

## Antibiotico Resistenza in Pediatria

L'antibiotico resistenza è una crescente minaccia per la salute pubblica, in particolare in età pediatrica, con un impatto significativo su morbilità e mortalità. Il Piano Nazionale di Contrasto all'Antibiotico-Resistenza (PNCAR) 2022-2025 mira a migliorare l'uso degli antibiotici attraverso la formazione e l'implementazione di pratiche di stewardship antibiotica.

Giada Di Pietro<sup>1</sup>, Antonio Corsello<sup>1</sup>, Elena Chiappini<sup>2</sup>, Gregorio Paolo Milani<sup>1,3</sup>, Paola Marchisio<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico Milano

<sup>2</sup> IRCCS Ospedale Universitario Meyer, Firenze

<sup>3</sup> Università degli Studi di Milano

### ABSTRACT

*Antimicrobial resistance (AMR) is an escalating threat to global public health, particularly affecting neonates and children. The incidence of infections caused by multi-resistant bacteria in these age groups is increasing, significantly impacting morbidity and mortality. A major factor contributing to AMR is the inappropriate use of antibiotics, often due to unnecessary prescriptions or incorrect dosages. The National Plan to Combat Antimicrobial Resistance (PNCAR) 2022-2025 in Italy aims to improve antibiotic use through education and the implementation of antibiotic stewardship practices. Strategies to prevent AMR include the development of new antibiotics, antimicrobial stewardship programs, reduction of antibiotic therapy duration, enhancement of diagnostic performance, implementation of symptomatic treatments, and increased vaccination coverage. Therefore, a multidisciplinary and coordinated approach is essential to prevent and control the spread of AMR in the pediatric population.*

### ABSTRACT

L'antibiotico resistenza (AMR) è una crescente minaccia per la salute pubblica globale, particolarmente per neonati e bambini. La diffusione di infezioni causate da batteri multi-resistenti in queste fasce d'età è in crescente aumento, con un impatto significativo su morbilità e mortalità. Uno dei principali fattori che contribuiscono all'AMR è l'utilizzo inappropriato di antibiotici, spesso dovuto a prescrizioni non necessarie o a dosaggi inappropriati. Il Piano Nazionale di Contrasto all'Antibiotico-Resistenza (PNCAR) 2022-2025 in Italia mira a migliorare l'uso degli antibiotici attraverso la formazione e l'implementazione di pratiche di stewardship antibiotica. Le strategie per combattere l'AMR includono lo sviluppo di nuovi antibiotici, programmi di stewardship antimicrobica, riduzione della durata delle terapie antibiotiche, miglioramento delle performance diagnostiche, implementazione di trattamenti sintomatici, nonché aumento della copertura vaccinale. Un approccio multidisciplinare e coordinato è quindi essenziale per prevenire e controllare la diffusione dell'AMR nella popolazione pediatrica.

## INTRODUZIONE

L'antibiotico resistenza (*Antimicrobial Resistance*, AMR) rappresenta una delle principali minacce emergenti per la salute pubblica globale, in particolare in neonati e bambini. La crescente prevalenza di infezioni causate da batteri multi-resistenti in queste fasce d'età richiede attenzione e interventi mirati (1-3). Questo articolo vuole riassumere questa crescente e centrale problematica di salute globale, offrendo alcune riflessioni e risvolti pratici sull'argomento.

## EPIDEMIOLOGIA E IMPATTO CLINICO

Gli antibiotici rappresentano una delle categorie di farmaci più frequentemente prescritti in età pediatrica e secondo i dati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, le infezioni causate da batteri resistenti agli antibiotici provocano 700.000 decessi all'anno, di cui circa 200.000 sono neonati (4,5). Questo fenomeno è principalmente dovuto all'alta incidenza di malattie infettive soprattutto a carico delle alte e basse vie aeree in questa fascia di età. Il 90% delle prescrizioni di antibiotici avviene in regime ambulatoriale e in questi contesti di assistenza sanitaria primaria, è spesso difficile effettuare una diagnosi eziologica precisa dell'infezione. Considerate anche la potenziale ridotta *compliance* per somministrazioni giornaliere multiple e la pressione talvolta esercitata dai genitori, i medici sono talvolta spinti a prescrivere antibiotici anche quando non necessari. Si stima infatti che circa la metà di tutti gli antibiotici utilizzati sia inappropriata perché prescritti quando non sarebbe indicato per una probabile origine virale dell'infezione, o perché viene scelta una molecola a spettro inutilmente ampio o perché viene somministrata una dose errata, per un tempo incongruo o con una formulazione non adatta all'età del bambino (6).

Recentemente è stato pubblicato da AIFA il rapporto "L'uso degli antibiotici in Italia – 2022" da cui è emerso che, rispetto al periodo pandemico, nel 2022 la prescrizione di antibiotici sia in aumento per tutte le fasce d'età e che, nello specifico, il 33,7% dei bambini sotto i 13 anni ha ricevuto almeno una prescrizione di antibiotici ad uso sistemico, con una media di 2,3 confezioni per ogni bambino trattato. Il maggior livello di esposizione ad antibiotici si è rilevato nella fascia compresa tra 2 e 5 anni, in cui circa un bambino

su due riceve almeno una prescrizione. Viene infine confermata la tendenza a preferire antibiotici ad ampio spettro anche in presenza di alternative efficaci e meno impattanti sulle resistenze (associazioni di penicilline e inibitori delle beta-lattamasi, macrolidi e cefalosporine) (7).

