

SICUREZZA E TOLLERABILITÀ DI CEFEPIME IN ETÀ PEDIATRICA

A cura della Dott.ssa Antonia Manti

Cefepime è un antibiotico beta-lattamico capostipite della categoria delle cefalosporine iniettabili di quarta generazione, dotato di un'elevata attività terapeutica diretta anche nei confronti di microrganismi generalmente resistenti come *Pseudomonas aeruginosa* e dotato di naturale resistenza all'azione idrolitica delle beta-lattamasi. Nel 1999, la Food and Drug Administration (FDA) ha approvato l'uso di cefepime nei bambini di età superiore a 2 anni. È indicato per il trattamento della polmonite da moderata a grave, infezioni del tratto urinario (UTI), infezioni della pelle e dei tessuti molli e infezioni complicate intra-addominali. In monoterapia è indicato per il trattamento empirico di episodi febbrili in pazienti neutropenici (1). In letteratura sono presenti pareri contrastanti sull'utilizzo di Cefepime. Paul et al. nel 2006 e Yahav et al. nel 2007 hanno condotto due revisioni sistematiche riguardanti l'uso di cefepime sia in pazienti adulti che bambini rispetto ad altri agenti beta-lattamici o cefalosporine ed esaminando diversi studi clinici randomizzati sono arrivati alla conclusione che il trattamento con cefepime è associato ad un aumento della mortalità (2,3). In seguito ai risultati di queste revisioni, la FDA ha richiesto ulteriori indagini (4). Risultati opposti nel 2009 hanno dimostrato che cefepime è sicuro per l'uso nei pazienti pediatrici (5). Questi risultati contrastanti hanno sostenuto la conduzione di ulteriori indagini. Un'altra revisione sistematica e meta-analisi è stata eseguita da Adderson et al. nel 2010, con l'obiettivo di valutare i vantaggi dell'uso di cefepime rispetto agli antibiotici usati convenzionalmente (6). Adderson et al. dopo aver esaminato sedici studi clinici sono arrivati alla conclusione che la valutazione dell'efficacia e della sicurezza di cefepime è limitata dal numero esiguo di studi e dalla scarsa qualità delle sperimentazioni. Tuttavia, hanno concluso che i pazienti pediatrici trattati con cefepime non presentano un aumentato rischio di esiti avversi. Questa conclusione è limitata ai pazienti di età superiore ai 2 anni. Ad oggi, la FDA raccomanda ai medici l'utilizzo di cefepime con cautela specialmente nella popolazione pediatrica poiché le informazioni sulla sicurezza sono insufficienti per i bambini di età inferiore ai 2 anni. Poiché la resistenza ai farmaci diventa sempre più problematica e c'è la necessità di antibiotici sempre più potenti per curare i pazienti con infezioni gravi, l'uso di cefepime è diventato sempre più frequente in ambito ospedaliero (7). Il sempre maggiore utilizzo e il profilo di sicurezza discutibile richiedono una rivalutazione degli studi presenti in letteratura. Pertanto, l'obiettivo principale di questa revisione è confrontare la mortalità per tutte le cause in seguito all'uso di cefepime e la sua efficacia e la sicurezza rispetto ad altri antibiotici ad uso pediatrico.

