

## MeB – Pagine Elettroniche

Volume XV

Settembre 2012

numero 7

## APPUNTI DI TERAPIA

## Migliorare la prescrizione antibiotica nelle Terapie Intensive Neonatali: è tempo di agire

Vitalia Murgia

*Pediatra di famiglia, Mogliano Veneto (Treviso)***Indirizzo per corrispondenza:** vitalia.murgia@tin.it

*A completamento di quanto già proposto nel numero precedente di "Appunti di terapia" in cui si è parlato dell'approccio pratico e evidence based della sepsi neonatale a esordio precoce definito dal COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN dell'American Academy of Pediatrics proponiamo un lavoro di revisione inglese sull'antibiotica della sepsi neonatale. Gli Autori sottolineano i problemi che può causare un uso poco "giudizioso" degli antibiotici e la necessità di un uso più razionale degli stessi pur nella salvaguardia di una ottimale gestione di questo grave problema. In un certo qual modo i due lavori si integrano e completano a vicenda.*

L'interessante review di Russell e colleghi<sup>1</sup> pubblicata recentemente su *Arch Dis Child Fetal Neonatal* si apre con alcune riflessioni importanti. La prescrizione di antibiotici nel periodo *peripartum* è in continuo aumento per indicazioni riguardanti la madre o il feto. Nonostante un uso appropriato degli antibiotici possa salvare delle vite, un loro uso poco giudizioso può portare ad antibiotico resistenza, allo sviluppo di una flora batterica alterata e a una conseguente dis-regolazione del sistema immune.

Gli Autori ci ricordano che le Unità neonatali sono aree ad alto rischio di selezione e trasmissione di microrganismi multi-resistenti. Lo sviluppo di resistenze batteriche è dovuto almeno in parte alla prescrizione di antibiotici a largo spettro, per esempio l'uso di combinazioni ad ampio spettro con cefalosporine è associato ad un aumento della colonizzazione neonatale con microrganismi inusuali e resistenti se paragonato a combinazioni a basso spettro con aminoglicosidici. Le cefalosporine sono state anche associate a un aumentato rischio di sepsi fungine in neonati con peso molto basso alla nascita.

### EPIDEMIOLOGIA DELLE INFEZIONI NEONATALI E USO DEGLI ANTIBIOTICI

L'incidenza di sepsi a esordio precoce (nelle prime 48 ore di vita) con coltura positiva in NeonIN (*Neonatal Infection Surveillance NetworkUK*) è di 0,9 ‰ nati vivi e incide per circa il 9‰ dei ricoveri neonatali. Lo *Streptococcus* gruppo B è il principale responsabile (50% in NeonIN), seguito da

batteri Gram-negativi (prevalentemente *E. coli*) e in proporzioni simili da altri streptococchi e *S. aureus* (6% e 5% rispettivamente), la *Listeria monocytogenes* viene isolata meno di frequente (0,9-6%) ma ha un indice di mortalità alto ed è responsabile di meningiti. Più del 95% dei batteri che causano sepsi a esordio precoce sono suscettibili ai due regimi antibiotici comunemente usati (benzilpenicillina e gentamicina o amoxicillina/ampicillina e cefotaxime).

L'incidenza di sepsi ad esordio tardivo (dopo le prime 48 ore di vita) è di circa 8‰ nati vivi e incide per circa il 7% dei ricoveri in età neonatale. È causata nel 54% dei casi dallo *Stafilococcus coagulans* negativo (CoNS). La maggior parte delle infezioni da CoNS accadono in neonati  $\leq 32$  settimane di gestazione e in bambini di peso alla nascita estremamente basso.

Escludendo i CoNS la maggioranza dei batteri responsabili di sepsi ad esordio tardivo (*S. aureus*, *E. coli*, *Enterococcus*, *Enterobacteriaceae*) sono suscettibili ai due regimi antibiotici comunemente utilizzati (flucloxacillina e gentamicina o amoxicillina/ampicillina e cefotaxime).

Indagini per identificare la sepsi a esordio precoce vengono condotte in circa il 10-12% dei neonati. Un audit ha fatto rilevare che su 413 neonati indagati solo il 3,2% aveva effettivamente evidenze batteriologiche, ematologiche o cliniche che deponessero per un'infezione batterica. Tutti i bambini però erano stati trattati empiricamente con antibiotici per almeno 2 giorni. Più del 95% di quei bambini in realtà non aveva una sepsi e non necessitava, affatto, di assumere degli antibiotici. L'uso empirico in caso di sospetta infezione non è certo scorretto ma si dovrebbe almeno usare antibiotici a basso spettro e sospenderne l'uso il più presto possibile se l'infezione non viene confermata.

