

Ancora troppi macrolidi e antibiotici ad ampio spettro prescritti ai bambini con polmonite acquisita in comunità: risultati di uno studio osservazionale negli USA

Lipset SC, Hall M, Ambroggio L, et al.

Antibiotic choice and clinical outcomes in ambulatory children with community-acquired pneumonia

J Pediatr, 2021, 229: 207-15

Macrolidi, amoxicillina/clavulanato o cefalosporine continuano ad essere le classi di antibiotici maggiormente prescritte per il trattamento ambulatoriale della polmonite acquisita in comunità (PAC), nonostante le linee guida internazionali IDSA e PIDS pubblicate nel 2011 incoraggino l'uso di aminopenicilline. Questo è quanto emerge da uno studio retrospettivo di coorte americano riguardante una ampia popolazione di soggetti di età 1-18 anni. Il 43.2% dei casi di PAC registrati è infatti stato trattato con macrolide. Gli autori sollecitano per i prossimi anni una riduzione nella prescrizione di macrolidi, amoxicillina/clavulanato e cefalosporine.

Still too many macrolides and broad-spectrum antibiotics prescribed to children with community-acquired pneumonia: results of an observational study in the USA

Macrolides, amoxicillin / clavulanate or cephalosporins continue to be the most prescribed classes of antibiotics for the outpatient treatment of community-acquired pneumonia (PAC), despite the international IDSA and PIDS guidelines published in 2011 encourage the use of aminopenicillins. This is what emerges from a retrospective American cohort study involving a large population of subjects aged 1-18 years. 43.2% of registered PAC were in fact treated with macrolide. The authors urge for a reduction in macrolides, amoxicillin / clavulanate and cephalosporins prescriptions for the next few years.

Metodo

Obiettivo (con tipo studio)

Studio retrospettivo di coorte con l'obiettivo primario di descrivere diversi schemi di terapia antibiotica utilizzati per trattare ambulatorialmente bambini con PAC e l'obiettivo secondario di valutare la relazione tra scelta dell'antibiotico ed evoluzione clinica: ricovero in ospedale, polmonite severa, cambio della terapia antibiotica.

Popolazione

Sono stati inclusi bambini di età 1-18 anni con una diagnosi ambulatoriale di PAC (codici ICD-9: 481-483.8 ICD-10: J13, J14, J15, J18) dimessi dal pronto soccorso (PS) o da ambulatori (assistenza primaria, sottospecialità, o cure urgenti) ed una prescrizione di una terapia antibiotica orale entro 1 giorno dalla visita.

Criteria di esclusione:

- bambini non assistiti in modo continuativo da Medicaid nell'anno precedente e i 30 giorni dopo la visita;
- malattie croniche complesse predisponenti lo sviluppo di polmonite definite secondo una precedente classificazione (es, fibrosi cistica, tumori, anemia drepanocitica, dipendenza da tecnologie);
- ricovero nei 30 giorni precedenti la visita indice;
- prescrizione di terapia antibiotica nei 14 giorni precedenti la visita indice.

I dati sono stati ricavati dal database Medicaid su 11 stati USA.

Esposizione

Antibiotico: spettro ristretto (aminopenicilline); ampio spettro (amoxicillina/clavulanato e cefalosporine); macrolide in monoterapia; macrolide + antibiotico a spettro ristretto; macrolide + antibiotico ad ampio spettro.

Outcome/Esiti

L'ospedalizzazione è stata definita come ricovero per qualsiasi motivo da 2 a 7 giorni dopo la visita indice. La polmonite severa è stata definita come trasferimento in terapia intensiva, drenaggio toracico, toracostomia, toracosopia chirurgica video-assistita, toracotomia, o decesso da 2 a 7 giorni dopo la visita indice. Il cambio di antibiotico è stato definito come prescrizione di un nuovo antibiotico da 2 a 7 giorni dopo la visita indice, indipendentemente dalla classe di antibiotico.

Tempo

Lo studio è stato realizzato nel periodo 2010-2016. Il follow-up è stato fino ad un mese dopo la visita indice.

