

Novità in tema di terapia antibiotica in età pediatrica

Susanna Esposito, Claudia Tagliabue, Samantha Bosis, Nicola Principi

Unità di Pediatria ad Alta Intensità di Cura, Università degli Studi di Milano, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

Riassunto

Gli antibiotici sono farmaci essenziali per il trattamento delle infezioni batteriche e in età pediatrica, come conseguenza dell'elevata frequenza delle malattie infettive, sono utilizzati più di ogni altra classe di farmaci. A causa, però, di un uso eccessivo e a volte improprio, negli ultimi anni si è osservato un aumento di ceppi batterici resistenti agli antimicrobici. Inoltre, l'assenza di studi registrativi sugli antibiotici in età pediatrica ha determinato la frequente prescrizione di antibiotici *off-label*, con possibili errori nella posologia utilizzata. D'altra parte, un fattore favorente l'emergenza di resistenze agli antibiotici è rappresentato dall'uso di dosaggi insufficienti. Tra le resistenze agli antimicrobici che negli ultimi anni hanno maggiormente complicato la terapia dei pazienti pediatrici vi sono quelle di *Staphylococcus aureus* e di *Mycobacterium tuberculosis*. Questa revisione discute le problematiche emergenti sull'antibioticoresistenza, le difficoltà relative alle sperimentazioni dei farmaci antifettivi in pediatria, le prescrizioni di antibiotici *off-label*, i nuovi antibiotici in sviluppo che saranno disponibili in commercio nei prossimi anni e nuovi approcci proposti per superare le resistenze agli antimicrobici.

Summary

Antibiotics are a cornerstone to treat bacterial infections and children receive more frequently these drugs than any other class of medications. However, the improper and excessive use of antibiotics in the past decades increased the emergence of resistant bacterial strains. Moreover, the lack of clinical trials focused on the pediatric population has been associated with the frequent prescription of off-label antibiotics in the first years of life, with possible mistakes in the prescribed dose. On the other hand, mistakes in the dosage further increase the emergence of antimicrobial resistance. Among the antimicrobial resistances that create several difficulties in treatment in pediatric age there are those of *Staphylococcus aureus* and *Mycobacterium tuberculosis*. This review highlights the emerging problems related to antimicrobial resistance, the difficulties in performing clinical trials on antinfetive treatment in pediatric age, the use of off-label antibiotics in the first years of life and the new molecules in development that should overcome the problem of antimicrobial resistance.

Parole chiave: antibiotici, antibioticoresistenza, antimicrobici, farmaci *off-label*, malattie infettive pediatriche

Key-words: antibiotics, antibiotic resistance, antimicrobials, off-label drugs, pediatric infectious diseases

Metodologia della ricerca bibliografica effettuata

La ricerca degli articoli rilevanti degli ultimi 5 anni è stata effettuata sul motore di ricerca PubMed, utilizzando le parole chiave: *neonate OR children OR adolescent AND antibiotic, neonate OR children OR adolescent AND antinfetive therapy, neonate OR children OR adolescent AND antimicrobial*. Sono stati inclusi solo gli articoli in lingua inglese. Inoltre, sono stati anche considerati altri lavori rilevanti pubblicati negli ultimi due anni, conosciuti dagli autori e relativi alle principali novità in termini di sviluppo di antibiotici per il trattamento delle malattie infettive del paziente di qualsiasi età.

Introduzione

Anche se il miglioramento delle condizioni igieniche e di nutrizione della popolazione, insieme alla disponibilità di vaccini efficaci e sicuri, ha determinato un'importante riduzione dell'incidenza e della morbilità delle malattie infettive, è ben noto il ruolo di assoluto rilievo avuto a questo proposito dall'introduzione degli antibiotici nella pratica medica quotidiana (Nicolini et al., 2014). Tuttavia, l'importanza di questi farmaci, recepita in modo chiaro e definito non solo dalla classe medica ma dagli stessi malati, è diventata nel tempo un limite. Considerati prodotti salvavita, i farmaci antimicrobici sono stati utilizzati anche in situazioni cliniche, nelle quali non erano strettamente necessari, con il risultato da un lato di aumentare in modo significativo la spesa sanitaria e dall'altro di accelerare e magni-

