire la sorveglianza territoriale.

Scelta della molecola

Una volta raccolti i campioni, la prescrizione della terapia (empirica, oppure basata su precedenti isolamenti se disponibili) terrà conto di diversi aspetti:

- valutare se sono disponibili informazioni sul microambiente locale per le resistenze antimicrobiche, sulla base delle quali escludere la possibilità di usare farmaci per cui è già nota la resistenza;
- scegliere l'antibiotico con lo spettro più ristretto possibile, relativamente alla situazione clinica del paziente, quindi con minor potenziale di indurre resistenze;
- evitare la prescrizione di più molecole contemporaneamente, oppure se necessario valutare che quelle prescritte non abbiano uno spettro antimicrobico sovrapponibile;
- prescrivere il dosaggio adeguato, in particolare porre attenzione che non sia sottodosato;
- scegliere la via di somministrazione più idonea: tutte le volte che è possibile è da prediligere la somministrazione orale, riservando la somministrazione parenterale per quadri clinici gravi (per esempio condizioni generali scadute o sepsi) o per pazienti che non riescono ad assumere la terapia per os.

Informazioni locali sulle resistenze

Dal 2001 in Italia esiste un programma di sorveglianza delle resistenze antimicrobiche, gestito dall'Istituto Superiore di Sanità [10]. Da allora la maggior parte dei sistemi sanitari regionali ha avviato i propri programmi di sorveglianza e implementazione dell'uso degli antimicrobici. Ogni anno vengono pubblicati dei report riassuntivi che comprendono, tra le altre cose, dei pannelli di resistenza dei diversi microorganismi "sentinella" tra cui *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*.

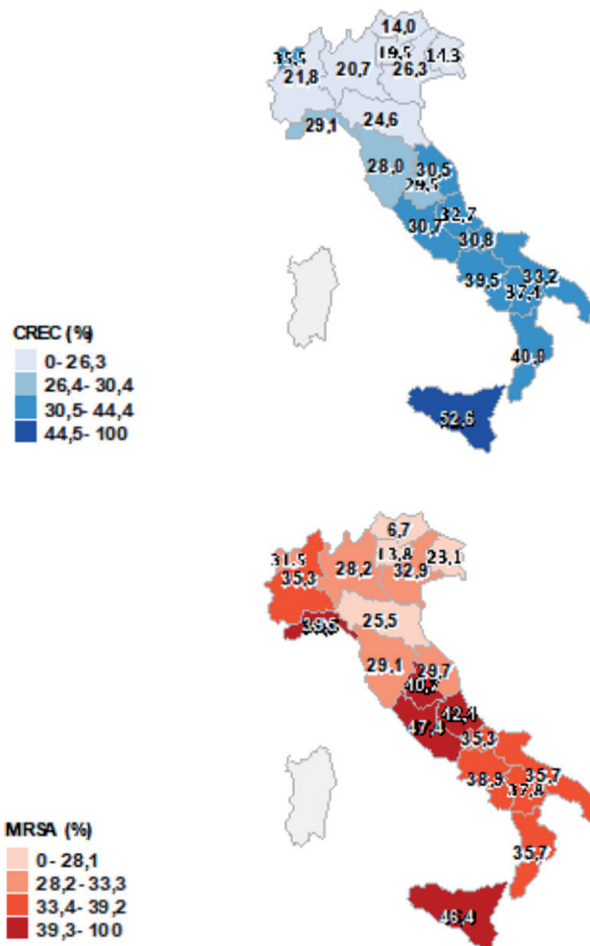


Figura 1. Percentuali per regione di ceppi di *E. coli* resistente a cefalosporine di III generazione (CREC, a sinistra) e *S. aureus* resistente alla meticillina (MRSA, a destra) [10]

Ogni medico, quindi, dovrebbe essere aggiornato sulle caratteristiche delle resistenze locali per poter utilizzare correttamente gli antibiotici a sua disposizione ed evitare, in particolare, di usare una molecola ad ampio spettro quando può essere efficace una a spettro più ristretto, come nel caso di amoxicillina acido clavulanico (spettro più ampio) rispetto alla sola amoxicillina (spettro più ristretto) [11-15].