Risultati principali

Sono stati inclusi 252.177 pazienti, età media 4 anni (IQR, 2-7 anni), di cui 57.565 (22.8%) con una storia di asma e 34.104 (13.5%) con codiagnosi di asma alla visita indice. Il 45.1% dei casi si è verificato durante la stagione influenzale. Una radiografia del torace è stata eseguita nel 55.5% dei casi. L'uso dei macrolidi aumentava con l'età ($p < 0.001$). In tutti i gruppi di età, i bambini visitati in setting ambulatoriale ricevevano più frequentemente antibiotici ad ampio spettro e macrolide rispetto a quelli visitati in PS ($p < 0.001$). Durante il periodo di studio si è osserva-

to un aumento della prescrizione di antibiotici a spettro ristretto (da 20.1% nel 2010 al 31.8% nel 2016) e ad una riduzione della prescrizione di antibiotici ad ampio spettro (da 28.8% a 21.2%) e macrolidi in monoterapia (da 45.8% a 40.5%) ($p < 0.001$ per tutti i trend). Il macrolide in monoterapia è stato utilizzato nel 43.2% dei casi, le aminopenicilline nel 26.1%, gli antibiotici ad ampio spettro nel 24.7%, la combinazione di macrolide con aminopenicilline o antibiotici ad ampio spettro nel 4.6%. Il restante 1.4% dei soggetti è stato trattato con altri antibiotici non specificati. 1.488 bambini (0.59%) sono stati ricoverati e 117 (0.05%) hanno sviluppato una polmonite severa.

Rispetto ai bambini trattati con aminopenicilline:

- il rischio di ospedalizzazione è stato più alto in quelli trattati con terapia antibiotica ad ampio spettro (aOR 1.34; IC 95% 1.17, 1.52) e più basso in quelli trattati con macrolide in monoterapia (aOR 0.64; IC 95% 0.55, 0.73) e macrolide+ aminopenicilline (aOR 0.62; IC 95% 0.39, 0.97);

- il rischio di sviluppare una polmonite severa è stato più basso in quelli in monoterapia con macrolide (aOR 0.56; IC 95% 0.33, 0.93).

- l'incidenza di cambio di antibiotico è stata più alta in quelli trattati nel gruppo ad ampio spettro (5.1%, aOR 1.15; IC 95% 1.09, 1.21) e più bassa in quelli nel gruppo macrolide in associazione ad aminopenicilline (0.4%, aOR 0.47; IC 95% 0.39, 0.57) o ampio spettro (2.4%, aOR 0.48; IC 95% 0.41, 0.56).

La differenza di rischio assoluta per tutte le analisi è stata però $< 0.5\%$. Dopo esclusione dei bambini con co-diagnosi di asma, non si è confermata l'associazione con odds ridotti di polmonite grave nei trattati con macrolide in monoterapia (aOR 0.57; IC 95% 0.32, 1.03).

Conclusioni

I macrolidi rappresentano l'antibiotico più utilizzato per trattare ambulatorialmente bambini con PAC. Il ricovero ospedaliero e la polmonite severa sono eventi rari. L'obiettivo per i prossimi anni è la riduzione nella prescrizione di macrolidi e amoxicillina/clavulanato o cefalosporine.

Altri studi sull'argomento

Una revisione Cochrane del 2013 sulla terapia antibiotica nella PAC in età pediatrica (29 studi, 14.188 bambini) ha concluso che nel setting ambulatoriale bambini con polmonite possono essere trattati con amoxicillina orale e che amoxicillina-acido clavulanico e cefpodoxime possono essere una scelta di seconda linea in assenza di differenze in termini di fallimento, guarigione, ospedalizzazione [1]. Le principali linee guida internazionali suggeriscono l'amoxicillina come antibiotico di prima scelta, tuttavia anche studi recenti documentano come sia l'antibiotico meno prescritto nella PAC. In uno studio retrospettivo trasversale del 2019, condotto negli Stati Uniti, in pazienti con PAC valutati sia in PS che in ambulatorio, l'azitromicina è risultato l'antibiotico più prescritto (47% nel 2008–2011 vs. 48% in 2012–2015, $p=0.91$) rispetto all'amoxicillina (20% nel 2008–2011 vs. 28% nel 2012–2015, $p=0.15$), in particolare nei soggetti di età compresa tra i 5 e 18 anni [2]. Un recente studio di coorte retrospettivo italiano del 2021, su un totale di 7.260 episodi di PAC diagnosticate ambulatorialmente dal pediatra di famiglia su 6.409 bambini, ha