Questo utilizzo inappropriato di antibiotici ha comportato una serie di conseguenze, tra cui un incremento di ceppi batterici resistenti alle più comuni terapie antibiotiche.

L'AMR nei bambini è una realtà allarmante a livello globale. Nei neonati e nei bambini, le infezioni da patogeni multi-resistenti possono portare a esiti clinici sfavorevoli, tra cui aumento della morbilità, prolungamento dei ricoveri ospedalieri e, soprattutto nei bambini che richiedono cure intensive, l'aumento della mortalità (1,2). Le infezioni causate da batteri multiresistenti sono infatti più difficili da trattare e comportano un prolungamento dei tempi di ricovero ospedaliero, con aumenti della mortalità, secondo dati dagli U.S.A., fino al 40% nei casi di infezioni nosocomiali (5).

Le infezioni neonatali e pediatriche da batteri resistenti possono rappresentare fino al 30% dei casi totali e in alcune regioni, come il Medio Oriente, quasi il 90% dei casi di sepsi neonatale sono associati a batteri resistenti (1,9). In Africa sub-sahariana, la resistenza ai  $\beta$ -lattamici raccomandati dall'OMS è stata osservata in circa il 70% dei casi di infezioni neonatali (1,9). Inoltre, i soggetti più piccoli (per esempio nei primi mesi di vita) sono particolarmente vulnerabili a causa del loro sistema immunitario non completamente maturo e quando i cicli vaccinali non sono stati ancora completati, rendendo questi pazienti più suscettibili a infezioni come polmonite e meningite (10,11). In Italia, come in altri Paesi Europei, risultano in forte aumento i casi di bambini con infezione delle vie urinarie da *Escherichia Coli* resistenti all'amoxicillina-acido clavulanico (12). Attualmente in Italia, sono sotto sorveglianza 8 patogeni: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter species*. La Tabella 1 riporta i dati dell'Istituto superiore di sanità relativi alle resistenze alle principali classi di antibiotici in Italia, aggiornato al 2022 (7).

## Leading article

### MECCANISMI DI RESISTENZA

La resistenza antimicrobica si sviluppa attraverso vari meccanismi, tra cui mutazioni genetiche e acquisizione di geni di resistenza tramite plasmidi. Nei bambini, patogeni come lo *Streptococcus pneumoniae* hanno mostrato alti tassi di resistenza ai macrolidi e alla clindamicina (13,14). La prevalenza di *Enterobacteriaceae* resistenti ai carbapenemi è anch'essa potenzialmente rilevante e con impatto clinico signifi-

ficativo in alcune categorie di bambini come quelli con necessità di ricovero in terapia intensiva (15,16). Nelle Tabelle 2A e 2B sono schematizzati i principali meccanismi di resistenza dei batteri (17,18). Oltre a questo, la complessità della farmacocinetica e della farmacodinamica nei bambini e la possibile mancanza di studi specifici, rende talvolta difficile determinare dosi appropriate, contribuendo ulteriormente alla resistenza. La problematica è resa ancora più ri-

**Resistenze antibiotiche delle 8 specie di batteri sottoposti a sorveglianza aggiornato al 2022**

| Gruppo Gram | Specie                          | Antibiotico   | Percentuale   |
|-------------|---------------------------------|---|---|
| GRAM +      | <i>Staphylococcus aureus</i>    | Oxacillina  | 29,9%   |
|             |                                 | Clindamicina  | 32,4%   |
|             |                                 | Vancomicina   | 0,4%  |
|             | <i>Streptococcus pneumoniae</i> | Penicillina   | 12,8%   |
|             |                                 | Macrolidi   | 24,9%   |
|             |                                 | Clindamicina  | 22,1%   |
|             | <i>Enterococcus faecalis</i>    | Aminoglicosidi  | 38,1%   |
|             |                                 | Vancomicina   | 2%  |
|             | <i>Enterococcus faecium</i>     | Aminoglicosidi  | 67,9%   |
|             |                                 | Vancomicina   | 30,7%   |
| GRAM -      | <i>Escherichia coli</i>         | Cefalosporine III generazione   | 24,2%   |
|             |                                 | Aminoglicosidi  | 13,2%   |
|             |                                 | Fluorochinoloni   | 31,6%   |
|             |                                 | Carbapenemi   | 0,4%  |
|             |                                 | Multi-R (cefalosporine di III generazione, aminoglicosidi e fluorochinoloni)                    | 8,2%  |
|             | <i>Klebsiella pneumoniae</i>    | Cefalosporine III generazione   | 53,3%   |
|             |                                 | Aminoglicosidi  | 31,6%   |
|             |                                 | Fluorochinoloni   | 48,7%   |
|             |                                 | Carbapenemi   | 24,9%   |
|             |                                 | Multi-R (cefalosporine di III generazione, aminoglicosidi e fluorochinoloni)                    | 29,3%   |
|             | <i>Pseudomonas aeruginosa</i>   | Penicilline (piperacillina/tazobactam)  | 24,1%   |
|             |                                 | Cefalosporine (Ceftazidime)   | 19%   |
|             |                                 | Aminoglicosidi  | 4%  |
|             |                                 | Fluorochinoloni   | 18,5%   |
|             |                                 | Carbapenemi   | 16,4%   |
|             | <i>Acinetobacter species</i>    | Multi- R (piperacillina-tazobactam, ceftazidime, carbapenemi, aminoglicosidi e fluorochinoloni) | 11,4%   |
|             |                                 | Aminoglicosidi  | 86,5%   |
|             |                                 | Fluorochinoloni   | 89,1%   |
|             |                                 | Carbapenemi   | 88,5%   |
|             |                                 |   | Multi-R (fluorochinoloni, aminoglicosidi e carbapenemi) |

