

Infezioni: quanto a lungo dobbiamo trattarle?

Vitalia Murgia

Pediatra di famiglia, Mogliano Veneto (Treviso)

Indirizzo per corrispondenza: vitalia.murgia@tin.it

L'articolo di Kerrison e Riordan¹ recentemente pubblicato su *Arch Dis Child Educ Pract Ed* si propone di discutere la durata del trattamento di comuni infezioni pediatriche e le nuove evidenze sui differenti approcci che permettono di definire la durata della terapia. Gli Autori ricordano innanzitutto che le infezioni rappresentano circa la metà delle cause di ricovero ospedaliero e una proporzione molto più elevata delle cause di prescrizioni in ambito di cure primarie. Da un terzo a metà dei bambini ricoverati in ospedale vengono trattati con antibiotici, anche se la durata dei vari trattamenti rimane un argomento molto dibattuto. Le numerose linee guida sul trattamento della gran parte delle infezioni pediatriche, sono basate più sull'opinione di esperti che su robuste evidenze scientifiche. Per poche infezioni ci sono trial clinici che confermano la durata ottimale della terapia antibiotica e quelli esistenti talvolta hanno imperfezioni metodologiche e conclusioni contraddittorie. Sono rari, invece, i trial clinici di buon livello metodologico. L'eterogeneità dei risultati degli studi e delle indicazioni delle linee guida potrebbero essere dovuti anche al fatto che spesso il bambino viene trattato con l'antibiotico senza sapere se l'agente causale dell'infezione è un batterio. Questo accade per molte delle infezioni respiratorie, in particolare per l'OMA e la tonsillite (*ndr. nonostante l'esistenza del tampone faringeo*). I medici in ospedale attualmente vengono sollecitati a rivalutare la necessità di una terapia antibiotica dopo 48 ore dall'inizio del trattamento e ad assumere decisioni importanti sulla durata e la modalità del trattamento stesso. La scelta dell'antibatterico e la durata del trattamento dipendono da molte variabili: il sito dell'infezione, i fattori dell'ospite, la biodisponibilità e la palatabilità del farmaco, i pattern di resistenza locali e ovviamente il tipo di batterio. È importante quindi da un lato essere consapevoli del perché sia necessario ridurre la durata dei trattamenti antibiotici, dall'altro rivedere i tempi di trattamento delle patologie pediatriche più comuni alla luce della letteratura disponibile. **Perché dovremmo accorciare la durata dei trattamenti antibiotici?** I vantaggi sono molteplici. Innanzitutto sulle resistenze batteriche che vengono stimulate maggiormente da trattamenti prolungati e a basse dosi. Evidenze da trial clinici e studi osservazionali mostrano che un uso giudizioso degli antibiotici e trattamenti brevi a dosi elevate potrebbero contribuire a ridurre il peso delle resistenze batteriche in ospedale e nel territorio. Ridurre la

durata e il numero di dosi migliora la compliance, trattamenti brevi riducono l'impatto degli effetti collaterali e i costi di ulteriori visite mediche e delle variazioni del tipo di antibiotico. **Faringotonsillite** Nelle faringiti da Streptococco beta emolitico gruppo A (SBEGA) l'antibiotico riduce la durata dei sintomi di sole 16 ore, ciononostante si continua a trattare la tonsillite per timore delle complicanze, suppurative e non suppurative, dell'infezione. La durata del trattamento classico con penicillina V (*ndr. farmaco non in commercio in Italia*) è di 10 giorni. Gli Autori dubitano che i genitori completino sempre un trattamento di così lunga durata. I trattamenti più brevi (3-6 giorni) con diversi antibiotici sono supportati da alcuni trial clinici ma non vengono suggeriti dalle linee guida sia per qualche perplessità sul disegno dei vari studi, sia per il maggior costo e il rischio più elevato di resistenze dovuto all'ampio spettro antibatterico (*ndr. ma questo non è vero se si utilizza l'amoxicillina*). Le linee guida pertanto consigliano ancora il trattamento di 10 giorni per la tonsillite da SBEGA. *In proposito può essere utile rileggere l'articolo ancora attuale di M. Bergamini e coll. pubblicato su Medico e Bambino nel 2006² e il commento di F. Panizon sullo stesso numero³. O quanto definito nell'articolo di S. Di Mario e coll. pubblicato su Medico e Bambino nel 2006⁴. Scrive il Panizon nel suo commento in merito al trattamento antibiotico della tonsillite da SBEA: "il trattamento va modulato ancora una volta con il buon senso e cioè: a) con un farmaco che sia sul mercato (dunque non con la fenossipenicillina); b) col farmaco meno costoso, con meno rischi, e meglio accettabile: dunque con la amoxicillina per bocca (con gli altri antibiotici la gara che è stata aperta è perdente sotto il profilo del metodo, dei risultati e dei costi). E per quanto tempo? 50 mg/kg, in due dosi al giorno e per 6 giorni. In verità, le linee guida indicano l'amoxicillina due volte al giorno x 10 giorni, ma abbiamo già visto che sono linee molto "conservative", mentre i risultati per 6 gg alla settimana in due dosi (o per 10 gg in una dose sola) sono più che accettabili. Faccio dunque una scelta intermedia, sostenuta da sperimentazioni policentriche, e trovo che le incertezze su tutta la materia me ne danno autorizzazione. E segnalo anche che si tratta oramai di studi vecchi di 10 anni, e che non possiamo pretendere che ce ne facciano tanti altri"* **Polmonite** La polmonite acquisita in comunità può essere dovuta a un largo numero di microrganismi batterici, virali o a entrambi. Gli Autori ricordano che non è possibile differenziare in maniera definitiva se il microrganismo in causa sia un virus o un batterio (*ndr. a tal proposito vale la pena di leggere/rileggere il DIGEST su Medico e Bambino del 2012⁵*). Una recente Cochrane review suggerisce che un trattamento antibiotico di soli 3 giorni può essere appropriato nei bambini di età inferiore ai 5 anni. Gli Autori evidenziano che ci sono chiare evidenze che la polmonite non complicata può essere trattata per una durata inferiore ai classici 7-14 giorni. Nonostante le Linee guida in vigore riconoscano che trattamenti più brevi possono essere