ficare lo sviluppo di un fenomeno naturale, quello dell'emergenza delle resistenze batteriche (Chiappini et al., 2013). Infatti, l'utilizzo di prodotti in grado di eliminare la flora batterica anche saprofitica seleziona inevitabilmente gli stipti resistenti. Se la pressione di selezione è contenuta, come avviene quando l'uso degli antibiotici è limitato ai casi in cui questi farmaci sono essenziali, l'emergenza delle resistenze avviene lentamente e incide in modo relativamente modesto sulla frequenza di comparsa delle malattie non più trattabili con l'antibiotico divenuto inattivo. Se, al contrario, la prescrizione di antibiotici è estremamente elevata, la comparsa delle resistenze è rapida e conduce in tempi brevi alla perdita di efficacia di questi farmaci come comparsa di forme di malattia poco o nulla trattabili. Il cattivo uso degli antibiotici è un fenomeno evidenziato da oltre 40 anni, riguarda tutte le specialità mediche ed è non poco aggravato dall'autoprescrizione e dalla pressione esercitata dagli stessi malati (nel caso della pediatria, dai genitori) sulla classe medica per l'inserimento di questi farmaci nella lista di quelli prescritti per ogni forma di intervento terapeutico (Versporten et al., 2013). Il progressivo incremento del problema delle resistenze batteriche e delle patologie difficilmente trattabili è stato affrontato con l'immissione sul mercato di nuovi antibiotici solo fino all'inizio degli anni '90. Al di là di questo periodo, la ricerca in questo campo si è di molto ridotta al punto che, come illustra la figura 1, dopo il 2000 solo un numero estremamente limitato di nuovi antibiotici è stato approvato per l'uso clinico (Bassetti et al., 2013). Tuttavia, la presa di coscienza che un numero sempre crescente di malati gravi

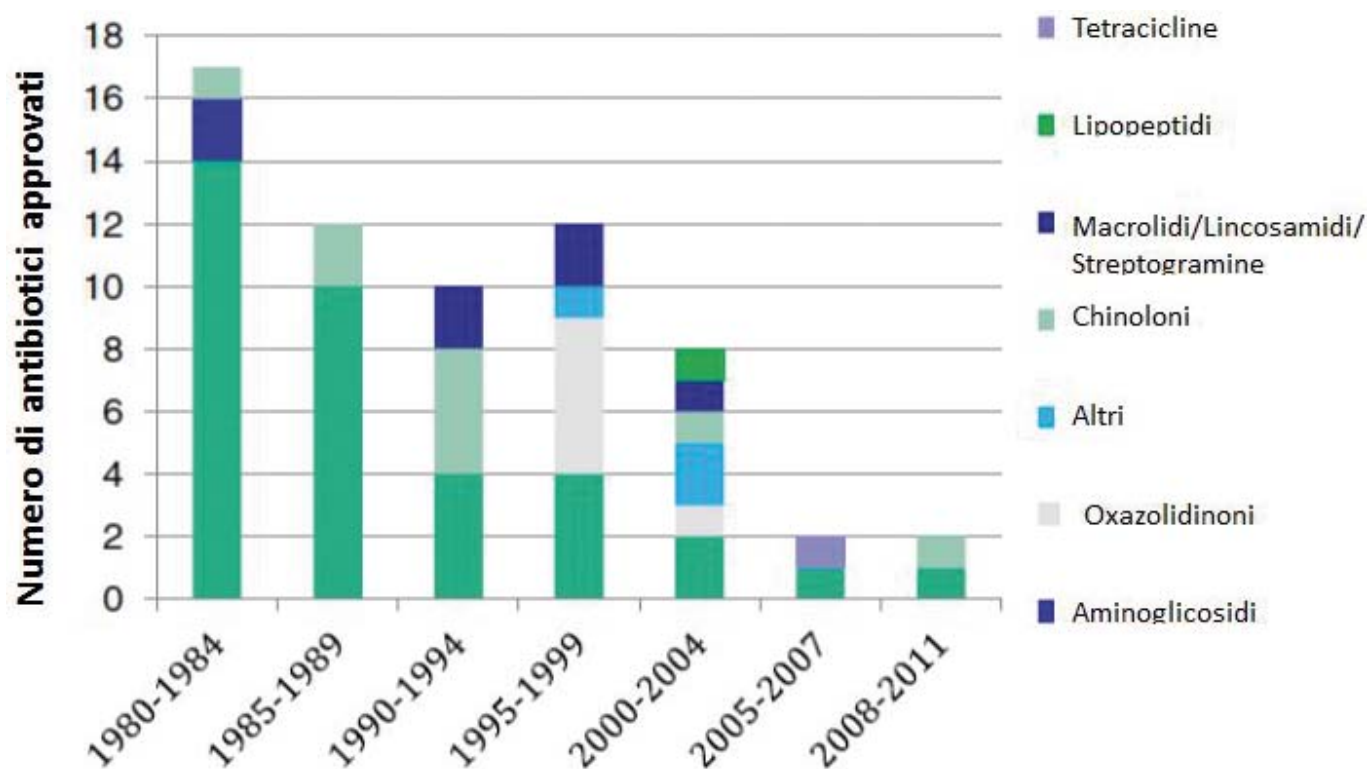


Figura 1.

Numero di antibiotici approvati per l'uso clinico negli ultimi 30 anni.

non poteva essere adeguatamente curato, perché nessuno degli antibiotici disponibili era in grado di eliminare i batteri responsabili dell'infezione, ha portato diverse autorità sanitarie e autorevoli società scientifiche a produrre documenti volti a stimolare l'industria ad una più consistente ricerca per la produzione di nuovi farmaci antifettivi. I risultati non si sono fatti attendere e un numero crescente di nuovi antibiotici è di recente stato approvato o è in fase di approvazione (Garazzino et al., 2013). Questo articolo discuterà le problematiche emergenti sull'antibioticoresistenza, le difficoltà relative alle sperimentazioni dei farmaci antifettivi in pediatria, le prescrizioni di antibiotici *off-label*, i nuovi antibiotici in sviluppo che saranno disponibili in commercio nei prossimi anni e nuovi approcci proposti per superare le resistenze batteriche.

