

Secondo uno studio clinico pragmatico inglese il trattamento antibiotico topico o sistemico non porta beneficio nei bambini con eczema infetto di grado lieve

Francis NA, Ridd MJ, Thomas-Jones E, et al.

Oral and Topical Antibiotics for Clinically Infected Eczema in Children: A Pragmatic Randomized Controlled Trial in Ambulatory Care

Ann Fam Med 2017;15:124-130

Metodo

Obiettivo (con tipo studio)

Studio clinico pragmatico controllato, randomizzato a tre bracci in doppio cieco, multicentrico, prospettico per valutare se gli antibiotici orali o topici, utilizzati in aggiunta al trattamento standard con corticosteroidi topici, sono più efficaci del placebo nel risolvere l'eczema infetto dei bambini (**Glossario**).

Popolazione

Sono stati arruolati 113 bambini di età compresa tra 3 mesi e 7 anni che consultavano per un eczema clinicamente infetto un presidio di medicina generale o una Clinica dermatologica di accesso diretto del Servizio Sanitario Nazionale del Regno Unito (90 general practices + 4 cliniche dermatologiche). I medici diagnosticavano un eczema infetto secondo la definizione della guida che avevano ricevuto:

- eczema che non risponde al trattamento standard con emollienti e/o ai corticosteroidi topici ad azione da lieve a moderata;
- una riacutizzazione nella gravità o nell'estensione dell'eczema;
- una lesione essudativa o crostosa.

Sono stati esclusi i bambini che avevano usato di recente corticosteroidi topici potenti o molto potenti, antibiotici o che avevano segni di infezione grave o malattie concomitanti significative.

Intervento

L'intervento consisteva in due bracci:

1. 36 bambini hanno assunto antibiotico orale (flucloxacillina) sospensione 5% o eritromicina sospensione 5% per quelli con allergia alla penicillina, 4 volte al giorno per 7 giorni) e placebo topico - (gruppo antibiotico orale, OA);
2. 37 bambini hanno assunto placebo orale e antibiotico topico (acido fusidico al 2%, applicato 3 volte al giorno per 7 giorni) - (gruppo antibiotico topico, TA).

A tutti i partecipanti sono stati anche prescritti corticosteroidi topici: Idrocortisone 1% per il viso e Clobetasone Butirato 0.05% (o equivalente) per altre parti del corpo e un emolliente a loro scelta (esclusi gli emollienti contenenti antimicrobici).

Controllo

40 bambini sono stati arruolati per ricevere placebo orale e topico (gruppo di controllo, GC). I placebo erano di consistenza e aspetto simile ai farmaci.

Outcome/Esiti

Outcome primario: stato dell'eczema a 2 settimane secondo la

scala POEM (Patient Oriented Eczema Measure, scala che misura la severità soggettiva dell'eczema durante la settimana precedente, indagando la presenza di prurito, dolore o dolenzia, disturbi del sonno, iperemia cutanea, sanguinamento, stillicidio o trasudazione della cute, secchezza o ruvidità cutanea, desquamazione, screpolatura cutanea, ispessimento cutaneo e produce un punteggio da 0 a 28).

Esiti secondari:

1. L'area dell'eczema e l'indice di gravità tramite EASI (Eczema Area and Severity Index).
2. La qualità della vita con dermatite tramite IDQoL (Infants Dermatitis Quality of Life instrument) dei bambini dai 3 mesi ai 4 anni.
3. La qualità della vita con dermatite tramite CDLQI (Children's Dermatology Life Quality Index) dei bambini dai 4 ai 8 anni.
4. L'impatto familiare della dermatite tramite DFI (Dermatitis Family Impact).
5. La qualità della vita con dermatite tramite ADQoL (Atopic Dermatitis Quality of Life).

I dati per i vari esiti sono stati ricavati dal diario giornaliero tenuto dai genitori per 4 settimane in cui indicavano la severità dei sintomi (eritema, fissurazione, dolore, prurito, disturbi del sonno, stillicidio o essudato, sanguinamento e febbre), dal questionario compilato dai genitori al terzo mese e dalle visite delle infermiere a 72 ore dal reclutamento, a 2 e 4 settimane, e dalla loro rivalutazione dei dati clinici a 3 mesi. Ad ogni bambino è stata fatto un tampone cutaneo per la ricerca di *Stafilococcus Aureus* a inizio studio e a 2 settimane. E' stata definita la presenza di resistenza antibiotica dello *S. aureus* e degli streptococchi beta emolitici.

Tempo

Bambini arruolati da luglio 2013 a novembre 2014. Il follow-up durava 3 mesi dall'arruolamento.

