

Test rapido per patogeni respiratori e prescrizione di antibiotici in Pronto Soccorso nel bambino con patologia respiratoria acuta

Suchitra Rao, Molly M. Lamb, Angela Moss, et al.

Rapid respiratory virus testing and antibiotic prescribing among children with acute respiratory illness presenting to the ED
JAMA Network Open. 2021;4(6):e2111836. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.11836

Rubrica **L'articolodelmese**

a cura di Daniele De Brasi

A fronte di un'elevata prescrizione di antibiotici in Pronto Soccorso (PS) per i bambini con malattia respiratoria acuta, alcuni studi riportano viceversa una riduzione del loro utilizzo nei pazienti ricoverati dopo il test rapido per patogeni respiratori (RRP). Obiettivo dello studio è stato quello di determinare se l'utilizzo degli RRP porti ad un decremento della prescrizione di antibiotici nei bambini con malattia simil-influenzale (ILI) visitati in PS. Sono stati reclutati pazienti 1-18 anni con accesso al PS nel periodo dicembre 2018 – marzo 2019 in uno studio randomizzato caso-controllo. I pazienti sono stati randomizzati in due gruppi, un gruppo di intervento ed uno di controllo (risultato test non noto). È stata quindi condotta un'analisi "intention-to-treat" (ITT) e ITT modificata (in cui il clinico conosceva il risultato). L'outcome principale era la prescrizione di antibiotici, mentre outcomes secondari erano prescrizione di antivirali, permanenza nel PS, ricovero ospedaliero, e controlli clinici ricorrenti. Di 931 visite al PS, un totale di 795 test RRP sono risultati positivi (85%). Nel gruppo di intervento ITT, i bambini hanno ricevuto più frequentemente antibiotici, senza differenze in prescrizione di antivirali, visite mediche successive, e ospedalizzazione. Viceversa, nel gruppo ITT modificato, i bambini con esito del test noto hanno ricevuto più antivirali e sono stati più ospedalizzati, mentre non è risultata una differenza significativa nella prescrizione di antibiotici. In conclusione, lo studio dimostra che l'utilizzo di test RRP nel PS in bambini con sintomatologia ILI non ha ridotto la prescrizione di antibiotici, e che in generale esiste un ruolo limitato nell'utilizzo del test RRP in questo setting.

Rapid respiratory pathogen testing and antibiotic prescribing in ED in children with acute respiratory illness

There is high usage of antibiotics in the emergency department (ED) for children with acute respiratory illnesses. Studies have reported decreased antibiotic use among inpatients with rapid respiratory pathogen (RRP) testing. The present study aims to determine whether ED RRP testing leads to decreased antibiotic use and health care use among children with influenza-like illness (ILI) in an ED. A randomized clinical trial among children aged 1 to 18 years presenting to an ED with ILI from December 2018 to November 2019 was conducted. Patients were randomized in an intervention group or a control group (results not given, routine clinical care). Intention-to-treat analyses and modified intention-to-treat (clinician knows results) analyses were conducted. Primary outcome was antibiotic prescribing whereas influenza antiviral prescribing, ED length of stay, hospital admission, and recurrent health care

visits were the secondary outcomes. Among 931 ED visits, a total of 795 RRP test results (85%) were positive. In the intention-to-treat intervention group, children were more likely to receive antibiotics, with no significant differences in antiviral prescribing, medical visits, and hospitalization. In inverse propensity-weighted modified intention-to-treat analyses, children with test results known were more likely to receive antivirals and be hospitalized; there was no significant difference in antibiotic prescribing. The use of RRP testing in the ED for ILI did not decrease antibiotic prescribing in this randomized clinical trial. There is a limited role for RRP pathogen testing in children in this setting.

Background

Le infezioni respiratorie acute simil-influenzali (ILI) rappresentano una delle più comuni cause di accesso al Pronto Soccorso (PS) e di visita pediatrica urgente. Si stima che nel PS pediatrico 55-57% dei bambini ricevano una prescrizione di antibiotici, indipendentemente dal tipo di infezione, la maggior parte delle quali è virale. La prescrizione inappropriata di antibiotici può portare ad eventi avversi, aumento dei costi sanitari, resistenze agli antibiotici. L'identificazione del patogeno respiratorio costituisce un'opportunità per la corretta gestione del bambino con ILI, con potenziale riduzione dell'utilizzo di antibiotici, di utilizzo di risorse e costi sanitari. Le nuove piattaforme molecolari costituiscono un valido strumento per una rapida identificazione dei patogeni con alta sensibilità e specificità. Sebbene alcuni studi abbiano dimostrato che queste nuove tecnologie hanno portato ad una netta riduzione della prescrizione di antibiotici e dei tempi di ospedalizzazione, ci sono solo limitate evidenze che l'utilizzo di tali strumenti in PS pediatrico comporti gli stessi benefici.