I nuovi antibiotici e il problema dell'uso pediatrico

Nella tabella I sono riportati i principali nuovi antibiotici appena approvati per l'uso clinico o in avanzata fase di sviluppo pre-clinico. Il problema che si pone per ciascuno di essi è che il loro impiego in pediatria, anche per quelli già registrati, è, di fatto, impossibile perché la registrazione è abitualmente effettuata solo per l'impiego nel soggetto adulto, l'unico per il quale esistano adeguati studi di farmacocinetica e farmacodinamica che consentano di stabilire con precisione la posologia più corretta, per ottenere un favorevole effetto clinico con il più basso rischio di eventi avversi importanti (Bassetti et al., 2014). Nella prima fase di sviluppo pre-clinico di un farmaco teoricamente rivolto a tutta la popolazione, il bambino, infatti, non viene quasi mai preso in considerazione, sia perché questo soggetto non rappresenta la *target* commerciale ideale (i bambini sono relativamente pochi rispetto agli adulti e agli anziani), sia perché gli studi di farmacocinetica e farmacodinamica sono in età pediatrica molto complessi, a causa delle profonde differenze nella

funzionalità dei vari organi ed apparati e, quindi, della cinetica dei farmaci nelle diverse fasi dello sviluppo. In pratica, ogni nuovo antibiotico o non viene mai registrato per l'età pediatrica o, se l'azienda produttrice decide di far eseguire gli studi necessari, viene registrato solo dopo molti anni, quando, proprio per l'emergenza di resistenze derivanti dal precedente lungo uso nell'adulto, ha già cominciato a perdere parte della sua iniziale attività (Rocchi et al., 2010). Un classico esempio a questo proposito è quello relativo al meropenem, carbapenemico da anni utilizzato nell'adulto e nel bambino di età superiore ai tre mesi per il quale, malgrado la comparsa di resistenze segnalate nel paziente adulto (Shashwati et al., 2014), sono ancora in corso studi clinici registrativi per il suo possibile impiego nel neonato e nel lattante dei primi tre mesi di vita (Lutsar et al., 2011; Lutsar et al., 2014). D'altra parte, degli antibiotici autorizzati in Europa per l'uso clinico dal 2000 ad oggi, solo due – l'ertapenem sodico e il retapamulin – sono stati approvati per la somministrazione nel bambino, il primo per l'uso sistemico nel soggetto di età superiore a 3 mesi con polmonite, infezione complicata intra-addominale o piede diabetico e il secondo per la sola terapia topica delle infezioni cutanee (Garazzino et al., 2013). La difficoltà di utilizzo di molti antibiotici in pediatria, per la mancata loro ufficiale registrazione, pone un altro non trascurabile problema, quello del loro uso *off-label*, vale a dire al di fuori delle regole prescrittive imposte dalle autorità regolatorie (Bonati e Pandolfini, 2011; Porta et al., 2010; Zingg e Posfay-Barbe, 2012). Il pediatra che pensa che un certo antibiotico sia l'unica possibile soluzione per la terapia di un paziente con una forma batterica finisce per usarlo, anche se il farmaco non è previsto tra quelli prescrivibili in pediatria e adatta a buon senso il dosaggio, derivandolo da quello normalmente utilizzato nell'adulto, con inevitabile rischio di errori posologici e conseguente possibile mancato effetto terapeutico o aumentate probabilità di insorgenza di eventi avversi (Porta et al., 2012).

Tabella I.

Nuovi antibiotici recentemente registrati per l'uso clinico o in fase di sviluppo pre-clinico.