Modificata da ref. (8)

Tabella 1

## Meccanismi di resistenza agli antibiotici ed alcuni esempi di tali meccanismi

| PRINCIPALI MECCANISMI DI RESISTENZA                     | ESEMPIO  |
|---|--|
| Produzione di enzimi che degradano gli antibiotici      | I beta-lattamici sono potenzialmente inattivati da batteri produttori beta-lattamasi   |
| Modifiche nei bersagli degli antibiotici                | Glicopeptidi (ad esempio, vancomicina), polimixine (ad esempio, colistina) e antibiotici che mirano ai ribosomi (ad esempio, eritromicina, linezolid) sono potenzialmente soggetti a resistenza tramite modificazione del bersaglio                                      |
| Ridotta concentrazione intracellulare degli antibiotici | Alcuni batteri sono in grado di espellere gli antibiotici fuori le cellule tramite pompe d'efflusso (come alcuni <i>Staphylococcus aureus</i> o <i>Streptococcus pneumoniae</i> ) o una ridotta permeabilità della membrana (come alcuni <i>Pseudomonas Aeruginosa</i> ) |

Tabella 2 - A

## Meccanismi di resistenza agli antibiotici ed alcuni esempi di tali meccanismi

| GRAM +   |   |  |
|--|---|--|
| <i>Staphylococcus aureus</i>                                 | Resistenza alla meticillina (MRSA)  | Gene Mec A che codifica per una penicillin-binding protein alterata detta PBP2 <sup>1</sup> con una scarsa o nulla affinità per gli antibiotici b-lattamici.   |
|  | Resistenza alla vancomicina (VRSA)  | Gene van A acquisito mediante un trasposone da enterococchi resistenti alla vancomicina (VRE).   |
|  | Resistenza intermedia alla vancomicina (VISA)   | Aumento delle catene laterali della d-alanil-d-alanina che legano la vancomicina al di fuori della parete cellulare rendendola meno disponibile per le molecole bersaglio intracellulari.  |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>                              | Resistenza alla penicillina   | Penicillin-binding protein a ridotta affinità.   |
|  | Resistenza ai macrolidi   | Gene mef che codifica per una pompa di efflusso che determina la fuoriuscita del farmaco.<br>Gene erm (B) che codifica per una mutilasi che modifica il sito di legame dei macrolidi sul ribosoma batterico.   |
| <i>Enterococcus faecalis</i>                                 | Resistenza intrinseca a cefalosporine, penicilline, monobattami.  |  |
| <i>Enterococcus faecium</i>                                  | Resistenza a fluorochinoloni e aminoglicosidi   | Enzimi modificanti i cui geni si trovano su plasmidi o trasposoni.   |
|  | Resistenza a vancomicina  | Quattro differenti fenotipi di vancomicina-resistenza: A, B, C e D, i cui geni sono localizzati su trasposoni. La van A è la più frequente ed è un tipo di resistenza inducibile ad alto livello sia a vancomicina sia a teicoplanina. I restanti sono resistenti moderate o intermedie alla sola vancomicina. |
| GRAM -   |   |  |
| Beta-lattamasi (classificazione di Ambler):                  |   |  |
| A (residuo di serina nel sito attivo)                        | Beta-lattamasi a spettro esteso (ESBL) → Enzimi (TEM, SHV, CTX-M e GES) che conferiscono ridotta sensibilità o resistenza a penicilline, cefalosporine e monobattami (aztreonam). |  |
|  | Carbapenemasi di <i>Klebsiella pneumoniae</i> → Enzimi (KPC, SME) idrolizzano penicilline, cefalosporine, monobattami e carbapenemi.  |  |
| B (residuo di zinco nel sito attivo: metallo-beta-lattamasi) | Enzimi NDM, Imp e VIM che idrolizzano penicilline, cefalosporine, carbapenemi ma non monobattami.   |  |
| C (residuo di serina nel sito attivo)                        | Enzimi AmpC che idrolizzano la maggior parte delle cefalosporine (eccetto il cefepime), monobattami (aztreonam) e penicilline.  |  |
| D (residuo di serina nel sito attivo)                        | Enzimi OXA idrolizzano principalmente le penicilline a spettro ristretto, ma alcune varianti come l'OXA 48 codificato da plasmide possono idrolizzare i carbapenemi.              |  |

Tabella 2 - B

## Leading article

levante nei casi di infezioni croniche o nel caso di pazienti con dispositivi medici come cateteri venosi centrali o shunt ventricolo-peritoneali che possono predisporre a infezioni a lungo termine che a volte possono essere trattate definitivamente solo attraverso la rimozione e la sostituzione del dispositivo, oltre che con un cambio di terapia.