Scopi

L'outcome primario di questo studio era di determinare se la conoscenza del patogeno responsabile di ILI potesse orientare la decisione del clinico riguardo la prescrizione di antibiotici e la gestione dei controlli clinici in un setting di PS pediatrico. Outcomes secondari includevano la prescrizione di farmaci antivirali antinfluenzali e la sua appropriatezza, la permanenza in PS, il ricovero ospedaliero, il numero di visite ricorrenti in PS, il numero di visite pediatriche entro 10 giorni dalla visita in PS, la decisione del clinico in PS (prescrizione di test e trattamenti),

l'accettazione del test da parte dei pazienti/famiglie. L'ipotesi era una riduzione della prescrizione antibiotica nel gruppo di pediatri che fossero a conoscenza dell'esito del test rapido per patogeni respiratori (RRP).

Metodi

È stato approntato uno studio clinico randomizzato utilizzando un campione di pazienti 1 mese - 18 anni che si presentava in PS del Children's Hospital Colorado con sintomi di ILI da dicembre 2018 a novembre 2019. ILI era stata definita come una sindrome influenzale con TC >37.8°C, e almeno uno dei seguenti sintomi: tosse, faringodinia, congestione o scolo nasale, in bambini 12 mesi-18 anni; per i più piccoli (<12 mesi) era sufficiente una TC >37.8°C o uno dei suddetti sintomi. Tutti i bambini arruolati effettuavano un tampone nasofaringeo ed i risultati erano ottenuti in circa 45'; i patogeni esaminati erano: adenovirus; coronavirus HKU1, NL63, 229E, OC43; human metapneumovirus; rhinovirus/enterovirus; virus respiratorio sinciziale; virus influenza A, A/H1-2009, A/H3, and B; virus parainfluenza 1, 2, 3, 4; bordetella pertussis e parapertussis; chlamydia pneumoniae e mycoplasma pneumoniae. I risultati del test venivano forniti al clinico e alle famiglie del bambino nel gruppo di intervento, ma non nel gruppo di controllo. Il team coinvolto nello studio raccoglieva le caratteristiche sociodemografiche dei pazienti e i sintomi di presentazione dei bambini attraverso un report e il record medico, e provvedevano a raccogliere l'esame fisico, le diagnosi e l'outcome clinico attraverso l'analisi del record medico. I bambini venivano quindi randomizzati 1:1 nel gruppo di intervento (in cui il clinico conosceva l'esito del test) e in quello di controllo (risultato del test non fornito al clinico). L'analisi delle caratteristiche sociodemografiche e cliniche dei 2 gruppi è stata eseguita mediante il Pearson χ^2 test e test non parametrici (Wilcoxon rank-sum test). Le analisi dei gruppi intention-to-treat (ITT) e ITT modificato (in cui il clinico conosce il risultato) sono state condotte utilizzando il sistema multivariabile di regressione di Poisson.

Risultati

Di 931 bambini visitati in PS (gruppo di intervento 452 bambini e gruppo di controllo 456 bambini, dopo l'esclusione di quelli che non soddisfacevano i criteri di inclusione), un totale di 795 test RRP sono stati eseguiti e risultati positivi nel 85% dei casi (Figura 1). L'età mediana dei bambini era di 2.1 anni, 509 (56%) erano maschi. Nel gruppo di intervento ITT, i bambini avevano maggiori probabilità di ricevere antibiotici, senza differenze significative nella prescrizione antivirale, nelle visite mediche e nel ricovero in ospedale. Nell'analisi ITT modificata ponderata, i bambini con risultati dei test noti avevano maggiori probabilità di ricevere antivirali e di essere ricoverati in ospedale; non vi è stata alcuna differenza significativa nella prescrizione di antibiotici (Tabella). Le decisioni cliniche sono state modificate nel 17% dei casi (72 su 435) basandosi sui risultati dei test RRP. Quando sono stati osservati cambiamenti nel processo decisionale clinico, era più comunemente prescritto l'antivirale (prescrizione oseltamivir, n = 11; non prescrizione oseltamivir, n = 15) (Figura 2).

Discussione

Figura 1. Patogeni identificati nei bambini arruolati nello studio mediante test RRP