### MORTI NEONATALI PER INFEZIONE

L'11,5% delle morti neonatali è dovuta a un'infezione. Il batterio più spesso responsabile è lo *Streptococcus* di gruppo B seguito da *E. coli*, *Pseudomonas*, CoNS e *Klebsiella*. Il CoNS è il più frequente tra i batteri che causano sepsi neonatale ad esordio tardivo ma sembra essere più benigno se comparato a *Pseudomonas* e *Klebsiella* che vengono raramente isolate ma sono associate a mortalità in maniera sproporzionata alla frequenza. Il CoNS può essere meno benigno in bambini di peso inferiore ai 1000 g.

### REGIMI ANTIBIOTICI CONSIGLIATI (TABELLA 1)

Russell e colleghi raccomandano innanzitutto di usare gli antibiotici solo quando c'è un'infezione significativa e di fare uso di antibiotici a basso spettro ogni qualvolta è possibile.

## ANTIBIOTICI PER LA SEPSI A ESORDIO PRECOCE

La combinazione di benzilpenicillina (o ampicillina, ndr) e gentamicina garantisce ancora una copertura eccellente in UK per i patogeni responsabili di sepsi neonatale precoce. Combinazioni a base di cefalosporine non garantiscono una migliore copertura sui batteri e, visto l'ampio spettro d'azione, possono causare maggiori danni. Una combinazione a base di cefotaxime/ampicillina, per esempio, ha causato un aumento della mortalità se confrontata con una a base di gentamicina/ampicillina (OR 1.5; 95% CI da 1.4 a 1.7). La flucloxacillina è il trattamento di scelta per lo *S. aureus* meticillino sensibile. In presenza di una situazione clinica che non migliora si deve pensare ad una combinazione di antibiotici che copra anche batteri come lo *S. aureus*.

## ANTIBIOTICI PER LA SEPSI A ESORDIO TARDIVO

Se si escludono le infezioni certe e importanti da CoNS (stafilococco coagulasi negativo), gli antibiotici di prima scelta nella sepsi neonatale tardiva sono flucloxacillina e gentamicina che coprono la maggioranza degli altri batteri responsabili di questo problema. La combinazione copre anche le infezioni da Stafilococco aureo meticillino-sensibile oltre che la gran parte dei batteri Gram-negativi. Al contrario una cefalosporina da sola o in combinazione con ampicillina potrebbe non coprire in maniera adeguata un certo numero di *Enterobacteriaceae*.

Gli antibiotici da utilizzare in presenza di una certa e importante infezione da CoNS sono la vancomicina o la teicoplanina stando attenti al loro utilizzo eccessivo perché è stato associato allo sviluppo di infezioni da Enterocchi vancomina-resistenti e da altri batteri Gram-negativi.

Quando è in atto un trattamento di prima scelta (flucloxacillina e gentamicina) in caso di mancato miglioramento o di deterioramento delle condizioni cliniche del bambino va considerata una sostituzione della flucloxacillina con la vancomicina o con la teicoplanina e di quella della gentamicina con un altro antibiotico ad ampio spettro per i Gram-negativi come per esempio la piperacillina/tazobactam.

Visto che la potenza battericida della vancomicina è legata alla sua concentrazione è indispensabile che questa sia mantenuta a livelli superiori almeno di 3-4 volte le MIC per tutto il tempo del trattamento. Viste le resistenze di molti batteri, compreso il CoNS, i livelli attuali da mantenere sono di 10-15 µg/ml.

## DURATA DEL TRATTAMENTO

Come regola generale gli antibiotici vanno prontamente somministrati in presenza di una possibile infezione e interrotti a 36-48 ore se il neonato è asintomatico, non ci sono altre evidenze di infezione o le colture sono negative. È molto difficile che possa avere una reale rilevanza clinica una coltura che si positivizza dopo 48 ore in un neonato per il resto asintomatico.

Trattamenti prolungati routinari (>5 giorni) in neonati di peso <1000 g sono stati associati a aumentato rischio di morte e NEC.

Si può prolungare il trattamento sino a 5 giorni in presenza di coltura negativa se l'impressione clinica all'inizio del trattamento deponeva con forza per una sepsi e se si sospetta che la negatività possa essere dovuta all'utilizzo di precedenti trattamenti antibiotici.

Gli Autori raccomandano anche un monitoraggio adeguato delle condizioni del bambino in corso di malattia per adeguare tipo e durata del trattamento alla situazione da fronteggiare, e per questi aspetti si rimanda alla lettura completa dell'articolo.

## SVANTAGGI DEGLI AMINOGLICOSIDICI

Gli aminoglicosidici richiedono un attento monitoraggio dei livelli del farmaco e usandoli si può incorrere in errori di dosaggio. La gentamicina, così come gli aminoglicosidici in genere, è un antibiotico concentrazione/dose-dipendente; la sua azione battericida dipende dai picchi di concentrazione, la gentamicina continua ad avere effetto battericida anche dopo che il picco è stato raggiunto (fenomeno noto come "effetto post-antibiotico"). Il regime tradizionale di trattamento prevedeva la somministrazione di multiple dosi giornaliere del farmaco, ma si è visto che sono preferibili regimi a intervalli estesi (anche in monosomministrazione, come evidenziato nella metanalisi della *Cochrane*, ndr).