appropriati esse continuano a raccomandare i trattamenti di lunga durata. **Infezioni delle vie urinarie** Gli Autori ci ricordano che l'*American Academy of Pediatrics* suggerisce 7-14 giorni di terapia antibiotica nei bambini di 2-24 mesi di età affetti da IVU alta. Metanalisi di lavori sulla gestione della pielonefrite sostengono che la terapia orale è indicata se il paziente la tollera e il trattamento deve essere di 7-14 giorni. Nel caso in cui si renda necessaria la terapia parenterale (da preferire la via ev in ambito ospedaliero), a questa deve fare seguito rapidamente il passaggio alla somministrazione per via orale dopo 2-4 giorni secondo le linee guida NICE. *Le Linee guida italiane della Società italiana di nefrologia pediatrica sulle IVU, in merito alla durata della terapia riportano le seguenti raccomandazioni: "Non vi è consenso in letteratura sulla durata ottimale della terapia antibiotica. Non vi sono studi che confrontino regimi antibiotici di diversa durata nella terapia della pielonefrite acuta. Comunemente è consigliata una terapia di 7-14 giorni, ma una durata di 10 giorni sembra ragionevole e adeguata nella maggior parte dei casi"*⁶. **Artrite settica** Il classico trattamento prevedeva la terapia antibiotica ev per almeno 3 settimane. Un recente RCT ha comparato il trattamento di 30 giorni con uno di 10 giorni (di cui 2-4 giorni ev). Non è stata osservata alcuna differenza negli esiti nel breve e lungo termine (1 anno). La durata ideale della terapia antibiotica per l'artrite settica non è ancora definita con certezza. È in corso in proposito nel Regno Unito uno studio multicentrico, osservazionale, caso controllo (*bone and joint infection in children: DINOSAUR*). **Osteomielite** La durata del trattamento dipende dal momento dell'esordio. Nella forma acuta (durata della sintomatologia inferiore ai 14 giorni) si tratta per 4-6 settimane, in quella cronica (durata della sintomatologia superiore ai 14 giorni) per periodi molto più lunghi (*ndr. vedi anche referenza 7*). Uno studio finlandese ha testato l'efficacia, in bambini affetti da osteomielite confermata dal quadro clinico e microbiologico, di un trattamento di minimo 30 giorni versus uno molto più corto (range 10-21 giorni), la scelta se interrompere la terapia era basata sulla risoluzione della gran parte dei sintomi clinici e un livello di PCR < 20 mg/l per due volte consecutive. Entrambi i gruppi erano trattati endovena per 3-4 giorni. Gli outcome erano il pieno recupero e la ricorrenza di sintomi dopo un anno. Non è stata osservata nessuna differenza negli outcome tra il gruppo di soggetti trattato per 30 giorni rispetto a quello trattato più brevemente. **Meningite** La meningite è una delle poche patologie infettive dove è più probabile che si possa fare una diagnosi microbiologica, per questo motivo si trovano linee guida con indicazioni di durata differenti per specifici microrganismi. Ciononostante una