mostrato un'analogha tendenza a prescrivere maggiormente antibiotici ad ampio spettro (betalattamici, cefalosporine, fluoroquinolonici, qualunque combinazione di betalattamici+macrolidi) (53.3%) e macrolidi (30%), rispetto all'amoxicillina in monoterapia (16.7%), pur mostrando negli anni presi in considerazione dallo studio un incremento delle prescrizioni di penicilline a spettro ristretto (13.9% nel 2009, 24.5% nel 2018) con concomitante riduzione degli antibiotici ad ampio spettro (dal 56.9% al 48%, $p < 0.001$) [3]. Un lavoro di Ambroggio et al. del 2015 sul trattamento ambulatoriale di 1.999 bambini con PAC a base di macrolide o betalattamici (penicilline, amoxicillina/clavulanato e cefalosporine) in monoterapia non ha evidenziato una differenza statisticamente significativa in termini di ospedalizzazione o cambio di terapia sia per i bambini di età inferiore (aOR 0.90; IC 95% 0.37, 2.22) che per quelli di età superiore (aOR 0.48; IC 95% 0.22, 1.01) ai 6 anni [4]. Un secondo lavoro di Ambroggio et al. pubblicato nel 2016 su una casistica di 717 bambini, ha invece evidenziato come l'associazione macrolide+betalattamico abbia una probabilità inferiore, nei soggetti 6-18 anni, di insuccesso terapeutico rispetto alla sola terapia con betalattamico (aOR 0.51 IC 95% 0.28, 0.95) [6]. Risultati differenti sono emersi da uno studio multicentrico prospettico in tre ospedali pediatrici americani su 1.418 bambini ricoverati per PAC: l'associazione betalattamico+macrolide non ha evidenziato nessun beneficio rispetto alla sola terapia con betalattamico in termini di durata ricovero, trasferimento in terapia intensiva, riospedalizzazione o guarigione [6].

Che cosa aggiunge questo studio

Lo studio conferma come i macrolidi e amoxicillina/clavulanato o cefalosporine rappresentino le classi di antibiotici maggiormente prescritte per il trattamento ambulatoriale della PAC, nonostante le linee guida internazionali IDSA e PIDS pubblicate nel 2011 incoraggino l'uso di aminopenicilline, non essendo dimostrato un vantaggio, in termini di risultati, rispetto agli antibiotici ad ampio spettro.

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: è ben delineato. La popolazione è descritta con criteri di inclusione ed esclusione chiari e presenta un campione numerico piuttosto consistente rispetto a numerosi altri studi pubblicati. La diagnosi è stata definita dal codice di dimissione che potrebbe risentire di imprecisioni, dall'appartenenza al servizio Medicaid (stimata al 39% nel 2017), con differenze sia dal punto di vista sociale che di possibilità di accesso ai servizi e di prescrizione dei farmaci; tuttavia, come sottolineato dagli autori, i risultati sono in linea con altre rilevazioni. Gli stati inclusi nello studio non vengono specificati. I dati sono stati estrapolati da un database amministrativo, che non ha permesso di ricavare variabili cliniche importanti, in particolare la gravità alla visita indice. Sono state eseguite analisi multivariate per controllare il possibile confondimento rappresentato da questa variabile, tuttavia i soli fattori di rischio considerati e la richiesta (non l'esito) di accertamenti rappresentano indicatori poco accurati. Potrebbero esserci anche fattori confondenti legati al tipo di visi-

ta effettuata, suggeriti dal fatto che i bambini trattati con macrolide sono stati valutati più spesso in ambulatorio anziché in PS. Per controllare la relazione tra Esposizione e Outcome (variabile gravità della PAC all'esordio) i modelli sono stati aggiustati per fascia d'età, indicatori di patologia cronica, ospedalizzazione nei 6 mesi precedenti, setting della visita (PS vs ambulatorio), esordio nella stagione influenzale, storia di asma, co-diagnosi di asma al momento della visita, somministrazione EV di antibiotici, uso di altri farmaci. Sono state controllate le richieste di esami di laboratorio, RX e TAC torace. Il modello utilizzato per l'analisi multivariata, considerando il numero di covariabili, potrebbe aver ridotto il potere dello studio di individuare differenze statisticamente significative tra i diversi gruppi di antibiotici. Relativamente all'esposizione non è stato possibile verificare la reale assunzione della terapia antibiotica prescritta. La durata del follow-up fino ad un mese dopo la visita indice ha permesso di valutare la comparsa di eventuali esiti di interesse.