Farmaco	Classe	Spettro di attività microbiologica	Principale indicazione clinica	Fase di sviluppo
BAL30072	β -lattamici monocclici	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> MDR, <i>Acinetobacter</i> , <i>Enterobacteriaceae</i>	NN	I
BC-3781	Pleuromutiline	Gram-positivi, compreso MRSA	cSSTIs	II
Besifloxacin	Chinoloni	Gram-positivi e Gram-negativi	Infezioni oftalmiche	Approvato da FDA
Biapenem	Carbapenemi	Gram-negativi e Gram-positivi	RTI, IVU	II
CB-182,804	Polimixine	Gram-negativi MDR	NN	I
Ceftarolinefosamil	Cefalosporine	Gram-positivi	cSSTIs, CAP	Approvato da FDA ed EMA
Ceftazidima/ Avibactam	Cefalosporine + Inibitori delle beta-lattamasi	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> MDR, <i>Enterobacteriaceae</i> (escluse metallo- β -lattamasi)	IVU, cSSTI, VAP	III
Ceftobiprolemedocaril	Cefalosporine	Gram-positivi	cSSTI, CAP ospedalizzate	III
Ceftolozana/ tazobactam	Cefalosporine + Inibitori delle beta-lattamasi	Gram-negativi	cIAI, IVU, HAP, VAP	III
Cetromicina	Chetolidi	Gram-positivi e Gram-negativi	CAP	III
Dalbavancina	Glicopeptidi	Gram-positivi	cSSTI	III
Delafloxacin	Chinoloni	Ampio spettro compresi MRSA resistenti ai fluorochinoloni	cSSTI	II
Doripenem	Carbapenemici	Gram-negativi	IVU, cIAI, HAP, VAP	Approvato da FDA e da EMA
Eravaciclina	Tetraciline	Gram-negativi ma non <i>Pseudomonas</i> spp.	cIAI	II
JNJ-Q2	Chinoloni	Attività potenziata contro i Gram-positivi compresi MRSA resistenti ai fluorochinoloni	cSSTI	II
ME 1036	Carbapenemici	Gram-positivi compreso MRSA e VRE e i Gram-negativi come ESBL ma non <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	CAP	Sviluppo pre-clinico
ME1071	Inibitori delle beta-lattamasi	Gram-negativi		I
MK-7655	Inibitori delle beta-lattamasi	Gram-negativi	cIAI, IVU	II
Nemonoxacina	Chinoloni	Gram-positivi e Gram-negativi	CAP	III
Omadaciclina	Tetraciline	Gram-positivi e Gram-negativi	cSSTI, CAP	III
Oritavancina	Glicopeptidi	Gram-positivi compresi MRSA, VRSA, VRE	cSSTI	III
Panipenem	Carbapenemici	Gram-negativi e Gram-positivi	cIVU, RTI, infezioni ostetriche e ginecologiche	III
Plazomicina	Aminoglicosidi	<i>Enterobacteriaceae</i> e <i>Staphylococcus aureus</i> , compresi i resistenti agli aminoglicosidi e i produttori di metallo- β -lattamasi	IVU, cIAI	II
Radezolid	Oxazolidinoni	Gram-positivi	CAP, cSSTI	II
Razupenem	Carbapenemi	Gram-negativi e Gram-positivi	cSSTI	II
Solitromicina		Gram-positivi	CAP	III
Tebipenem/pivoxil	Carbapenemici	Gram-positivi e Gram-negativi	RTI	II
Tedizolidfosfato	Oxazolidinoni	Gram-positivi, compreso MRSA	cSSTI	III
Telavancina	Glicopeptidi	Gram-positivi	cSSTI, HAP, VAP	Approvato da FDA e da EMA
Tomopenem	Carbapenemici	Gram-positivi, compreso MRSA e Gram-negativi, comprese le <i>Enterobacteriaceae</i> ESBL-produttrici	cSSTI, HAP	II

CAP, polmonite acquisita in comunità; cIAI, infezioni intra-addominali complicate; cSSTI, infezioni complicate della cute e dei tessuti molli; ESBL, beta-lattamasi a spettro allargato; HAP, polmonite acquisite in ospedale; IVU, infezione delle vie urinarie; MDR, multiresistente; MRSA, *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente; NN, non noto; RTI, infezioni delle vie respiratorie; VRSA, *Staphylococcus aureus* vancomicina-resistente; VAP, polmonite associata alla ventilazione (Da Bassetti et al., 2013, modificata).

Tabella II.Antibiotici attivi su ceppi di *Staphylococcus aureus* vancomicina-resistenti.

Principio attivo	Formulazione	Dosaggio impiegato nell'adulto	Stadio di sviluppo	Meccanismo di azione
Dalbavancina	e.v.	1000 mg al giorno e 500 mg alla settimana	Domanda di nuovo farmaco	Lipoglicopeptide (sintesi di inibitori della parete cellulare)
Oritavancina	e.v.	1,5-3 mg/kg/die	Fase III cSSTI	Glicopeptide (sintesi di inibitori della parete cellulare)
Omadaciclina	e.v., orale	100 mg/die e.v. o 200 mg/die orale	Fase III cSSTI completata	Aminometilciclina (inibitore della sintesi delle proteine)
Iclaprim	e.v., orale	0,8 mg/kg ogni 12 ore	Fase III cSSTI e.v.; Fase I orale	Inibitori DHFR
Nemoxacina	e.v., orale	500 mg/die o 750 mg/die orale	Studi di fase II nelle CAP	Chinolone
Delafloxacina	e.v.	300 mg ogni 12 ore	Fase II cSSTI	Chinolone
Tedizolid	e.v., orale	200 mg/die	Fase III cSSTI	Oxazolidinone
Radezolid	e.v., orale	200 mg/kg/die e.v. o 450 mg/die orale	Fase II SSTI	Oxazolidinone
NXL 103 – linopristin/flopristin	orale	500 mg 2 volte al giorno	Fase II SSTI e CAP	Streptogramina semi-sintetica

CAP, polmonite acquisita in comunità; cSSTI, infezioni complicate della cute e dei tessuti molli; e.v., endovenosa; SSTI, infezioni della cute e dei tessuti molli (Da Liapikou e Torres, 2013, modificata).