Classificazione degli antibiotici

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha creato, nel contesto di un progetto mondiale per contrastare l'AMR (Global action Plan on antimicrobial resistance [16]) un sistema classificativo per gli antibiotici chiamato AWaRe (Access, Watch, Reserve) che suddivide gli antibiotici di maggior uso (attualmente 257 molecole) in 3 gruppi basandosi sul rispettivo potenziale di indurre AMR con la necessità, quindi, di porre sotto sorveglianza il loro utilizzo; non implica una classificazione in termini di efficacia.

La categoria Access include le molecole da prediligere per trattare le patologie più comuni: minor potenziale di resistenza a

Tabella 1. Classificazione AWaRe degli antibiotici [14]

| Categoria | Caratteristiche | Esempi |
|---------------|---|--|
| Access group | <ul style="list-style-type: none"> - antibiotici di prima o seconda linea - offrono la miglior efficacia terapeutica, minimizzando il rischio di resistenza | Amoxicillina, amoxicillina-acido clavulanico, cefalexina, cefazolina, clindamicina, cotrimoxazolo, gentamicina |
| Watch group | <ul style="list-style-type: none"> - antibiotici di prima o seconda linea - indicati solo in caso di specifiche e limitate malattie infettive - più facilmente oggetto di antibiotico-resistenza e quindi identificati come target di programmi di stewardship e di sorveglianza | Azitromicina, cefixima, ceftriaxone, vancomicina, piperacillina-tazobactam, meropenem |
| Reserve group | <ul style="list-style-type: none"> - ultima risorsa - pazienti altamente selezionati (infezioni potenzialmente mortali da batteri multiresistenti) - Strettamente monitorati e target prioritari di programmi di stewardship per garantirne la persistenza di efficacia | Ceftazidime-avibactam, colistina, daptomicina, fosfomicina, linezolid |

parità o superiorità di efficacia e prevalentemente somministrabili per via orale [Tabella 1, Figura 2].

La categoria Watch comprende la maggior parte degli antibiotici più importanti, a elevata priorità e criticità, per l'impiego sia nell'uomo sia nella medicina veterinaria, e che devono quindi essere utilizzati solo per indicazioni specifiche e limitate, non come terapia di prima linea (per esempio ceftriaxone).

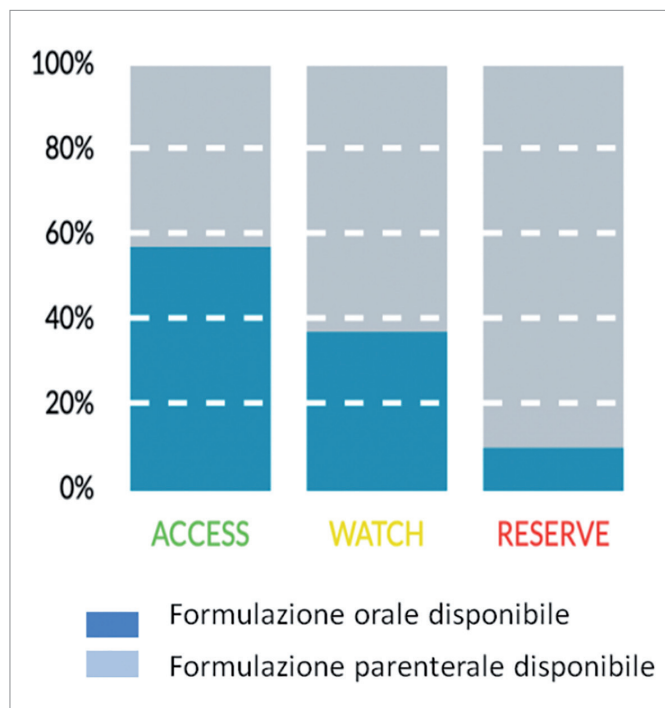


Figura 2. Percentuale di formulazioni orali in base alla categoria AWaRe [18].