Esiti: rilevanti e ben definiti.

Conflitto di interesse: gli autori dichiarano assenza di conflitto di interesse.

Trasferibilità

Popolazione studiata: il sistema sanitario italiano essendo pubblico non è paragonabile a quello americano che si basa su un sistema assicurativo privato. Per quanto invece riguarda la tipologia dei bambini, con i limiti della mancanza di dati clinici, il gruppo di pazienti studiati ha caratteristiche probabilmente sovrapponibili a quelle della popolazione italiana, considerando anche la maggior incidenza nella stagione influenzale, i gruppi di età, e la co-diagnosi di asma.

Tipo di intervento: anche in Italia gli antibiotici spesso non sono prescritti in accordo con le principali linee guida scientifiche. Un lavoro pubblicato nel 2017 ha evidenziato la variabilità tra regioni e i fattori critici per il miglioramento [7]. È pertanto auspicabile un percorso di formazione continua che preveda il coinvolgimento dei pediatri di libera scelta e dei dirigenti delle aziende sanitarie, associato ad un monitoraggio dell'attività prescrittiva.

doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.3225.

7. Di Martino M, Lallo A, Kirchmayer U, et al. Prevalence of antibiotic prescription in pediatric outpatients in Italy: the role of local health districts and primary care physicians in determining variation. A multi-level design for healthcare decision support. *BMC Public Health*. 2017 Nov 17;17(1):886. doi: 10.1186/s12889-017-4905-4.

Scheda redatta dal gruppo di lettura di Milano:

Riccardo Cazzaniga, Valeria D'Apolito, Valentina Decimi, Gian Piero Del Bono, Lucia Di Maio, Elena Groppali, Laura Gualtieri, Laura Martelli, Maria Luisa Melzi, Maddalena Migliavacca, Aurelio Nova, Francesco Peia, Maria Antonietta Pelagatti, Ambrogina Pirola, Ferdinando Ragazzon, Giulia Ramponi, Patrizia Rogari, Claudio Ronconi, Alessandra Sala, Martina Saruggia, Federica Zanetto.

Sullo stesso argomento abbiamo già pubblicato nelle Pagine elettroniche di Quaderni acp:

Terapia antibiotica nella pediatria delle cure primarie in Italia, un esempio di inequità

1. Lodha R, Kabra SK, Pandey RM. Antibiotics for community-acquired pneumonia in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jun 4;2013(6):CD004874. doi: 10.1002/14651858.

2. Poole NM, Shapiro D.J, Kronman M.P, et al. Ambulatory Antibiotic Prescribing for Children with Pneumonia After Publication of National Guidelines: A Cross-Sectional Retrospective Study. *Infect Dis Ther*. 2020 Mar;9(1):69-76. doi: 10.1007/s40121-019-00276-3.

3. Costenaro P, Cantarutti A, Barbieri E, et al. Antibiotic Prescriptions for Children With Community-acquired Pneumonia: Findings From Italy. *Pediatr Infect Dis J*. 2021 Feb 1;40(2):130-136. doi: 10.1097/INF.0000000000002934.

4. Ambroggio L, Test M, Metlay JP, et al. Comparative Effectiveness of Beta-lactam Versus Macrolide Monotherapy in Children with Pneumonia Diagnosed in the Outpatient Setting. *Pediatr Infect Dis J*. 2015 Aug;34(8):839-42. doi: 10.1097/INF.0000000000000740.

5. Ambroggio L, Test M, Metlay JP, et al. Beta-lactam versus beta-lactam/macrolide therapy in pediatric outpatient pneumonia. *Pediatr Pulmonol*. 2016 May;51(5):541-8. doi: 10.1002/ppul.23312.

6. Williams DJ, Edwards KM, Self WH, et al. Effectiveness of β -Lactam Monotherapy vs Macrolide Combination Therapy for Children Hospitalized With Pneumonia. *JAMA Pediatr*. 2017 Dec 1;171(12):1184-1191.