### STRATEGIA DI CONTROLLO E PREVENZIONE

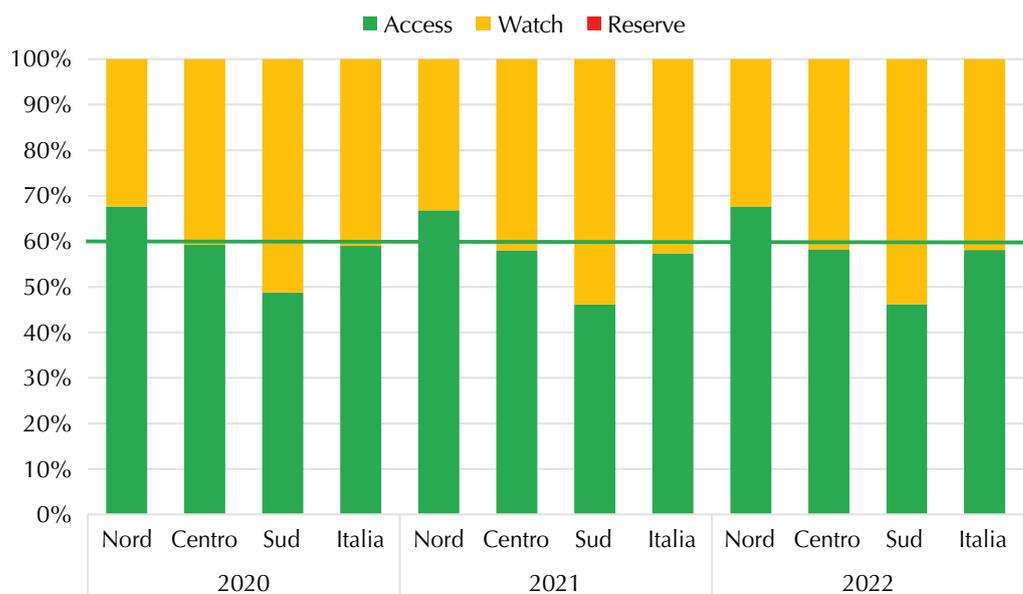
Per incrementare la consapevolezza della resistenza antimicrobica, implementare azioni di miglioramento in ambito nazionale e contrastare il fenomeno crescente di infezioni sostenute da batteri resistenti è stato pubblicato il Piano Nazionale di Contrasto all'Antibiotico-Resistenza (PNCAR) 2022-2025. Oltre a promuovere la formazione e le pratiche di stewardship antibiotica, che comprende l'insieme di interventi coordinati progettati per migliorare e misurare l'uso corretto degli agenti antibiotici al fine di aumentare il livello di appropriatezza prescrittiva in termini qualitativi, viene data indicazione a seguire delle linee guida, in particolare quelle proposte

dall'organizzazione mondiale della sanità (OMS) racchiuse nel volume "The WHO AWaRe (Access, Watch, Reserve) antibiotic book", che affrontano le più comuni infezioni fornendo informazioni *evidence-based* sulla necessità del trattamento antibiotico, sulla scelta dell'antibiotico stesso, dose, via di somministrazione e durata. Gli antibiotici vengono suddivisi in tre gruppi:

- **Access** - antibiotici che hanno uno spettro di attività ristretto e un buon profilo di sicurezza in termini di reazioni avverse, da usare preferibilmente nella maggior parte delle infezioni più frequenti quali ad esempio le infezioni delle vie aeree superiori;
- **Watch** - antibiotici a spettro d'azione più ampio, raccomandati come opzioni di prima scelta solo per particolari condizioni cliniche;
- **Reserve** - antibiotici da riservare al trattamento delle infezioni da germi multiresistenti.

Nel corso del 2022 in Italia, per l'età pediatrica, oltre il 42% delle confezioni di antibiotici erogate appartengono alla categoria *Watch* (Figura 1) (7,19).