I farmaci in classe Reserve dovrebbero essere usati come ultima risorsa, quando tutti gli altri antibiotici hanno fallito. Sono antimicrobici di uso ospedaliero, la cui prescrizione è spesso regolamentata: può avvenire su richiesta motivata per singolo paziente o dopo consulenza specialistica, proprio per evitarne un uso non corretto inducendo possibili resistenze.

Schema terapeutico

Una volta individuata la molecola e la via di somministrazione, dovremo stabilire il dosaggio e il numero di somministrazioni quotidiane: è importante conoscere le caratteristiche farmacocinetiche del principio che vogliamo usare, per ottimizzarne l'efficacia.

La categoria di antibiotici più utilizzata è quella delle beta-lattamine (penicilline, cefalosporine, carbapenemi, monobattami). Sono farmaci tempo-dipendenti, per cui la loro efficacia è legata al tempo nel quale la concentrazione nel sito di infezione rimane oltre il valore soglia (concentrazione minima inibente o MIC) indicato come $T > MIC$ (cioè tempo sopra la MIC) [Figure 3-4].

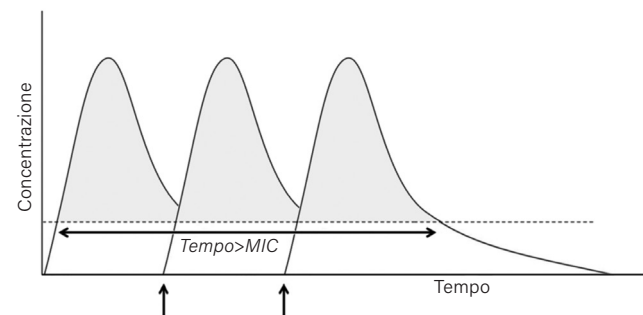


Figura 3. Cinetica dei farmaci tempo-dipendenti, somministrazione intermittente. L'efficacia del farmaco è determinata dal tempo nel quale la concentrazione rimane sopra la MIC ($T > MIC$).

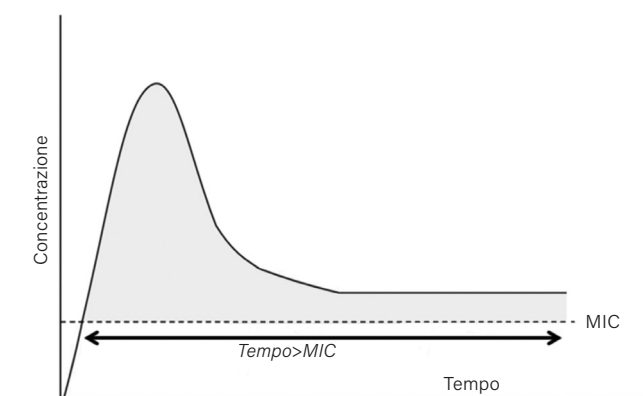


Figura 4. Cinetica dei farmaci tempo dipendenti somministrati in infusione continua.

I farmaci concentrazione-dipendenti sono invece quelli la cui efficacia è determinata dalla concentrazione massima raggiunta anche in un solo momento, non al tempo in cui questa viene mantenuta. I parametri di riferimento saranno la concentrazione massima (C_{max}) che viene raggiunta oltre la MIC (C_{max}/MIC), e l'area sotto la curva (AUC) che si trova sopra la MIC (AUC/MIC). Maggiori saranno i valori raggiunti per questi due parametri, maggiore sarà l'effetto antibatterico [Figura 5].