metanalisi dei dati disponibili non ha dimostrato differenze di efficacia tra trattamenti brevi e lunghi nel bambino. Nonostante un recente RCT su più di 1000 bambini di età superiore ai 2 anni abbia dimostrato che 5 giorni di terapia endovena sono sufficienti a curare la maggior parte delle meningiti batteriche le linee guida del NICE, come quelle di altre autorevoli organizzazioni scientifiche hanno preferito continuare a suggerire lo schema preesistente di 7 giorni per la meningite meningococcica e di 14 giorni per quella pneumococcica (*vedi Tabella*). Gli Autori concludono ricordando che la terapia antibiotica deve essere personalizzata per ciascun bambino. Se non migliorano le condizioni cliniche del bambino, il trattamento va rivisto e discusso con un esperto ma certamente non va interrotto. D'altro canto se il bambino sta bene potrebbe essere inappropriato applicare pedissequamente il protocollo di durata standard. Viste l'eterogeneità delle raccomandazioni delle linee guida per molte infezioni, i medici devono tenere in considerazione le linee guida ma anche tenere presenti le particolarità del singolo caso. Potrebbe essere appropriato estendere o ridurre il trattamento a seconda dell'andamento della sintomatologia clinica e dei referti laboratoristici. **Nota del redattore** Questo lavoro si propone di fare chiarezza sull'appropriata durata del trattamento di alcune patologie infettive pediatriche, e di stimolare i medici a preferire i trattamenti brevi a quelli più lunghi laddove le condizioni cliniche del paziente e i dati di laboratorio lo permettano. A quanto ci dicono Kerrison e Riordan non sempre le linee guida sostengono l'adozione di "short treatment" pur in presenza di dati di letteratura che confermano outcome e esiti a distanza simili tra ciclo lungo e ciclo breve. A complemento di quanto scritto da Kerrison e Riordan suggerirei di rileggere gli articoli citati e chiuderei con delle frasi "rubate" a due di questi articoli, che sembrano dare un senso di maggior completezza all'articolo oggetto del commento. La prima è una riflessione di Franco Panizon che ci dice: "Dobbiamo cominciare a prendere in considerazione il fatto che né tutti gli RCT, né tutte le meta-analisi, né tutte le systematic review sono oro colato, o Sacra Scrittura (e tanto meno le linee guida). Sono solo, come la democrazia, il meno cattivo dei sistemi di governo (delle notizie)." La seconda tratta dall'articolo di Bergamini ci esorta a non dimenticare il paziente mentre si usano i dati EBM "...Introiettato tutto questo, bisogna seguire, comunque, le tre regole fondamentali della EBM: assumere la propria decisione sul caso clinico, dopo aver valutato criticamente le migliori evidenze disponibili in letteratura, aver tenuto conto della propria esperienza precedente, e con assoluta considerazione delle esigenze attuali del paziente."

DURATA (IN GIORNI) DEL TRATTAMENTO ANTIBIOTICO COME SUGGERITO DA VARIE ORGANIZZAZIONI

	BNFc	RCPCH manual	NICE	SIGN	AAP	IDSA	Cochrane	RCT
Polmonite/LRTI	7	5	DNG	—	≤10	≤10	5	3
Faringite SBEGA	10	10		10	10	10	3-6	3-6*
IVU Alta Bassa	7-10 3	7-10 3	7-10 -	--	7-14 -	--	7-14 2-4	
Osteomielite	42	28-42	-	-	-	-	-	PCR < 20 mg/l
Artr. settica	28-42	21-28	-	-	-	-	-	10
Meningite Meningococcica Pneumococcica Hib Sconosciuta	7 14 10 almeno 10	7 14 10 almeno 10	7 14 10 almeno 10	7 ---		7 10-14 7 -		5 5 5

*Non penicillina V **Bambino febbrile 2-24 mesi con IVU

Tabella. AAP, American Academy of Pediatrics; BNFC, British National Formulary for Children 2011-2012; Cochrane, Cochrane review; PCR, proteina C reattiva; DNG, durata non definita; IDSA, Infectious Diseases Society of America; NICE, National Institute for Health and Clinical Excellence; RCPCH Manual, Manual of Childhood Infections 2011; RCT, Trial clinici randomizzati e controllati; SIGN, Scottish Intercollegiate Guidelines Network; LRTI, lower respiratory tract infection.

Bibliografia

BIBLIOGRAFIA

- Kerrison C, Riordan FA. How long should we treat this infection for? Arch Dis Child Educ Pract Ed 2013;98:136-40.
- Bergamini M, Bussi R, Buzzetti R, et al. Una vecchia "conoscenza" (la faringotonsillite) e i nuovi dubbi: trattare, non trattare... Medico e Bambino 2006;9:570-5.
- Panizon F. Il commento. Medico e Bambino 2006;25:570-8.
- Di Mario S, Gagliotti C, Asciano M, Moro ML, per il comitato tecnico-scientifico regionale dei pediatri. La faringotonsillite e l'otite media acuta in età pediatrica. La guida rapida sviluppata dalla regione Emilia-Romagna. Medico e Bambino 2008;27:38-42.
- Ruuskanen O, Lahti E, Jennings Lc, Murdoch D. Viral pneumonia. Lancet 2011;377:1264-75. In: Digest a cura di Panizon F. La polmonite virale. Medico e Bambino 2012;31:192-4.
- Gruppo di lavoro della Società Italiana di Nefrologia Pediatrica (SINP). Le infezioni febbrili delle vie urinarie. Raccomandazioni di consenso per la diagnosi, il trattamento e il follow-up in bambini di età compresa fra 2 mesi e 3 anni. Medico e Bambino 2009;28:359-70.
- Marchetti F, Rizzello E, Poropat F, et al. Trattamento antibiotico di osteomielite, artrite settica e piomiosite. Medico e Bambino 2010;29:585-9.