Risultati principali

Hanno completato lo studio per l'outcome primario 101 bambini: 34 per OA, 31 per TA e 36 per GC. E' stata osservata una riduzione del POEM simile nei tre gruppi a due settimane. Il POEM analizzato per protocol a 4 settimane e a 3 mesi non cambiava. Anche per quanto riguarda gli esiti secondari non si sono registrate differenze: riduzione dell'EASI simile nei tre gruppi a due settimane e 4 settimane; riduzione del IDQoL simile nei tre gruppi a 2, 4 settimane e 3 mesi; riduzione del CDLQI simile nei tre gruppi a 2, 4 settimane e 3 mesi; riduzione del DFI simile nei tre gruppi a 2, 4 settimane e 3 mesi. I punteggi gior-

nali dei sintomi (Total daily symptom scores) sono diminuiti durante la prima settimana e poi rimasti relativamente stabili e non vi erano differenze significative nei punteggi dei sintomi tra i 3 gruppi. Il 70% dei pazienti aveva *S. aureus* nella pelle con eczema a inizio studio. La percentuale è diminuita al 44% e al 36% a 2 settimane e 3 mesi rispettivamente, senza differenze significative tra i gruppi. Il 27% dei batteri isolati a inizio studio era resistente all'acido fusidico e a 2 settimane questo è aumentato al 31% in generale e al 73% nel gruppo dell'antibiotico topico. A 3 mesi, i tassi di resistenza sono ritornati al 15% in generale e al 25% nel gruppo antibiotico topico. Non sono stati riportati eventi avversi gravi.

Conclusioni

Nei bambini da 3 mesi a 7 anni di età con eczema infetto di grado lieve, visti presso gli ambulatori medici o cliniche dermatologiche, non c'è un vantaggio clinico nell'aggiunta alla terapia di base con corticosteroidi topici di antibiotici orali o topici.

Altri studi sull'argomento

Secondo le linee guida (LG) della NICE il trattamento è a step a seconda del grado di gravità dell'eczema e la terapia antibiotica indicata solo nei casi di infezione, per via orale in quelle diffuse, topica in quelle localizzate per un massimo di 2 settimane [1]. Queste LG sono state commentate dalla commissione orticaria e dermatite atopica della SIAP che critica il ruolo secondario da esse dato all'infezione da *Stafilococco aureo* il cui ruolo etiopatogenetico è ritenuto di primaria importanza e di conseguenza la validità della terapia antibiotica associata a quella cortisonica [2]. La Task Force europea sull'eczema del 2015 rileva che l'esperienza sul trattamento è diversa nei vari paesi e indica il trattamento antibiotico quando vi sono segni di impetigine, come lesioni umide, pustole e fessurazioni [3]. Una revisione sistematica individua 26 studi (1229 soggetti) di breve durata e scarsa qualità metodologica e non rileva alcuna differenza significativa nel risultato globale per l'eczema clinicamente infetto quando gli antibiotici orali sono stati confrontati con il placebo [4]. Inoltre non trova alcuna prova che gli interventi antistafilococchi comunemente usati siano clinicamente utili nelle persone con eczema non clinicamente infettato. Gli autori concludono affermando che finché non ci sono buone prove per sostenerlo, dovrebbe essere messo in discussione il loro utilizzo continuato. Un revisione di RCT individua 22 studi a basso rischio di bias [5]. La ricerca divide in tre categorie i trattamenti: quelli che sono utili, quelli non utili, quelli che necessitano ulteriori studi. Gli antibiotici orali fanno parte di quest'ultimo gruppo. Gli antibiotici topici vengono invece classificati tra quelli con poco o alcun beneficio per gli eczemi non infetti.

Che cosa aggiunge questo studio

Questo studio è il primo trial che ha coinvolto ambulatori sia di medicina generale che dermatologici e ha messo in discussione l'efficacia aggiuntiva degli antibiotici orali o topici agli steroidi topici nel trattamento delle esacerbazioni della DA lieve o moderata.

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: RCT formalmente di qualità discreta, Scala di Jadad 4. E' uno studio importante perché riguarda una malattia cronica frequente e spesso trattata impropriamente. Il 10.9% dei bambini non ha concluso lo studio per l'outcome primario, con una certa sproporzione fra i gruppi, i persi al follow-up non vengono descritti. Mancando criteri condivisi per la definizione di eczema infetto, che determina l'inserimento nello studio, è presente il rischio di inaccuratezza della diagnosi di inclusione. I casi arruolati erano soprattutto lievi. Nello studio si fa riferimento ad un POEM score 0-72 mentre in letteratura è citato uno score di 0-28. Le analisi primarie sono state eseguite per Intention-to-treat, le altre per protocol. Il disegno è stato modificato dopo l'inizio dello studio, variando in un secondo momento il numero dei soggetti da arruolare, non raggiungendo la numerosità calcolata inizialmente. Gli autori spiegano che il calcolo della numerosità del campione è stato rivalutato dopo i primi 69 arruolati, passando da una differenza di score clinico POEM di 3 con una DS di 7, che richiedeva 137 partecipanti per gruppo ($\alpha=0.025$, potenza 90%) a una differenza di score clinico POEM di 0.27 con una DS di 5.3, per avere gruppi di 75 pazienti e mantenere la stessa potenza (90%). Gli RCT pragmatici devono essere ad alta numerosità per essere affidabili e l'eczema in Gran Bretagna interessa un bambino su 5. Quindi la considerazione degli autori, secondo i quali i risultati dello studio non sarebbero cambiati, anche se la dimensione del campione fosse stata raggiunta è discutibile. La selezione della popolazione può presentare un bias, in quanto i soggetti afferiscono sia ad ambulatori di cure primarie che cliniche dermatologiche e non sembra che ciò sia considerato nell'analisi finale. Studio autorizzato e finanziato dal servizio nazionale di etica della ricerca, comitato etico del Galles del sud. Registrazione numero: 96705420.