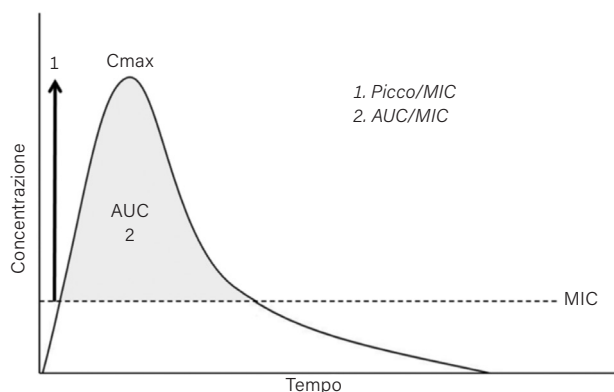


Figura 5. Cinetica dei farmaci concentrazione-dipendenti. L'efficacia del farmaco è legata all'altezza del picco (Cmax) e all'area sotto la curva, sopra la MIC (AUC/MIC).

In termini pratici, gli antibiotici tempo-dipendenti (penicilline, cefalosporine, carbapenemi, vancomicina, clindamicina) hanno bisogno di mantenere concentrazioni plasmatiche stabili oltre la MIC, senza che sia necessario raggiungere picchi plasmatici elevati. La somministrazione ideale, attualmente in valutazione per molte molecole parenterali di questo tipo, prevede una dose di carico che serve a raggiungere rapidamente la concentrazione efficace sopra la MIC, seguita dall'infusione continua per garantire che il $T > MIC$ sia mantenuto il più a lungo possibile [19-20].

Rivalutazione clinica e laboratoristica: de-escalation terapeutica

La somministrazione di un antimicrobico deve essere messa quotidianamente in discussione per confermare la necessità di proseguirlo. Dobbiamo ormai considerare superato il concetto di “ciclo antibiotico” inteso come una somministrazione di durata pre-stabilita, che andrà completata indipendentemente dal miglioramento clinico del paziente [21-22]. La prosecuzione di una terapia antibiotica non più necessaria – per esempio se il paziente è clinicamente guarito – può indurre la comparsa di ceppi microbici resistenti, senza alcun beneficio ulteriore [2-3]. Per questo motivo non dovremmo stabilire a priori la durata della terapia, ma considerare ogni giorno la presenza di nuove informazioni cliniche e laboratoristiche che ci portino a rivalutare la prescrizione.

Rivalutazione in base alla clinica

In caso di terapia parenterale, quando il paziente presenta un miglioramento clinico significativo (defervescenza, emodina-

mica stabile) e gli indici di flogosi sono in miglioramento, è indicato passare a una terapia orale, anche dopo sole 48 ore.

Rivalutazione in base alla microbiologia

In qualunque momento pervenga il risultato di un isolamento colturale con informazioni circa lo spettro di resistenza, dobbiamo valutare non solo se il germe è sensibile alla terapia che abbiamo somministrato, ma anche se questa sia la molecola a spettro più ristretto disponibile per il trattamento di quel patogeno. Nel momento in cui disponiamo di nuovi dati microbiologici dobbiamo inoltre cercare di interrompere le prescrizioni multiple utilizzando un unico farmaco.

Se abbiamo un paziente in terapia empirica e riceviamo il risultato di un isolamento microbiologico, l'approccio ragionato prevede:

- valutare l'efficacia della terapia intrapresa sino a quel momento;
- interrompere tutte le molecole non necessarie (se in corso più antibiotici);
- valutare la possibilità di utilizzare una sola molecola più mirata contro il patogeno;
- evitare di proseguire la terapia con un antibiotico che, anche se efficace, abbia uno spettro ampio, solamente perché già in corso.

L'uso di molecole ad ampio spettro (es. ceftriaxone) è da limitare al tempo e alle indicazioni minime indispensabili per garantire la sicurezza del paziente: prolungare in maniera inadeguata la somministrazione di antibiotici ad ampio spettro interferisce sui microrganismi commensali che potrebbero andare incontro alla selezione di ceppi resistenti (selezione collaterale). Questi microrganismi potrebbero poi essere responsabili di infezioni clinicamente gravi e difficilmente trattabili (es. *Clostridium difficile*).

L'insieme di queste valutazioni rientra nel concetto di *de-escalation terapeutica* che può essere così riassunta: appena il paziente è clinicamente migliorato e/o si disponga di informazioni microbiologiche nuove, è importante non “adagiarsi” sul fatto che la terapia somministrata sia efficace: si dovrà valutare se sia la meno dannosa in termini di potenziale di resistenza e, nel caso, scegliere una molecola a spettro più ristretto, meglio ancora se per via orale.