**Distribuzione per area geografica del consumo (confezioni) di antibiotici per uso sistemico nella popolazione pediatrica in base alla classificazione AWaRe dell'OMS nel 2020, 2021 e 2022**



Modificata da ref. (7)

Figura 1

Le strategie per ridurre l'AMR comprendono:

- 1. Sviluppo di nuovi antibiotici:** Vi è una necessità urgente di sviluppare antibiotici pediatrici specifici e di condurre studi clinici su bambini per determinare dosaggi appropriati. La mancanza di formulazioni pediatriche adeguate costringe talvolta i medici a utilizzare trattamenti a largo spettro, aumentando il rischio di resistenza come, per esempio, nel caso di soggetti con colonizzazioni batteriche croniche resistenti alle principali molecole antimicrobiche (9).
- 2. Stewardship Antimicrobica:** Programmi di *stewardship* antimicrobica possono essere molto utili per migliorare l'uso degli antibiotici nei bambini. Questi programmi dovrebbero includere la formazione del personale sanitario, l'uso di linee guida basate sull'evidenza, e la sorveglianza continua dell'uso degli antibiotici e delle resistenze emergenti (20). Vi sono diversi studi che mostrano come, anche in Italia, l'aderenza alle linee guida relativamente alla prescrizione antibiotica sia talvolta bassa sia sul territorio che nei centri ospedalieri (21-23). Nella Tabella 3 sono riportati alcuni dei comuni errori prescrittivi in età pediatrica.
- 3. Utilizzo di antibiotici per più breve durata:** Sono stati condotti recentemente diversi studi che hanno testato l'adeguatezza di trattamenti antibiotici per durate inferiori rispetto agli standard nei bambini. Questi studi hanno dato risultati in parte positivi

e in parte negativi (24). È tuttavia emerso come in condizioni quali le polmoniti o le infezioni delle vie urinarie, cicli antibiotici di minor durata possono risultare efficaci (25,26).

- 4. Vaccinazioni:** L'aumento della copertura vaccinale può ridurre l'uso di antibiotici e, di conseguenza, la pressione selettiva che favorisce l'emergere di organismi resistenti. Campagne globali per migliorare la copertura vaccinale sono essenziali per la prevenzione delle infezioni (9).
- 5. Miglioramento delle performance diagnostiche:** La diagnosi tempestiva delle infezioni e l'identificazione dell'agente patogeno attraverso la coltura e l'uso di metodologie molecolari possono prevenire l'uso inappropriato degli antibiotici. Questo approccio richiede un miglioramento delle capacità diagnostiche nei contesti pediatrici come l'implementazione di test rapidi accurati e l'utilizzo di tecnologie diagnostiche che diano risultati in breve tempo con una spesa contenuta per il sistema sanitario (27).
- 6. Riduzione della prescrizione antibiotica quando non indicata:** È noto che la maggior parte delle infezioni in età pediatrica sia di origine virale e pertanto non necessiti di prescrizioni antibiotiche (Tabella 3). Tuttavia, la prescrizione di questi farmaci anche quando non indicata è descritta in vari studi (19,22). La corretta gestione sintomatica di queste infezioni con farmaci, quali ibuprofene (con attività sia antipiretica che antidolorifica

## Attitudini prescrittive che possono favorire l'insorgere di antibiotico resistenza

| PATOLOGIA  | ERRORI PRESCRITTIVI PIÙ COMUNI  |
|--|---|
| Faringite da Streptococco beta-emolitico di gruppo A | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Utilizzo dell'associazione di amoxicillina + acido clavulanico e utilizzo amoxicillina a dosaggi di 80-90 mg/kg</li> <li>• Utilizzo di macrolidi</li> </ul>  |
| Polmoniti acquisiti in comunità                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Utilizzo dell'associazione di amoxicillina + acido clavulanico in bambini ben vaccinati</li> <li>• Utilizzo routinario della combinazione di amoxicillina (o amoxicillina + acido clavulanico) più un'ulteriore classe di antibiotici (per esempio macrolidi)</li> </ul>   |
| Infezione delle vie urinarie                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Utilizzo di sola amoxicillina</li> </ul>   |
| Infezioni virali                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Utilizzo routinario di antibiotici per "prevenire" sovrainfezioni batteriche</li> <li>• Continuare ad utilizzare l'antibiotico quando è stata accertata l'origine virale dell'infezione</li> <li>• Utilizzo di antibiotici quando sufficiente un adeguato approccio sintomatico (per esempio con trattamento del discomfort del paziente e riduzione di sintomi, quali febbre, dolore e infiammazione, con ibuprofene o paracetamolo)</li> </ul> |

Tabella 3

## Leading article

- e proprietà antinfiammatorie) e paracetamolo (con attività antipiretica e antidolorifica), possono favorire il comfort del bambino e ridurre l'impatto della sintomatologia migliorandone quindi le condizioni generali ed essere sufficienti nella gestione della maggior parte delle infezioni (19,22) (Box 1).
7. **Riduzione degli effetti avversi e aumento della compliance alla prescrizione antibiotica:** È noto che una inadeguata aderenza terapeutica in caso di prescrizione antibiotica possa favorire la selezione di germi resistenti. In questo senso, un'aumentata sensibilità fra i pazienti a una corretta assunzione della terapia insieme all'utilizzo di strategie per ridurre gli effetti avversi che spesso portano all'interruzione volontaria degli antibiotici, potrebbero ridurre il rischio di sviluppo di AMR (28).
  8. **Utilizzo di sistemi alternativi per combattere le in-**

**fezioni batteriche:** sono ad oggi in studio approcci alternativi per il trattamento delle infezioni batteriche basate su strategie alternative agli antibiotici, come per esempio le terapie con fagi, anticorpi selettivi, peptidi, l'utilizzo di biomateriali antibatterici oppure lo sviluppo di molecole in grado di bloccare i meccanismi di resistenza dei batteri (29,30).