Esiti: chiaramente indicati ed adeguate le scale utilizzate per la loro misura.

Conflitto di interesse: non segnalati.

Trasferibilità

Popolazione studiata: popolazione verosimilmente analoga a quella afferente ad un ambulatorio di pediatria; tuttavia la diagnosi, in assenza di definizione standardizzata di eczema infetto, si è basata sul sospetto clinico dei medici, pertanto potrebbero essere stati inclusi casi non realmente infetti.

Tipo di intervento: intervento riproducibile presso i nostri ambulatori. L'antibiotico orale usato non è però quello normalmente consigliato in Italia per l'eczema infetto.

1. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg57>

2. Maiello N, Longo G, Baviera G, et al. Le Linee Guida NICE commentate e interattive. Rivista di Immunologia ed Allergologia pediatrica 2011; 5:2-27

3. Wollenberg A, Oranje A, Deleuran M, et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2016;30(5):729-47

4. Bath-Hextall FJ, Birnie AJ, Ravenscroft JC, et al. Interventions to reduce *Staphylococcus aureus* in the management of atopic eczema: an updated Cochrane review. Br J Dermatol. 2010;163(1):12-26

5. Nankervis H, Thomas KS, Delamere FM, et al. What is the evidence-base for atopic eczema treatments? A summary of published randomised controlled trials. Br. J. Dermatol. 2017;176(4): 910-927

Glossario

Gli RCT pragmatici

Gli RCT pragmatici sono nati per meglio rispondere alla complessità e alla variabilità del mondo reale, che non viene affrontata dagli RCT classici.

Presentano pro e contro:

Un RCT è tipicamente progettato per massimizzare la validità interna, spesso a costo di una ridotta generalizzabilità. I trial controllati randomizzati pragmatici sono stati ideati per generare prove con una maggiore generalizzabilità, facendo la domanda di ricerca più simile alle domande di: pazienti e famiglie, medici, responsabili politici e amministratori, con il rischio però di una minore validità interna.

PRO:

- confrontano 2 o più interventi sanitari rilevanti nella pratica clinica quotidiana;
- valutano l'effectiveness degli interventi nella real life;
- hanno criteri di elegibilità molto ampi per reclutare pazienti da differenti setting di cura;
- i pazienti vengono trattati secondo la 'usual care';
- vengono misurati outcomes rilevanti per i pazienti;
- hanno in genere un periodo di trattamento e un follow-up sufficientemente protratti per valutare adeguatamente rischi e benefici.

CONTRO:

- la non perfetta aderenza al trattamento può rappresentare un problema per la interpretazione dei risultati (sia quelli di non-inferiorità che quelli di equivalenza);
- la perdita di pazienti arruolati durante il follow-up può annullare il significato dello studio;
- per rilevare piccole differenze nel trattamento di 2 popolazioni tra loro disomogenee occorrono campioni di soggetti arruolati;
- una terapia non in cieco può esporre a bias potenziali, specialmente se gli outcome non sono rilevati mediante misure oggettive.

Comunque i trials pragmatici, con i loro vantaggi ed i loro limiti, rappresentano uno strumento importante per migliorare la gestione clinica e l'assistenza al malato, quando mancano RCT su quell'argomento.

1. Lurie JD1, Morgan TS. Pros and cons of pragmatic clinical trials. *J Comp Eff Res.* 2013;2(1):53-8.
2. Ware JH, Hamel BH. Pragmatic trials: Guides to better patient care? *N Engl J Med* 2011; 364: 1685

Scheda redatta dal gruppo di lettura di Asolo:

Claudia Grossi, Barbara Andreola, Valentina Savio, Silvia Cavinato, Laura Todesco, Patrizia Bonin, Paolo Schievano, Giacomo Toffol, MariaLuisa Zuccolo.

Scheda redatta dal gruppo di lettura di Ravenna:

Luca Casadio, Sara Dal Bo, Alfredo Di Caro, Massimo Farneti, Nadia Foschi, Vanna Graziani, Martina Mainetti, Federico Marchetti, Sara Pusceddu, Giovanna Valmori, Lucia Vignutelli, Elena Zamuner, Annalisa Martini, Marcella De Logu, Carlotta Farneti.