Resistenze emergenti e loro possibile superamento

Anche se il problema delle resistenze riguarda tutti i batteri, tra quelle che negli ultimi anni hanno maggiormente complicato la terapia dei pazienti pediatrici vi sono le resistenze di *Staphylococcus aureus* (*Sa*) e di *Mycobacterium tuberculosis* (*Mt*).

Per quanto riguarda *Sa*, va ricordato che alla ben nota resistenza alle penicilline penicillinasi-resistenti (MRSA), si è negli ultimi anni aggiunta la resistenza alla vancomicina, da sempre ritenuta il farmaco di scelta nelle forme sostenute da MRSA (Gurnee et al., 2014). Un tempo limitate alle forme acquisite in ospedale, queste patologie si stanno progressivamente estendendo anche al territorio, coinvolgendo, quindi, non solo, i pazienti con malattie croniche richiedenti ripetuti ricoveri, ma anche i pazienti con infezioni acute senza patologie sottostanti. Se la vancomicina non può essere impiegata, utili sostitutivi sono linezolid, daptomicina, ceftalrolina o tigeciclina per le forme gravi da ricoverare

e clindamicina, cotrimoxazolo o doxiciclina per quelle cutanee gestibili sul territorio (Liapikou e Torres, 2013). Va, comunque, notato che molti dei farmaci indicati non sono registrati, almeno nella gran parte dei Paesi, per l'impiego nel bambino. Un tipico esempio a questo proposito è dato dal linezolid, un farmaco che è registrato per l'uso pediatrico negli USA per la polmonite e per le infezioni complicate della cute e dei tessuti molli, ma che rimane fuori dalla farmacopea pediatrica in molti Paesi europei, Italia inclusa (Garazzino et al., 2011). Si ripete cioè quanto precedentemente riportato, vale a dire il fatto che la pediatria resta spesso ufficialmente orfana di prodotti essenziali e che il pediatra deve in qualche modo arrangiarsi, sperando che non ci siano danni imprevisi per i quali finisce per essere legalmente non protetto. Una lunga serie di nuovi prodotti è, comunque, in sviluppo ma anche in questo caso il pediatra dovrà attendere molti anni per potere utilizzare, in accordo con le normative vigenti, queste molecole (Tab. II).



Classi farmacologiche: fluorochinoloni, rifamicina, oxazolidinone, nitroimidazolo, diarilquinolina, benzotiazinone

Figura 2.

Nuovi farmaci anti-tubercolari.

(Da Zumla et al., 2014, modificata).

Tabella III.

Principali patologie dovute a microrganismi intracellulari.

Batterio	Patologia associata	Cellule target
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Tubercolosi	Macrofagi, epatociti
<i>Mycobacterium avium complex</i>	Infezioni polmonari	Macrofagi alveolari
<i>Mycobacterium leprae</i>	Lebbra	Macrofagi, cellule epiteliali
<i>Listeria monocytogenes</i>	Listeriosi, meningite, sepsi	Macrofagi, epatociti, enterociti
<i>Staphylococcus aureus</i>	Polmonite, mastite, flebite, endocardite, infezioni nosocomiali, infezioni delle vie urinarie, osteomielite	Macrofagi, neutrofili polimorfonucleati
<i>Salmonella spp.</i>	Salmonellosi, febbre tifoide	Macrofagi, enterociti
<i>Brucella spp.</i>	Brucellosi	Macrofagi
<i>Yersinia pestis</i>	Peste	Macrofagi
<i>Escherichia coli</i>	Diarrea, infezione delle vie urinarie, meningite nel neonato	Cellule epiteliali, macrofagi
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Polmonite, endocardite, meningite, infezioni nosocomiali	Macrofagi, cellule epiteliali
<i>Legionella pneumophila</i>	Polmonite	macrofagi