9. **Legislazione e Controllo delle Prescrizioni:** È fondamentale che sia disponibile ovunque una legislazione rigorosa riguardo la disponibilità di antibiotici senza prescrizione. L'acquisizione non prescritta di antibiotici è un fenomeno presente in vari Paesi del mondo che necessita di una regolamentazione per prevenire l'uso inappropriato e l'automedicazione (9). Infine, alcuni dati suggeriscono che la medicina difensiva possa contribuire al rischio di prescrizione antibiotica inappropriata (31).

### GESTIONE DELLA FEBBRE E DEL DOLORE IN PEDIATRIA

Febbre e dolore sono sintomi comuni nelle infezioni pediatriche e spesso possono anche causare paura e ansia sia nei genitori che negli operatori sanitari, influenzando le decisioni cliniche e talvolta portando a una gestione inappropriata. In molte infezioni comuni in età pediatrica ad eziologia virale, l'uso di antibiotici non offrirebbe alcun beneficio (19). Questi casi possono essere invece gestiti in modo sintomatico con l'uso di farmaci come ibuprofene o paracetamolo (19). L'utilizzo razionale di questi farmaci offre un'efficace riduzione della febbre e del dolore, migliorando il comfort generale del bambino (32).

L'ibuprofene, disponibile in diverse formulazioni è efficace per il controllo del dolore e della febbre nei bambini, con un dosaggio terapeutico di 20-30 mg/kg da dividere in 2 o 3 volte al giorno (ogni 8 o 12 ore). Grazie alle sue proprietà antinfiammatorie, l'ibuprofene può essere particolarmente utile quando si manifestano sintomi di infiammazione (19).

Il paracetamolo, disponibile anch'esso in diverse formulazioni, viene comunemente utilizzato per ridurre febbre e dolore con un dosaggio di 10-15 mg/kg ogni 6 ore. A differenza dell'ibuprofene, non ha dimostrato spiccate proprietà antinfiammatorie (19).

Entrambi i farmaci, a dosaggi terapeutici, sono ben tollerati, con un ottimo profilo di sicurezza, e con importanti potenziali effetti positivi, sebbene presentino controindicazioni in alcuni casi. Per tale ragione una terapia antidolorifica e/o antipiretica va sempre scelta con attenzione di caso in caso. Nei pazienti più grandi (come per esempio gli adolescenti) è sempre bene controllare che il dosaggio prescritto non sia superiore a quello che verrebbe prescritto a un adulto.

In conclusione, l'uso di ibuprofene e paracetamolo rappresenta un'opzione sicura ed efficace per migliorare il discomfort dei bambini con infezioni, riducendo febbre e dolore e favorendo la ripresa delle attività quotidiane del bambino.

Box 1

L'International Pediatric Association ha recentemente formulato diverse raccomandazioni per combattere l'AMR in pediatria che sono sintetizzate nella Tabella 4 (9).

### L'ANTIBIOTICO RESISTENZA PUÒ DIMINUIRE?

Sì, l'antibiotico resistenza può diminuire con interventi mirati e sostenuti, almeno in alcuni casi. Sebbene l'andamento dell'AMR sia in parte non prevedibile e alcuni dei fattori che lo determinano siano ancora sconosciuti, è stato documentato per alcuni antibiotici che l'utilizzo più razionale degli antibiotici possa associarsi a un cambiamento del trend dell'AMR. Sebbene non sia valido per tutti i batteri, lo sviluppo di resistenze porta talvolta ad una ridotta velocità riproduttiva dei batteri. Per questo l'eliminazione di un fattore selettivo come l'esposizione antibiotica, può associarsi a una riduzione dell'AMR nella comunità batterica (33).

### CONCLUSIONE

L'antibiotico resistenza rappresenta una minaccia significativa per la salute pediatrica globale. È essenziale un approccio multidisciplinare e coordinato che coinvolga medici, ricercatori, industrie farmaceutiche e istituzioni governative per sviluppare e implementare strategie efficaci per prevenire e controllare la diffusione della resistenza agli antibiotici nei bambini. Un primo passo necessario per il controllo dell'AMR

è l'implementazione di una strategia di *stewardship* antibiotica nei contesti ospedalieri e di cure territoriali, grazie a un insieme di interventi educativi coordinati per migliorare e misurare un uso appropriato, promuovendo la selezione del regime terapeutico ottimale, inclusi dosaggio, durata della terapia e via di somministrazione. Insieme a questa, la formazione continua e la ricerca clinica pediatrica mirata sono oggi sempre più cruciali per proteggere la salute dei bambini.