L'ototossicità è uno dei problemi più seri causati da questo farmaco. La gentamicina può causare sordità neurosensoriale con due meccanismi: per concentrazioni elevate persistenti del farmaco o per ipersensibilità geneticamente determinata. Questo secondo aspetto sembra non essere trascurabile dato che la mutazione m.1555° G si presenta nella popolazione con una frequenza di 1:500. Nei soggetti portatori di questa mutazione, la gentamicina anche a dosaggi nei range terapeutici causa sordità neurosensoriale profonda e permanente.

## POTENZIALI PERICOLI DEGLI ANTIBIOTICI

L'uso degli antibiotici riduce il rischio di infezioni invasive nel neonato, come per esempio le infezioni da Streptococco gruppo B ma non bisogna ignorarne i potenziali eventi avversi.

Lo studio ORACLE ha dimostrato che c'è un rischio maggiore, OR 1.18 (95% CI 1.02-1.37), di disabilità funzionali con l'uso di eritromicina, da sola o con amoxi-clavulanico e di paralisi cerebrale con eritromicina, OR 1.93 (95% CI 1.21-3.09), o amoxi-clavulanico, OR 1.69 (95% CI 1.07-2.67). Questo dimostra che l'uso diffuso degli antibiotici può essere associato a danni a lungo termine e inattesi nel bambino.

Un altro pericolo può essere rappresentato dall'alterazione della microflora intestinale, con maggiori rischi di resistenze batteriche da parte di batteri commensali o l'emergenza di nuovi patogeni. L'uso diffuso di antibiotici ad am-

pio spettro può portare anche alla persistenza di batteri resistenti e favorire i contagi opportunistici nelle Unità neonatali come è dimostrato da uno studio citato da Russel e colleghi. Il 50% dei neonati dimessi da una Unità neonatale avevano acquisito un ceppo di *Enterobacteriaceae* multi-resistenti dopo 2 settimane dalla nascita, a 2 settimane di vita la quota di bambini portatori di ceppi resistenti era: tetracicline 79%; amoxicillina 78%; cefalosporine 31%; trimetoprim 20%; piperacillina-tazobactam 11%; cloramfenicolo 9%; aminoglicosidi 4%.

Infine un altro potenziale rischio legato all'uso intensivo di antibiotici nel peripartum consisterebbe in una disregolazione del sistema immunitario nella tarda infanzia. Si ipotizza che l'aumento dell'incidenza della malattie allergiche ed autoimmuni nei bambini possa essere dovuto

ad una precoce esposizione del sistema immunitario naive del neonato a batteri anomali per un uso inappropriato di antibiotici.

Gli Autori concludono la loro revisione ricordando che non sono in fase di sviluppo nuovi antibiotici attivi verso i Gram-negativi e che non ce ne saranno di nuovi a disposizione nella prossima decade. Il rischio è che si possano verificare focolai di infezione da parte di microrganismi multi resistenti difficili da trattare efficacemente. È necessario e di fondamentale importanza quindi acquisire la consapevolezza che gli antibiotici sono una risorsa limitata e iniziare a usarli e conservarli come tali. Nelle conclusioni dell'articolo sono riportati anche i suggerimenti per un programma ottimale di gestione del farmaco in Ospedale e Unità neonatali.

**Tabella I.** Sintesi dei regimi antibiotici suggeriti

|                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Sepsi neonatale ad esordio precoce (&lt;48 h sino a 1 settimana)</b>     | Prima scelta Benzilpenicillina con gentamicina Considerare di sostituire la penicillina con amoxicillina/ampicillina se c'è una infezione provata o sospetta da <i>Listeria</i> Considerare di sostituire la penicillina con la flucloxacillina se si sospetta una infezione da <i>Stafilococco aureo</i>                                           |
| <b>Sepsi neonatale ad esordio tardivo (&gt;48 ore e sino a 1 settimana)</b> | Prima scelta Flucloxacillina con gentamicina Seconda scelta Vancomicina e gentamicina (con cautela) Alternativa alla gentamicina per coprire anche i Gram-negativi: piperacillina/tazobactam. Terza scelta Meropenem, ciprofloxacina Se forte sospetto o certezza di infezione da <i>Stafilococco coagulasi negativo</i> Vancomicina o teicoplanina |
| <b>Meningite</b>                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

Cefotaxime con amoxicillina/ampicillina ± gentamicina

Seconda scelta

Meropenem

### Bibliografia di riferimento

Russell AB, Sharland M, Heath PT. Improving antibiotic prescribing in neonatal units: time to act. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2012 Mar;97(2):F141-6.