La sospensione della terapia

Come abbiamo visto, ogni momento è adeguato per rivalutare, modificare e sospendere una terapia antibiotica. I criteri da considerare saranno principalmente le condizioni cliniche del paziente, che integreremo con gli esami ematici. Sono in corso

Box 1. Paziente con otite media acuta (OMA)

Lucia, 2 anni, si presenta dal pediatra con otalgia destra, senza febbre. La madre riferisce che la piccola si tocca ripetutamente entrambe le orecchie da una settimana e di aver trovato il cuscino sporco di essudato giallastro. Due giorni prima, il pediatra aveva consigliato di procedere con la somministrazione di antidolorifico per os e di ricontattarlo in caso di peggioramento. Alla visita, dopo 48 ore, la membrana timpanica dell'orecchio sinistro appare iperemica, con condotto uditivo esterno libero. All'esame otoscopico dell'orecchio destro si apprezza essudato di colore giallastro che affiora dal condotto e non rende esplorabile la membrana timpanica. Il pediatra alla luce del quadro clinico decide di somministrare una soluzione otologica a base di polimixina B solfato/neomicina solfato/lidocaina, con consiglio di rivalutazione a distanza di 7 giorni, salvo peggioramento. A distanza di 4 giorni la piccola torna dal curante con comparsa di febbre (temperatura massima 38 °C) e intensa otalgia destra. Questo caso clinico illustra un'otite media acuta (OMA), una delle malattie di più frequente riscontro nell'età compresa tra 0 e 3 anni. La letteratura indica che l'85% dei bambini in questa fascia di età possono sviluppare almeno un episodio di OMA. In questa bambina, l'interessamento bilaterale è suggerito dal fatto che la piccola si tocchi ripetutamente entrambe le orecchie, ed è confermata all'esame obiettivo dalla presenza di iperemia della membrana timpanica a sinistra e di un essudato purulento a destra che non rende possibile l'esplorazione della membrana timpanica omolaterale, ma che è responsabile della comparsa di irritazione e dermatite del padiglione.

La somministrazione di gocce auricolari a base di polimixina B solfato/neomicina solfato/lidocaina ha aiutato nella gestione del dolore locale, ma non a combattere l'evoluzione della malattia. Le linee guida SIP sulla gestione dell'OMA indicano che la somministrazione topica di soluzioni analgesiche non è raccomandata e che la terapia antibiotica per os immediata è sempre indicata nei bambini con otorrea o storia di ricorrenza di OMA. Nei bambini fra 6 mesi e 2 anni la terapia antibiotica è altresì raccomandata in tutte le forme di OMA anche se monolaterale e nei bambini di età superiore ai 2 anni con OMA bilaterale grave [23].

Box 2. Paziente con faringotonsillite

Antonio, 5 anni, si presenta dal pediatra per tosse e mal di gola ingravescente nel corso delle ultime 72 ore. La mamma riferisce faringotonsilliti ricorrenti con febbre nel corso dell'inverno precedente, per le quali ha assunto amoxicillina/acido clavulanico con beneficio. Ricordando la storia del piccolo, nell'impossibilità di reperire il pediatra curante durante il weekend, la mamma ha somministrato nel corso delle ultime 48 ore un antibiotico a base di azitromicina che aveva già in casa, confortata dal fatto che il "bugiardino" riportasse tra le indicazioni anche il trattamento della "faringotonsillite". Non avendo riscontrato alcun beneficio, la mamma si presenta alla visita. Antonio è apiretico, vigile e orientato, scarsamente collaborante; pesa 18 kg. All'esame obiettivo orofaringeo, il pediatra evidenzia edema e iperemia diffusa della regione faringotonsillare, con ipertrofia tonsillare di III grado. Assenza di placche tonsillari e petecchie sul palato duro. Il piccolo non presenta tumefazioni linfonodali laterocervicali. La restante obiettività risulta nella norma.