### Bibliografia

1. (2022) Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet* 399:629-655
2. Mave V, Chandanwale A, Kagal A, Khadse S, Kadam D, Bharadwaj R, Dohe V, Robinson ML, Kinikar A, Joshi S, Raichur P, McIntire K, Kanade S, Sachs J, Valvi C, Balasubramanian U, Kulkarni V, Milstone AM, Marbaniang I, Zenilman J, Gupta A (2017) High Burden of Antimicrobial Resistance and Mortality Among Adults and Children With Community-Onset Bacterial Infections in India. *J Infect Dis* 215:1312-1320
3. Solomon S, Akeju O, Odumade OA, Ambachew R, Gebreyohannes Z, Van Wickle K, Abayneh M,

## Raccomandazioni per combattere antibiotico resistenza in pediatria

| AZIONE  | DESCRIZIONE  |
|---|--|
| Utilizzo degli Indicatori di Qualità          | Promuovere la sospensione tempestiva o la de-escalation degli antibiotici in base ai risultati delle colture microbiche e passare da una terapia empirica a largo spettro a una terapia più mirata non appena possibile  |
| Azioni nei confronti delle case farmaceutiche | Incentivare l'industria farmaceutica a sviluppare nuovi agenti antimicrobici efficaci e a fornire quantità sufficienti di antibiotici appropriati per le formulazioni pediatriche  |
| Miglioramento della pratica clinica           | Garantire una documentazione completa delle prescrizioni antibiotiche nelle cartelle<br>Maggior allineamento alle linee guida e raccomandazioni internazionali   |
| Iniziative nei confronti della comunità       | Aumentare la consapevolezza e le conoscenze della popolazione generale e degli operatori sanitari, dando priorità alla necessità di sensibilizzare i governi locali, nazionali e internazionali per una legislazione che riduca l'uso di antibiotici da banco. Inoltre, sostegno ad iniziative che tengano conto delle realtà locali e delle sue caratteristiche |
| Sostegno comunità scientifica                 | Supporto e promozione di attività di ricerca nell'ambito dell'AMR in pediatria e miglioramento della capacità diagnostica  |

Modificata da ref. (9)

Tabella 4

## Leading article

- Metaferia G, Carvalho MJ, Thomson K, Sands K, Walsh TR, Milton R, Goddard FGB, Bekele D, Chan GJ (2021) Prevalence and risk factors for antimicrobial resistance among newborns with gram-negative sepsis. *PLoS One* 16:e0255410
4. Fight Antimicrobial Resistance: Protect Mothers and Newborns. In 4th Global Conference of Women Deliver; WHO Regional Office for Europe: Copenhagen, Denmark, 2016.
  5. Romandini A, Pani A, Schenardi PA, Pattarino GAC, De Giacomo C, Scaglione F (2021) Antibiotic Resistance in Pediatric Infections: Global Emerging Threats, Predicting the Near Future. *Antibiotics* (Basel) 10
  6. Fleming-Dutra KE, Hersh AL, Shapiro DJ, Bartoces M, Enns EA, File TM, Jr., Finkelstein JA, Gerber JS, Hyun DY, Linder JA, Lynfield R, Margolis DJ, May LS, Merenstein D, Metlay JP, Newland JG, Piccirillo JF, Roberts RM, Sanchez GV, Suda KJ, Thomas A, Woo TM, Zetts RM, Hicks LA (2016) Prevalence of Inappropriate Antibiotic Prescriptions Among US Ambulatory Care Visits, 2010-2011. *Jama* 315:1864-1873
  7. Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso degli antibiotici in Italia. Rapporto Nazionale 2022. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2024.
  8. Istituto Superiore di Sanità. Antibiotico-resistenza. 14 novembre 2019. <https://www.epicentro.iss.it/antibiotico-resistenza/ar-iss>. Ultimo accesso: 22/07/2024.
  9. Pana ZD, El-Shabrawi M, Sultan MA, Murray T, Alam A, Yewale V, Dharmapalan D, Klein JD, Haddad J, Thacker N, Pulungan AB, Hadjipanayis A (2023) Fighting the hidden pandemic of antimicrobial resistance in paediatrics: recommendations from the International Pediatric Association. *BMJ Paediatr Open* 7
  10. Gil-Gil T, Laborda P, Sanz-García F, Hernando-Amado S, Blanco P, Martínez JL (2019) Antimicrobial resistance: A multifaceted problem with multipronged solutions. *Microbiologyopen* 8:e945
  11. Yu D, Zheng Y, Shen A, Wu F, Dmitriev AV, Kilian M, Yang Y (2023) Editorial: Antimicrobial resistance in pediatric infectious diseases: antimicrobial resistance, resistance mechanisms and antimicrobial use. *Front Cell Infect Microbiol* 13:1287051
  12. Calzi A, Grignolo S, Caviglia I, Calevo MG, Losurdo G, Piaggio G, Bandettini R, Castagnola E (2016) Resistance to oral antibiotics in 4569 Gram-negative rods isolated from urinary tract infection in children. *Eur J Pediatr* 175:1219-1225
  13. Cherazard R, Epstein M, Doan TL, Salim T, Bharti S, Smith MA (2017) Antimicrobial Resistant *Streptococcus pneumoniae*: Prevalence, Mechanisms, and Clinical Implications. *Am J Ther* 24:e361-e369
  14. Schroeder MR, Stephens DS (2016) Macrolide Resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *Front Cell Infect Microbiol* 6:98
  15. Chiotos K, Tamma PD, Flett KB, Naumann M, Karandikar MV, Bilker WB, Zaoutis T, Han JH (2017) Multicenter Study of the Risk Factors for Colonization or Infection with Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae in Children. *Antimicrob Agents Chemother* 61
  16. Yen CS, Hsiao HL, Lee CC, Tsai TC, Chen HY, Chen CL, Chiu CH (2023) Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infection in children less than one year old in an Asian medical center. *Pediatr Neonatol* 64:168-175
  17. Schaenzer AJ, Wright GD (2020) Antibiotic Resistance by Enzymatic Modification of Antibiotic Targets. *Trends Mol Med* 26:768-782
  18. Reygaert WC (2018) An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria. *AIMS Microbiol* 4:482-501
  19. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Manuale antibiotici AWARe (Access, Watch, Reserve) - Edizione italiana del "The WHO AWARe Antibiotic Book". Gennaio 2023. [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1811463/Manuale\\_antibiotici\\_AWARe.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1811463/Manuale_antibiotici_AWARe.pdf). Ultimo accesso: 22/07/2024.
  20. Donà D, Barbieri E, Daverio M, Lundin R, Giaquinto C, Zaoutis T, Sharland M (2020) Implementation and impact of pediatric antimicrobial stewardship programs: a systematic scoping review. *Antimicrob Resist Infect Control* 9:3
  21. Cenzato F, Milani GP, Amigoni A, Sperotto F, Bianchetti MG, Agostoni C, Montini G (2022) Diagnosis and management of urinary tract infections in children aged 2 months to 3 years in the Italian emergency units: the ItaUTI study. *Eur J Pediatr* 181:2663-2671