MATERIALI E METODI

È stata condotta una ricerca sistematica dei database MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, LILACS e clinicaltrials.gov fino all'8 febbraio 2016. Da un totale di 1.840 titoli e abstract trovati per lo screening iniziale sono stati selezionati 223 articoli per la revisione. Infine sono stati inclusi per l'analisi finale 17 studi randomizzati controllati che hanno confrontato cefepime con altri antibiotici, con placebo o senza trattamento nei bambini di età compresa tra 0 e 19 anni ricoverati in strutture ospedaliere con segni clinici di infezione quali febbre, leucocitosi, frequenza cardiaca o respiratoria elevata, bassa pressione sanguigna, sospetto di infezione (pazienti sottoposti a chemioterapia ad alto rischio per infezione) o infezione accertata (dati di coltura documentati per infezione). Non ci sono state restrizioni sul tipo di infezione (urinaria, polmonare, pelle, tessuti molli, ecc.), sul genere, sull'etnia, sulle comorbilità o sul numero di partecipanti (8). Sono stati inclusi anche pazienti con "febbre di origine sconosciuta" trattati empiricamente prima dell'isolamento di una fonte infettiva. Non sono state imposte restrizioni al genere, all'etnia, alla comorbilità o al numero di partecipanti (8). Le vie di somministrazione considerate sono state l'intramuscolare o l'endovenosa, sono state escluse le forme orali e di altro tipo (ad es. peritoneale). In termini di dosaggio, sono stati inclusi studi che prevedono dosi pediatriche e durata del trattamento standard (50 mg/ kg ogni 12 ore e 2 g ogni 8 ore, la dose massima è di 6 g al giorno; durata in base al decorso specifico della malattia circa 10-14 giorni). I pazienti inclusi nella revisione sono stati 1.285 di cui 624 partecipanti nel braccio cefepime e 661 nel braccio antibiotico comparativo. L'indicazione d'uso di cefepime variava tra gli studi. La ragione più comune per l'uso di cefepime è stata la febbre in pazienti neutropenici (12 studi). Negli studi rimanenti cefepime è stato utilizzato per il trattamento della polmonite, UTI complicata, meningite batterica e/o infezione intra-addominale. I bambini avevano età compresa tra 0-19 anni, ad eccezione dello studio di Shahid, che includeva solo i bambini di età inferiore a 1 anno (9). La tabella 1 mostra le caratteristiche degli studi inclusi.

TABELLA 1. RISULTATI E CARATTERISTICHE DEGLI STUDI INCLUSI

STUDIO	TIPO DI STUDIO	PARTECIPANTI	COMPARATORE	OUTCOMES RILEVANTI	RISULTATI EVIDENZIATI (IC95%)
Mustafa et al (10)	Monocentrico, open label	Bambini 2 mesi-18 anni con neutropenia febbrile	Cefatazidime	Tasso di successo	1.11 (0.56, 2.21)
				Fallimento del trattamento	0.85 (0.37, 1.97)
				Mortalità	Nessuna
Aamir et al (11)	Monocentrico	40 bambini, < 18 anni con neutropenia febbrile	Piperacillina/tazobactam	Tasso di successo	1.33 (0.30, 5.93)
				Fallimento del trattamento	0.80 (0.25, 2.55)
				Mortalità	Nessuna