Per quanto riguarda *Mt*, va ricordato che, dopo un lungo periodo nel quale la tubercolosi non era più considerata un problema, dalla fine degli anni '80 si è registrato un lento ma progressivo aumento dei casi di infezione e di malattia, anche nei Paesi industrializzati, in parte almeno per i fenomeni migratori che hanno portato all'arrivo di soggetti infetti provenienti da Paesi ad alta endemia e in parte per l'aumento di soggetti più facilmente recettivi per immunodepressione secondaria da farmaci o da HIV (D'Ambrosio et al., 2014). Con l'aumento dei casi, sono aumentati anche quelli sostenuti da batteri resistenti ai comuni farmaci anti-tubercolari e, di conseguenza, che necessitano di terapie basate su farmaci diversi (Mignone et al., 2013). Come illustrato nella figura 2, la ricerca si è inizialmente rivolta alla rivalutazione o alle modificazioni di dosaggio di farmaci già conosciuti per la loro attività contro *Mt*, per poi ampliarsi alla identificazione e allo sviluppo di nuove molecole (Zumla et al., 2014). L'ampliamento dei dosaggi ha riguardato soprattutto isoniazide e rifampicina, con tentativi di aumento della posologia anche del 50%, a cui sono corrisposti sia migliori risultati di efficacia, sia evidenze di non significative variazioni del rischio di eventi avversi. L'uso come anti-tubercolari di antibiotici già noti per altre indicazioni ha coinvolto farmaci come il linezolid e alcuni fluorochinoloni, prevedendone un impiego molto diverso da quello autorizzato (Garazzino et al., 2011; Garazzino et al., 2014). Infatti, oltre al fatto che nessuno di questi farmaci è registrato in Italia per l'uso pediatrico, va sottolineato che il trattamento con linezolid è previsto nell'adulto per un massimo di 28 giorni, mentre le terapie anti-tubercolari vengono somministrate ben oltre questo periodo. Tra i nuovi farmaci, meritano di essere menzionate due molecole che hanno completato gli studi registrativi nell'adulto e che, usate in combinazione con gli altri anti-tubercolari, sembrano offrire molte possibilità di risoluzione di forme di tubercolosi multiresistente, la bedaquilina (*Centers for Disease Control and Prevention*, 2013) e il delamanid (Gier et al., 2012). Va, infine, ricordato che molti dei farmaci in sviluppo pre-clinico sembrano interessanti perché dotati di un meccanismo di azione diverso da quello degli altri composti in uso e, quindi, almeno teoricamente appaiono adatti a superare più facilmente le resistenze. Esempari a questo proposito sembrano due benzotiazinoni, PBTZ-169 e BTZ-043, che inibiscono un enzima di *Mt*, la decaprenil fosforil- β -D-ribosio 2' epimerasi, impedendo la formazione di decaprenilfosforil-arabinosio, un costituente della parete batterica, inducendo così la morte di *Mt* sia in fase di rapida moltiplicazione, sia in fase di relativa quiescenza (Zumla et al., 2014).

Il dosaggio degli antibiotici

Oltre all'eccessivo uso di antibiotici, un ulteriore fattore favorente l'emergenza di resistenze è rappresentato dall'uso di dosaggi insufficienti, che determinano il contatto per lungo tempo tra batteri e concentrazioni di antibiotico inferiori alla minima inibente (Esposito e Principi, 2013). Non può essere dimenticato che una delle possibili spiegazioni dell'emergenza di ceppi di *Sa* e di altri batteri (in particolare, *Enterococcus spp.* e pneumococco) resistenti alla vancomicina sembra essere l'uso di questo antibiotico a dosaggio troppo basso. Per anni, la vancomicina è stata utilizzata in pediatria alla dose di 20-40 mg/kg/die (Camaione et al., 2013). Oggi si sa che questo dosaggio è frequentemente troppo basso per ottenere concentrazioni utili alla eradicazione dei patogeni sensibili e che solo un dosaggio di 60 mg/kg/die può consentire l'eliminazione dei batteri evitandone la selezione senza, peraltro, alcun aggravio nella prevalenza degli eventi avversi (Alford et al., 2014; Cole e Riordan, 2013). Ciò sottolinea la necessità che le prescrizioni di antibiotici, oltre che da effettuare solo nei casi in cui questi farmaci hanno elevata probabilità di essere efficaci, tengano sempre in considerazione la posologia ottimale.

Nuovi approcci per il superamento delle resistenze agli antibiotici

Il futuro ci riserverà, con tutta probabilità, alcune novità. Per superare il problema delle resistenze dei batteri agli antibiotici, la scienza sta, infatti, seguendo altre strade. Un primo esempio è rappresentato dallo studio della possibilità di coniugare antibiotici che non superano la parete cellulare e non sono in grado di entrare nella cellula batterica con le cosiddette nanoparticelle, quali i liposomi o le particelle polimeriche (Abded e Couvreur, 2014). Questo permetterebbe di fare arrivare l'antibiotico attivo sul patogeno intracellulare, ma incapace di raggiungerlo esattamente là dove serve, superando problemi terapeutici attualmente insormontabili. Se si considerano le malattie che sono sostenute da batteri che possono collocarsi all'interno delle cellule e le difficoltà che si possono trovare attualmente per un trattamento risolutivo (Tab. III), si può comprendere l'importanza di questa nuova possibilità.

Un altro aspetto futuribile è quello dell'utilizzo di fattori già presenti in natura e utilizzati dagli stessi microrganismi per la competizione

tra loro. L'esempio delle batteriocidine è il più noto al riguardo, anche se potrebbero essere citate altre alternative quali fagi o *killing factors* (Nigam et al., 2014).