22. Picca M, Carrozzo R, Milani GP, Corsello A, Macchi M, Buzzetti R, Marchisio P, Mameli C (2023) Leading reasons for antibiotic prescriptions in pediatric respiratory infections: influence of fever in a primary care setting. *Ital J Pediatr* 49:131
23. Milani GP, Rosa C, Tuzger N, Alberti I, Ghizzi C, Zampogna S, Amigoni A, Agostoni C, Peroni D, Marchisio P, Chiappini E (2023) Nationwide survey on the management of pediatric pharyngitis in Italian emergency units. *Ital J Pediatr* 49:114
24. Tanti DC, Spellberg B, McMullan BJ (2024) Challenging Dogma in the Treatment of Childhood Infections: Oral Antibiotics and Shorter Durations. *Pediatr Infect Dis J* 43:e235-e239
25. Principi N, Autore G, Argentiero A, Esposito S (2023) Short-term antibiotic therapy for the most common bacterial respiratory infections in infants and children. *Front Pharmacol* 14:1174146
26. Zaoutis T, Shaikh N, Fisher BT, Coffin SE, Bhatnagar S, Downes KJ, Gerber JS, Shope TR, Martin JM, Muniz GB, Green M, Nagg JP, Myers SR, Mistry RD, O'Connor S, Faig W, Black S, Rowley E, Liston K, Hoberman A (2023) Short-Course Therapy for Urinary Tract Infections in Children: The SCOUT Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr* 177:782-789
27. Ku TSN, Al Mohajer M, Newton JA, Wilson MH, Monsees E, Hayden MK, Messacar K, Kisgen JJ, Diekema DJ, Morgan DJ, Sifri CD, Vaughn VM (2023) Improving antimicrobial use through better diagnosis: The relationship between diagnostic stewardship and antimicrobial stewardship. *Infect Control Hosp Epidemiol* 44:1901-1908
28. Patel DV, Acharya UK, Shinde MK, Nimbalkar SM (2022) Compliance to antibiotic therapy at paediatric out-patient clinic. *J Family Med Prim Care* 11:1012-1018
29. Casadevall A (2017) Crisis in Infectious Diseases: 2 Decades Later. *Clin Infect Dis* 64:823-828
30. Fernebro J (2011) Fighting bacterial infections-future treatment options. *Drug Resist Updat* 14:125-139
31. Messano GA, Cancrini F, Marsella LT (2014) Antibiotic resistance and defensive medicine, a modern challenge for an old problem: the case of *Ureaplasma urealyticum*. *Ig Sanita Pubbl* 70:295-304
32. NICE Fever in under 5s: Assessment and Initial Management. Available online <http://www.nice.org.uk/guidance/cg160/chapter/1-recommendations> (Last updated: 26 November 2021)
33. European Food Safety Authority (EFSA). Multi-agency report highlights importance of reducing antibiotic use. 21 February 2024. <https://www.efsa.europa.eu/en/news/multi-agency-report-highlights-importance-reducing-antibiotic-use>. Ultimo accesso: 22/07/2024.