Cefepime in età pediatrica

Cannavino et al (12)	Multicentrico	Bambini di 3 mesi-18anni con infezioni intraddominali, UTI complicate, polmoniti	Doripenem	Cura	Non disponibile
Shahid (9)	Monocentrico, pilota	30 bambini, <1 anno con polmonite associata a ventilazione, esclusi neonati	Ceftazidime	Tasso di successo (eradicazione)	4.0 (0.88, 18.26)
				Fallimento	1.00 (0.24, 4.18)
				Mortalità	0.61 (0.06, 5.86)
Pereira et al (13)	Monocentrico, open label	57 bambini, 0-21 anni, 130 episodi di neutropenia febbrile correlati a linfoma di stadio III e IV	Ceftriaxone/ amikacina	Tasso di successo	1.06 (0.36, 3.13)
				Successo con modifica	Non disponibile
				Fallimento	1.06 (0.54, 2.10)
				Mortalità	0.97 (0.06, 14.70)
Kebudi et al (14)	Monocentrico	31 bambini con tumori solidi, 40 episodi di neutropenia febbrile	Ceftazidime	Tasso di successo	0.80 (0.29, 2.23)
				Successo senza modifiche	Non disponibile
				Successo con modifica	Non disponibile
				Mortalità	Nessuna
Kutluk et al (15)	Monocentrico, singolo cieco	30 bambini, <16 anni con linfoma e tumori solidi, 49 episodi di neutropenia febbrile	Meropenem	Tasso di successo	0.30 (0.07, 1.32)
				Mortalità	0.96 (0.06, 14.50)
Kebudi et al (16)	Monocentrico	31 bambini, 40 episodi di neutropenia febbrile	Piperacillina/ tazobactam	Successo con modifica	1.11 (0.26, 4.72)
				Successo senza modifica	Non disponibile
				Mortalità	0.96 (0.06, 14.50)
Chuang et al (17)	Monocentrico, open label	58 bambini, 2 mesi-15 anni, con neutropenia febbrile	Ceftazidime	Tasso di successo	0.91 (0.38, 2.17)
				Fallimento	1.04 (0.70, 1.54)
				Mortalità	1.47 (0.2, 8.38)
Corapcioglu et al (18)	Monocentrico	50 bambini di età ≤ 18 anni con neutropenia febbrile	Piperacillina/ tazobactam	Successo senza modifica	0.73 (0.24, 2.21)
				Fallimento (febbre persistente)	Nessuna
				Mortalità	Nessuna
Sano et al (19)	Monocentrico	53 bambini, <22 anni, con neoplasia trattati con chemioterapia, con neutropenia febbrile	Piperacillina/ tazobactam	Tasso di successo	0.88 (0.51, 1.53)
				Fallimento (nuova infezione)	Nessuna
				Mortalità	0.31 (0.01, 7.58)
Sarashina et al (20)	Multicentrico	64 bambini, ≤21 anni con 223 episodi di neutropenia febbrile	Cefozopran	Tasso di successo	0.72 (0.42, 1.24)
				Fallimento (nuova infezione)	Nessuna
				Mortalità	Nessuna
Schaad et al (21)	Multicentrico, open label	300 bambini, 1mese-12 anni con pielonefrite	Ceftazidime	Tasso di successo	2.46 (0.47, 12.92)
				Fallimento	0.70 (0.12, 4.09)
Uygun et al (22)	Monocentrico, open label	69 bambini, ≤19 anni, con 127 episodi di neutropenia febbrile	Piperacillina/ tazobactam	Tasso di successo	1.94 (0.19, 21.91)
				Fallimento	0.52 (0.05, 5.64)
				Mortalità	0.53 (0.05, 5.64)

Oguz et al (23)	Monocentrico, open label	48 bambini con 65 episodi neutropenia febbrile, tumori solidi	Meropenem	Tasso di successo	1.24 (0.45, 3.41)
				Fallimento	0.87 (0.46, 1.65)
				Mortalità	Nessuna
Saez-Llorens et al (24)	Monocentrico	90 bambini di età compresa tra 2 mesi e 15 anni con meningite batterica	Cefotaxime	Tasso di successo	Non disponibile
				Mortalità	0.55 (0.11, 2.83)
Janseen Research & Development, LLC (25)	Multicentrico, doppio cieco	40 bambini, 3 mesi-18 anni con UTI complicata	Doripenem	Tasso di successo	0.50 (0.12, 2.14)

UTI=infezioni tratto urinario

Cefepime è stato confrontato con diversi altri antibiotici, tra cui ceftazidime (9,10, 14, 17, 21), piperacillina/tazobactam (11, 16, 18, 19, 22), doripenem (12, 25), meropenem (15, 23), cefotaxime (24), ceftazopran (20), e ceftriaxone/amikacina (13). In quasi tutti gli studi la via di somministrazione è stata l'endovenosa, ad eccezione di quello di Aamir et al., che ha previsto sia l'endovenosa che l'intramuscolo (11). Il dosaggio, la frequenza e la durata del trattamento sia con cefepime che con l'antibiotico comparatore sono variati durante gli studi. La durata della terapia antibiotica è stata 7-14 giorni per la maggior parte degli studi, in sette invece non è stata specificata (9, 12, 13, 14, 18, 20, 25).

RISULTATI

Tutti gli studi tranne tre (12, 21, 25) hanno fornito dati sulla mortalità o specificatamente dichiarato che non ci sono stati decessi nel corso dello studio. Per quanto riguarda gli eventi avversi, solo 9 dei 17 studi hanno registrato questo risultato, come riportato in tabella 2. Gli eventi avversi segnalati più comunemente sono stati la diarrea e l'eruzione cutanea in sei e cinque studi, rispettivamente. Altri eventi avversi sono stati rash, nausea, vomito, prurito, cefalea, eosinofilia, infezione della mucosa da candida, aumento degli enzimi epatici, insufficienza renale, epistassi, tosse, dolore addominale, colite pseudomembranosa, UTI e ipopotassiemia.