Questo caso evidenzia una delle pratiche errate più diffuse in Italia e in tutta Europa: la somministrazione autonoma, da parte dei genitori, di terapia antibiotica [24]. La faringotonsillite può essere causata da numerosi virus e batteri. In particolare, la faringite batterica da *S. pyogenes* si presenta con faringodinia, odinofagia e febbre, accompagnate da eritema o ipertrofia tonsillare con essudato. Tosse, rinorrea, raucedine, ulcere del cavo orale o congiuntivite sono invece suggestive di un'etiologia virale, per cui la terapia antibiotica non è raccomandata.

In questo caso, oltre all'uso improprio dell'antibiotico, si aggiunge l'utilizzo autonomo di un farmaco già presente in casa da tempo imprecisato, con confezione non integra e non correttamente conservata. Ne deriva un rischio per la sicurezza del paziente, non solo per la possibile limitazione dell'efficacia terapeutica del farmaco, ma anche perché si espone il piccolo al possibile sviluppo di infezioni resistenti. In caso di faringotonsillite senza febbre, il trattamento di scelta è rappresentato da farmaci antinfiammatori non steroidei e/o antidolorifici, poiché l'etiologia più comune è rappresentata da agenti virali.

Il compito del pediatra nel corso delle prime 48 ore è rappresentato dalla prescrizione di FANS e/o antidolorifici, con consiglio di vigile attesa e monitoraggio delle condizioni generali del bambino per le successive 24-48 ore. Inoltre, dovrà comunicare efficacemente con il genitore, chiarendo l'etiologia virale della presentazione clinica e sconsigliando la somministrazione indiscriminata di antibiotici, con eventuale rivalutazione del paziente in caso di peggioramento [25].

molti studi clinici che rivalutano la durata della terapia antibiotica per diverse indicazioni anche pediatriche, dalle infezioni delle vie urinarie [23-24] alla polmonite [25-27]. Quest'ultima, in particolare, è oggetto di studio già da tempo, essendo una delle infezioni con maggior morbilità in bambini sotto i 5 anni in tutto il mondo. Molti studi confermano che nelle forme non complicate, in pazienti in buone condizioni generali, la durata massima del trattamento potrebbe essere di 5 giorni, per quanto sia in valutazione l'efficacia anche di un trattamento di soli 3 giorni.

Questa riflessione è importante perché nell'ottica del buon uso degli antibiotici, ridurre la durata di terapie non più necessarie permette di preservare l'efficacia delle stesse molecole che usiamo così frequentemente anche a livello ambulatoriale.

Conclusioni

Come abbiamo visto da questa analisi, sono molti i punti critici che possono indurre a un utilizzo non ottimale degli antibiotici. Gli errori più comuni, a cui ognuno di noi deve prestare attenzione sono:

- avvio troppo precoce della terapia antibiotica anche in quadri con elementi clinici suggestivi per infezioni virali;
- scarsità di studi microbiologici specifici;
- utilizzo in prima linea di molecole ad ampio spettro (amoxicillina-acido clavulanico o ceftriaxone vs. amoxicillina);
- nessuna de-escalation, in particolare mancata modifica della terapia ad ampio spettro con una a spettro ristretto;
- trattamento inutilmente prolungato in caso di "ciclo antibiotico" prestabilito;
- profilassi post operatoria non indicata o proseguita oltre le 24 ore.

In conclusione, la prescrizione di un antibiotico è un atto medico estremamente complesso, che richiede una valutazione attenta e ponderata. Il medico prescrittore deve considerare in ogni suo aspetto la scelta che sta facendo e come proseguirà il trattamento, non solo per il benessere del proprio paziente, ma anche per il benessere di pazienti futuri che potrebbero non aver la fortuna di beneficiare di una ricchezza che, fino a ora, diamo per scontata. Una prescrizione antibiotica non è un atto immutabile e schematizzato, anzi dovrebbe essere vissuto più come una ricetta di cucina: sono note le regole generali, ma ogni volta che la prepariamo sarà leggermente diversa dalla precedente. ■