Conclusioni

Gli antibiotici restano un presidio fondamentale per la terapia delle malattie infettive. In questi ultimi anni, per superare il problema dell'emergenza di resistenze agli antimicrobici da parte di patogeni capaci di causare patologie gravi e difficili da trattare, sono state sviluppate alcune nuove molecole. Purtroppo, il bambino è frequentemente escluso dai vantaggi derivanti dalle nuove dispo-

nibilità, perché molti farmaci non vengono registrati per l'uso pediatrico. Il pediatra tenta talora di superare questi limiti utilizzando i nuovi antibiotici secondo una propria logica, anche se ciò lo espone a non pochi rischi. È auspicabile che in futuro il problema dell'uso *off-label* degli antibiotici in pediatria venga superato con l'avvio di un maggiore numero di sperimentazioni cliniche controllate rivolte al bambino. È sperabile, poi, che ciò che oggi appare avveniristico, ma che potrebbe rappresentare una vera innovazione terapeutica, come l'uso di vettori per il trasporto intracellulare di antibiotici o l'impiego di fattori naturali diversi dagli antibiotici tradizionali, possa svilupparsi, anche in modo da consentire un appropriato uso pediatrico.

Box di orientamento

Che cosa sapevamo prima

Gli antibiotici sono farmaci essenziali per il trattamento delle infezioni batteriche e in età pediatrica, come conseguenza dell'elevata frequenza delle malattie infettive, sono utilizzati più di ogni altra classe di farmaci.

Che cosa sappiamo adesso

*A causa di un uso eccessivo e a volte improprio, negli ultimi anni si è osservato un aumento di ceppi batterici resistenti agli antimicrobici. Inoltre, l'assenza di studi registrativi sugli antibiotici in età pediatrica ha determinato la frequente prescrizione di antibiotici off-label, con possibili errori nella posologia utilizzata. Anche se il problema delle resistenze riguarda tutti i batteri, tra quelle che negli ultimi anni hanno maggiormente complicato la terapia dei pazienti pediatrici vi sono le resistenze di *Staphylococcus aureus* e di *Mycobacterium tuberculosis*.*

Per la pratica clinica

In questi ultimi anni, per superare il problema dell'emergenza di resistenze agli antimicrobici da parte di patogeni capaci di causare patologie gravi e difficili da trattare, sono state sviluppate alcune nuove molecole. Purtroppo, il bambino è frequentemente escluso dai vantaggi derivanti dalle nuove disponibilità, perché molti farmaci non vengono registrati per l'uso pediatrico. È auspicabile che in futuro il problema dell'uso off-label degli antibiotici in pediatria venga superato, con l'avvio di un maggiore numero di sperimentazioni cliniche controllate rivolte al bambino. È sperabile poi che ciò che oggi appare avveniristico, ma che potrebbe rappresentare una vera innovazione terapeutica, come l'uso di vettori per il trasporto intracellulare di antibiotici o l'impiego di fattori naturali diversi dagli antibiotici tradizionali, possa svilupparsi, anche in modo da consentire un appropriato uso pediatrico.

Bibliografia

Abed N, Couvreur P. *Nanocarriers for antibiotics: a promising solution to treat intracellular bacterial infections*. Int J Antimicrob Agents 2014; Epub Mar 22.

Alford EL, Chhim RF, Crill CM, et al. *Glomerular filtration rate equations do not accurately predict vancomycin trough concentrations in pediatric patients*. Ann Pharmacother 2014;48:691-6.

Bassetti M, Merelli M, Temperoni C, et al. *New antibiotics for bad bugs: where are we?* Ann Clin Microbiol Antimicrob 2013;12:22.

** Interessante revisione della letteratura sul problema dell'antibioticoresistenza e sui nuovi antibiotici in fase di studio.

Bassetti M, Nicolau DP, Calandra T. *What's new in antimicrobial use and resistance in critically ill patients?* Intensive Care Med 2014;40:422-6.

Bonati M, Pandolfini C. *Off-label drug use in children should be rational*. Arch Dis Child 2011;96:870-1.

Brett A, Bielicki J, Newland JG, et al. *Neonatal and pediatric antimicrobial stewardship programs in Europe-defining the research agenda*. Pediatr Infect Dis J 2013;32:e456-65.

* Revisione critica sui dati di antibioticoresistenza disponibili in Europa per le malattie infettive dell'età pediatrica e sulle conseguenti implicazioni terapeutiche.

Camaione L, Elliott K, Mitchell-Van Steele A, et al. *Vancomycin dosing in children and young adults: back to the drawing board*. Pharmacotherapy 2013;33:1278-87.

Centers for Disease Control and Prevention. *Provisional CDC guidelines for the use and safety monitoring of bedaquiline fumarate (Sirturo) for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis*. MMWR Recomm Rep 2013;62(RR-09):1-12. Erratum in: MMWR Recomm Rep 2013;62:906.

Chiappini E, Mazzantini R, Bruzzese E, et al. *Rational use of antibiotics for the management of children's respiratory tract infections in the ambulatory setting:*

an evidence-based consensus by the Italian Society of Preventive and Social Pediatrics. Paediatr Respir Rev 2013; Epub Dec 8.

** Interessante documento sull'uso razionale degli antibiotici per il trattamento delle più comuni patologie infettive dell'età pediatrica.

Cole TS, Riordan A. *Vancomycin dosing in children: what is the question?* Arch Dis Child 2013;98:994-7.

* Discussione critica sulle problematiche relative al dosaggio della vancomicina in pediatria e sui rischi associati a dosaggi non ottimali.