TABELLA 2. NUMERO DI EVENTI AVVERSI TOTALI RIPORTATI DA CEFEPIME E BRACCI DI CONFRONTO

STUDIO	NUMERO TOTALE DI PARTECIPANTI	CEFEPIME, N	COMPARATORE, N
Aamir et al. (11)	40	6	5
Cannavino et al. (12)	88	5	12
Corapcioglu et al. (18)	50	2	0
Chuang et al. (17)	95	1	0
Mustafa et al. (10)	104	33	37
Pereira et al. (13)	57	4	9
Saez-Llorens et al. (26)	90	18	24

Schaad et al. (21)	299	9	9
Uygun et al. (22)	69	13	13
Janssen Research & Development, LLC (25)	41	12	7
Shahid (9)	30	Non segnalati	Non segnalati
Sano et al. (19)	53	Non segnalati	Non segnalati
Sarashina et al. (20)	64	Non segnalati	Non segnalati
Oguz et al. (23)	37	Non segnalati	Non segnalati
Kebudi et al. (14)	44	Non segnalati	Non segnalati
Kebudi et al. (16)	31	Non segnalati	Non segnalati
Kutluk et al. (15)	30	Non segnalati	Non segnalati

DISCUSSIONE

I risultati di questo studio non sono riusciti a dimostrare differenze statisticamente significative tra i trattati con cefepime rispetto a quelli trattati con antibiotici comparatori per il tasso di mortalità o di eventi avversi. Inoltre, non sono state riscontrate differenze significative nel successo e nel fallimento del trattamento nei pazienti trattati con cefepime rispetto ad altri antibiotici utilizzati per indicazioni simili negli studi analizzati. Tuttavia, è importante prendere in considerazione la natura generale degli studi inclusi, è necessario sottolineare i numerosi difetti metodologici e l'eterogeneità esistente negli studi analizzati. Nello specifico, molti degli studi hanno utilizzato il numero di episodi febbrili come denominatore centrale, invece dei partecipanti, per la randomizzazione. Tale scelta ha avuto gravi implicazioni per i risultati perché non è stato possibile definire se i partecipanti dello studio avessero ricevuto sia cefepime sia un altro antibiotico per diversi episodi febbrili. Inoltre, nonostante la maggior parte degli studi abbiano specificato la durata dell'intervallo di trattamento, quasi nessuno degli studi è riuscito a definire chiaramente la durata del follow-up per i risultati. Per quanto riguarda il fallimento del trattamento e l'esito degli eventi avversi sono stati valutati in soli 11 e 9 studi su 17, rispettivamente. Rispetto alla revisione sistematica del 2010 di Adderson et al. (6), c'è la conferma di molti dati. In primo luogo, entrambe le revisioni sembrano trarre le stesse conclusioni generali riguardo all'efficacia e alla sicurezza di cefepime. I metodi di Adderson et al. differiscono leggermente nell'analisi di suddivisione per sottogruppo di malattia (febbre in pazienti neutropenici rispetto ad altri) e si concentrano unicamente sui risultati di mortalità e fallimento del trattamento. La presente revisione ha diverse limitazioni, oltre alla generale scarsa qualità degli studi analizzati, gli autori hanno avuto difficoltà ad estrapolare informazioni precedentemente non analizzate. Anche se il risultato principale è stato riportato in modo coerente nella maggior parte degli studi, non è stato riportato in tre studi che potrebbero influenzare i risultati. L'eterogeneità delle definizioni per i risultati secondari ha influenzato la presente analisi. Il tasso di successo è stato definito come un tasso di successo globale in alcuni studi, come una percentuale senza modifiche in altri. Pertanto, i risultati secondari devono essere valutati con estrema cautela. Anche la valutazione dell'uso di cefepime è problematica in quanto sono state utilizzate diverse dosi e durata del trattamento. Poiché la resistenza alle cefalosporine di terza generazione è aumentata e le infezioni nosocomiali sono diventate molto pericolose per i pazienti ricoverati,