Elenco delle abbreviazioni

- AMR: Antimicrobial Resistance.
- CREC: Cephalosporin Resistant Escherichia Coli.
- MRSA: Meticillin Resistant Staphylococcus Aureus.
- OMS: Organizzazione Mondiale della Sanità.
- AWaRe: Access, Watch, Reserve.
- MIC: concentrazione minima inibente.
- T>MIC: tempo sopra la MIC.
- Cmax: concentrazione massima o di picco.
- Cmax/MIC: concentrazione massima sopra la MIC.
- AUC: area sotto la curva.
- AUC/MIC: area sotto la curva sopra la MIC.

Bibliografia

1. Subramaniam G, Girish M. Antibiotic Resistance – A Cause for Reemergence of Infections. *Indian J Pediatr.* 2020 Nov;87(11):937-944.
2. 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 Jan 5;324(7328):28-30.
3. Malhotra-Kumar S, Lammens C, Coenen S, et al. Effect of azithromycin and clarithromycin therapy on pharyngeal carriage of macrolide-resistant streptococci in healthy volunteers: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet.* 2007 Feb 10;369(9560):482-490.
4. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet.* 2022 Feb 12;399(10325):629-655.
5. The World Bank. Drug-resistant infections. A Threat to Our Economic Future. 2017. <http://documents1.worldbank.org/curated/en/323311493396993758/pdf/final-report.pdf>.
6. Sbaifi C, Olmastroni E, Tragni E. Rassegna antibiotico-resistenza: cause conseguenze, strategie di ricerca e politiche sanitarie per contrastarla. Antibiotic resistance: causes, consequences, research strategies, and health policies to counteract it. *Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione.* 2021;13:25-39.
7. Davey P, Marwick CA, Scott CL, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Feb 9;2(2):CD003543.
8. Red Book 2021-2024 32nd edition.
9. Donà D, Barbieri E, Daverio M, et al. Implementation and impact of pediatric antimicrobial stewardship programs: a systematic scoping review. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2020 Jan 3;9(1):3.
10. <https://www.epicentro.iss.it/antibiotico-resistenza/ar-iss>.
11. <https://www.ars.toscana.it/2-articoli/4760-antibiotico-resistenza-uso-antibiotici-in-toscana-2021-documento-ars-117.html>.

12. <http://www.regione.campania.it/assets/documents/rapporto-2019-errata-corrige.pdf>.
13. <https://assr.regione.emilia-romagna.it/notizie/2021/antibioticoresistenza-il-nuovo-rapporto-regionale>.
14. <https://www.qualitasiciliassr.it/?q=antibioticoresistenza>.
15. Versporten A, Bielicki J, Drapier N, et al. The Worldwide Antibiotic Resistance and Prescribing in European Children (ARPEC) point prevalence survey: developing hospital-quality indicators of antibiotic prescribing for children. *J Antimicrob Chemother.* 2016 Apr;71(4):1106-17.
16. Global action Plan on antimicrobial resistance.
17. <https://aware.essentialmeds.org/list>.
18. <https://aware.essentialmeds.org/groups>.
19. Imburgia TA, Kussin ML. A Review of Extended and Continuous Infusion Beta-Lactams in Pediatric Patients. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2022;27(3):214-227.
20. Hurst AL, Baumgartner C, MacBrayne CE. Child J. Experience with Continuous Infusion Vancomycin Dosing in a Large Pediatric Hospital. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2019 May 11;8(2):174-179.
21. Llewelyn MJ, Fitzpatrick JM, Darwin E, et al. The antibiotic course has had its day. *BMJ.* 2017 Jul 26;358:j3418.
22. Aricò MO. Quando “meno” è abbastanza: la terapia antibiotica breve. *Quaderni acp.* 2022, in stampa.
23. Hikmat S, Lawrence J, Gwee A. Short Intravenous Antibiotic Courses for Urinary Infections in Young Infants: A Systematic Review. *Pediatrics.* 2022 Feb 1;149(2):e2021052466.
24. Fox MT, Amoah J, Hsu AJ, et al. Comparative Effectiveness of Antibiotic Treatment Duration in Children With Pyelonephritis. *JAMA Netw Open.* 2020 May 1;3(5):e203951.
25. 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 Sep 14;360(9336):835-841.
26. 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.
27. 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 Oct;18(5):244-250.
28. Marchisio P, Chiappini E, Pignataro L, et al. Gestione dell'otite media acuta in età pediatrica: diagnosi, terapia e prevenzione. *Linea Guida Italiana – Aggiornamento 2019.* Società Italiana di Pediatria.
29. Pierantoni L, Lo Vecchio A, Lenzi J, et al. Surveys in Pediatric Infectious Diseases study group. Parents' Perspective of Antibiotic Usage in Children: A Nationwide Survey in Italy. *Pediatr Infect Dis J.* 2021 Oct 1;40(10):906-911.
30. Poole NM. Judicious antibiotic prescribing in ambulatory pediatrics: Communication is key. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2018 Nov;48(11):306-317.