D'Ambrosio L, Dara M, Tadolini M, et al. *Tuberculosis elimination: theory and practice in Europe*. Eur Respir J 2014;43:1410-20.

** Aggiornamento dettagliato sull'epidemiologia della tubercolosi in Europa.

Esposito S, Principi N. *Pharmacotherapy for pneumococcal infections: an update*. Expert Opin Pharmacother 2013;14:65-77.

Garazzino S, Krzysztowiak A, Esposito S, et al. *Use of linezolid in infants and children: a retrospective multicentre study of the Italian Society for Paediatric Infectious Diseases*. J Antimicrob Chemother 2011;66:2393-7.

Garazzino S, Lutsar I, Bertaina C, et al. *New antibiotics for paediatric use: a review of a decade of regulatory trials submitted to the European Medicines Agency from 2000 – why aren't we doing better?* Int J Antimicrob Agents 2013;42:99-118.

** Revisione degli studi registrativi Europei effettuati sui farmaci antifettivi nel neonato e nel bambino negli ultimi 10 anni.

Garazzino S, Scolfaro C, Raffaldi I, et al. *Moxifloxacin for the treatment of pulmonary tuberculosis in children: a single center experience*. Pediatr Pulmonol 2014;49:372-6.

Gler MT, Skripconoka V, Sanchez-Garavito E, et al. *Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis*. N Engl J Med 2012;366:2151-60.

Gurnee EA, Ndao IM, McGhee JE, et al. *Fecal carriage of methicillin-resistant Staphylococcus aureus and vancomycin-resistant Enterococcus in healthy chil-*

- dren. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:1261-2.
- Liapikou A, Torres A. *Emerging drugs on methicillin-resistant Staphylococcus aureus*. *Expert Opin Emerg Drugs* 2013;18:291-305.
- Lutsar I, Chazallon C, Carducci F, et al. *Current management of late onset neonatal bacterial sepsis in five European countries*. *Eur J Pediatr* 2014; Epub Feb 13.
- Lutsar I, Trafojer UM, Heath PT, et al. *Meropenem vs standard of care for treatment of late onset sepsis in children of less than 90 days of age: study protocol for a randomised controlled trial*. *Trials* 2011;12:215.
- Mignone F, Codecasa LR, Scolaro C, et al. *The spread of drug-resistant tuberculosis in children: an Italian case series*. *Epidemiol Infect* 2013; Epub Dec 19.
- Nicolini G, Sperotto F, Esposito S. *Combating the rise of antibiotic resistance in children*. *Minerva Pediatr* 2014;66:31-9.
- * Interessante discussione su come potere contenere a livello internazionale il fenomeno dell'antibioticoresistenza.
- Nigam A, Gupta D, Sharma A. *Treatment of infectious disease: beyond antibiotics*. *Microbiol Res* 2014; Epub Mar 1.
- * Presentazione di nuove possibili strategie per superare il problema della resistenza verso gli antibiotici di uso più frequente.
- Porta A, Esposito S, Menson E, et al. *Off-label antibiotic use in children in three European countries*. *Eur J Clin Pharmacol* 2010;66:919-27.
- Porta A, Hsia Y, Doerholt K, et al. *Comparing neonatal and paediatric antibiotic prescribing between hospitals: a new algorithm to help international benchmarking*. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:1278-86.
- Rocchi F, Paolucci P, Ceci A, et al. *The European paediatric legislation: benefits and perspectives*. *Ital J Pediatr* 2010;36:56.
- Shashwati N, Kiran T, Dhanvijay AG. *Study of extended spectrum β -lactamase producing Enterobacteriaceae and antibiotic coresistance in a tertiary care teaching hospital*. *J Nat Sci Biol Med* 2014;5:30-5.
- Versporten A, Sharland M, Bielicki J, et al. *The antibiotic resistance and prescribing in European Children project: a neonatal and pediatric antimicrobial web-based point prevalence survey in 73 hospitals worldwide*. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32:e242-53.
- * Studio internazionale di confronto nell'impiego di antibiotici per il neonato e il bambino con patologie infettive in diversi Paesi europei.
- Zingg W, Posfay-Barbe KM. *Antibiotic use in children – off-label use*. *Curr Drug Targets* 2012;13:885-92.
- * Discussione critica sul problema dell'uso *off-label* degli antibiotici in età pediatrica.
- Zumla AI, Gillespie SH, Hoelscher M, et al. *New antituberculosis drugs, regimens, and adjunct therapies: needs, advances, and future prospects*. *Lancet Infect Dis* 2014;14:327-40.
- ** Revisione completa e dettagliata sui farmaci anti-tubercolari in sviluppo.

Corrispondenza

Susanna Esposito, Unità di Pediatria ad Alta Intensità di Cura, Dipartimento di Fisiopatologia e dei Trapianti, Università degli Studi di Milano, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Via Commenda 9, 20122 Milano. Tel.: +39 02 55032498. Fax: +39 02 50320206. E-mail: susanna.esposito@unimi.it