è obbligatorio considerare il ruolo dell'uso di cefepime in ambito ospedaliero anche se non è ben definita la sicurezza nel tempo. Ciò nonostante, questo studio è un aggiornamento importante sull'argomento e fornisce una revisione sistematica completa della letteratura e alcuni preziosi approfondimenti da considerare quando si considera l'uso di cefepime nei pazienti pediatrici. Inoltre, fornisce un incentivo per ulteriori studi riguardanti questo importante problema clinico nel trattamento di eventi infettivi pediatrici gravi.

CONCLUSIONI

A seguito di una rigorosa revisione sistematica, non è possibile proporre cambiamenti o forti raccomandazioni cliniche in contrasto con la pratica corrente nell'uso di cefepime nella popolazione pediatrica. Cefepime può essere usato con cautela nella pratica clinica come indicato, in quanto non sembra esserci alcuna differenza statisticamente significativa per l'antibiotico rispetto ad altri nei tassi di mortalità, successo e fallimento del trattamento. Tuttavia, la scarsa qualità degli studi disponibili per la revisione e le loro limitazioni suggeriscono che le prove attuali potrebbero non necessariamente descrivere la verità. Sono necessarie ulteriori studi prospettici per meglio definire le conseguenze cliniche dell'uso di cefepime nei pazienti pediatrici.

- 17) Chuang YY, Hung IJ, Yang CP, Jaing TH, Lin TY, Huang YC. Cefepime versus ceftazidime as empiric monotherapy for fever and neutropenia in children with cancer. *Pediatr Infect Dis J* (2002) 21(3):203–9;
- 18) Corapcioglu F, Sarper N, Zengin E. Monotherapy with piperacillin/ tazobactam versus cefepime as empirical therapy for febrile neutropenia in pediatric cancer patients: a randomized comparison. *Pediatr Hematol Oncol* (2006) 23(3):177–86;
- 19) Sano H, Kobayashi R, Suzuki D, Kishimoto K, Yasuda K, Kobayashi K. Comparison between piperacillin/tazobactam and cefepime monotherapies as an empirical therapy for febrile neutropenia in children with hematological and malignant disorders: a prospective, randomized study. *Pediatr Blood Cancer* (2015) 62(2):356–8;
- 20) Sarashina T, Kobayashi R, Yoshida M, Toriumi N, Suzuki D, Sano H, et al. A randomized trial of ceftazidime versus cefepime as empirical antibiotic treatment of febrile neutropenia in pediatric cancer patients. *Pediatr Blood Cancer* (2014) 61(11):1992–5;
- 21) Schaad UB, Eskola J, Kafetzis D, Fishbach M, Ashkenazi S, Syriopoulou V, et al. Cefepime vs. ceftazidime treatment of pyelonephritis: a European, randomized, controlled study of 300 pediatric cases. European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID) Pyelonephritis Study Group. *Pediatr Infect Dis J* (1998) 17(7):639–44;
- 22) Uygun V, Karasu GT, Ogunc D, Yesilipek A, Hazar V. Piperacillin/tazobactam versus cefepime for the empirical treatment of pediatric cancer patients with neutropenia and fever: a randomized and open-label study. *Pediatr Blood Cancer* (2009) 53(4):610–4;
- 23) Oguz A, Karadeniz C, Citak EC, Cil V, Eldes N. Experience with cefepime versus meropenem as empiric monotherapy for neutropenia and fever in pediatric patients with solid tumors. *Pediatr Hematol Oncol* (2006) 23(3):245–53;
- 24) Saez-Llorens X, Castano E, Garcia R, Baez C, Perez M, Tejeira F, et al. Prospective randomized comparison of cefepime and cefotaxime for treatment of bacterial meningitis in infants and children. *Antimicrob Agents Chemother* (1995) 39(4):937–40;
- 25) Janssen Research & Development, LLC. A Safety and Tolerability Study of Doripenem Compared with Cefepime in Children Hospitalized with Complicated Urinary Tract Infections. (2010).