melodieolivialoredanarosa.arico@auslromagna.it

blister

Interpretare il pianto del lattante si può, ma ci vuole esperienza, non intuito

Che cosa dice il lattante quando piange? In altre parole, è possibile interpretare il pianto di un bambino piccolo dando un significato solo ascoltando il tipo di pianto, senza vedere e conoscere la situazione ambientale del bambino? Un gruppo di ricercatori dell'Università di Saint-Etienne ha cercato una risposta a questa domanda nell'ambito di un più complesso ambito di ricerca sulla codificazione di informazioni del pianto dei bambini e come queste vengono ascoltate e interpretate da ascoltatori adulti. I ricercatori hanno registrato il pianto di diversi lattanti in occasione di un bagno (pianto di disconfort) e in occasione di una seduta vaccinale (pianto di dolore). Quindi hanno arruolato alcuni gruppi di adulti: a) non genitori senza esperienza di bambini; b) non genitori con qualche esperienza di bambini come il babysitter, il raggio o la cura di un fratellino; c) genitori con figli di almeno 5 anni di età; d) genitori con figli di 0-2 anni; e) non genitori con esperienza professionale di caregiving, per esempio operatori sanitari pediatrici.

I partecipanti hanno eseguito un breve training di due giorni ascoltando otto pianti di disconfort di uno stesso bambino in modo da familiarizzarsi con il pianto e riconoscere un pianto “familiare”. Quindi ogni partecipante ha ascoltato in sequenza due pianti di disconfort e due pianti di dolore. I non genitori senza esperienza non sono stati in grado di riconoscere i diversi tipi di pianto, mentre quelli con una moderata esperienza (gruppo b) riuscivano a riconoscere il tipo di pianto del bambino “familiare” ascoltato durante il training. I migliori interpretatori del pianto dei lattanti erano i genitori con figli e gli operatori professionali pediatrici (gruppo c,d,e); da segnalare che i genitori di bambini oltre i 5 anni (gruppo c) avevano una minore capacità di riconoscere il pianto rispetto al gruppo d ed e. Da sottolineare nessuna differenza tra maschi e femmine nelle performance di riconoscimento e che i genitori dei bambini più piccoli sono stati in grado di identificare i contesti di pianto di un bambino sconosciuto meglio degli operatori professionali.

Che cosa ricaviamo da questo studio? Il pianto del lattante contiene informazioni importanti che sono codificate nella struttura acustica (tono, ampiezza, frequenza delle armoniche sono differenti tra i due tipi di pianto) e che è necessaria esperienza, e non intuito o istinto, per interpretare il pianto di un bambino e quindi per rispondere a esso in modo appropriato.

[Continua a p. 257 nel blister *Decifrare le grida di dolore di un bambino non è un'abilità innata e deve essere appresa*].

- Corvin S, Fauchon C, Peyron R, et al. Adults learn to identify pain in babies' cries. *Curr Biol.* 2022 Aug 8;32(15):R824-R825.