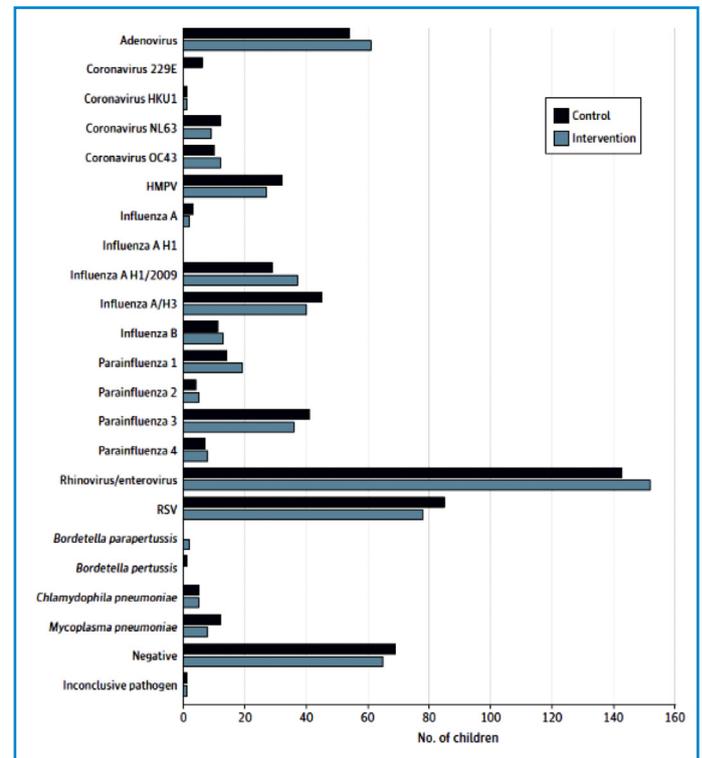
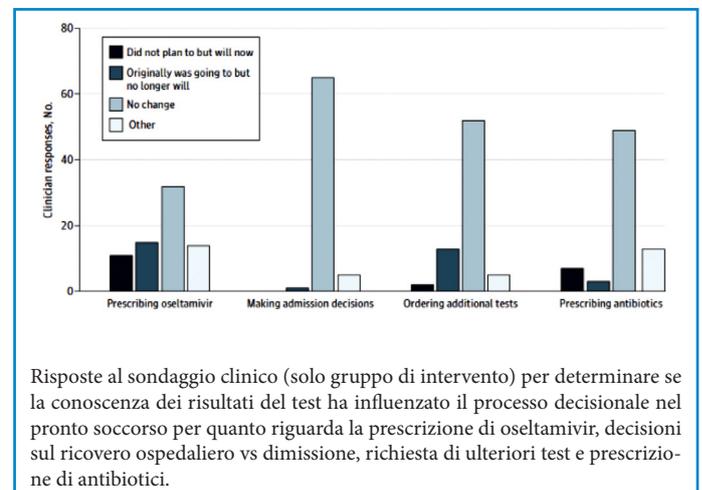


Figura 2. Processo decisionale clinico nel pronto soccorso in base ai risultati di test rapidi per agenti patogeni respiratori



Risposte al sondaggio clinico (solo gruppo di intervento) per determinare se la conoscenza dei risultati del test ha influenzato il processo decisionale nel pronto soccorso per quanto riguarda la prescrizione di oseltamivir, decisioni sul ricovero ospedaliero vs dimissione, richiesta di ulteriori test e prescrizione di antibiotici.

Lo studio (il più grande RCT sull'argomento) valuta l'utilità clinica del test rapido RRS in un ambiente pediatrico di emergenza. Alcuni risultati di metanalisi avevano evidenziato la necessità di un grande studio clinico randomizzato per valutare la diagnostica molecolare rapida in un ambito di terapia intensiva pediatrica, utilizzando la prescrizione di antibiotici come endpoint primario, dati i limitati risultati esistenti e il piccolo numero di partecipanti agli studi precedenti. È stato rilevato che i bambini nel gruppo di intervento i cui medici erano a conoscenza dei risultati del test RRP avevano maggiori probabilità di ricevere antibiotici, senza differenze significative nella prescrizione di antivirale, di durata della degenza, di successive visite in P.S. e di tassi di ospedalizzazione.

Tabella. Risultati clinici dei partecipanti allo studio

Outcome of Interest	Intention to treat					Modified intention to treat				
	No. (%)			RR (95% CI)	Adjusted RR (95% CI)	No. (%)			RR (95% CI)	Adjusted RR (95% CI)
	Total (N = 908)	Intervention (n = 452)	Control (n = 456)			Total (N = 907) ^a	Clinician knows results (n = 340)	Clinician does not know results (n = 567)		
Primary outcome										
Antibiotics prescribed/received	203 (22)	115 (25)	88 (19)	1.3 (1.0-1.7)	1.1 (0.9-1.3) ^b	203 (22)	90 (26)	113 (20)	1.3 (1.0-1.7)	1.1 (0.9-1.4) ^c
Secondary outcome										
Antivirals prescribed/received	56 (6)	31 (7)	25 (5)	1.3 (0.8-2.1)	2.5 (1.5-4.2)	56 (6)	34 (10)	22 (4)	2.6 (1.5-4.3)	2.6 (1.6-4.5)
Antivirals prescribed/received and influenza test result positive	48 (5)	25 (6)	23 (5)	1.1 (0.6-1.9)	2.5 (1.4-4.3)	48 (5)	29 (9)	19 (3)	2.5 (1.5-4.5)	2.6 (1.5-4.6)
ED length of stay, median (IQR), h	3.1 (3.0-3.2)	3.1 (2.9-3.3)	2.8 (2.0-4.5)	1.0 (0.9-1.1) ^d	1.6 (1.5-1.7) ^d	3.1 (3.0-3.2)	4.1 (3.9-4.4)	2.6 (2.5-2.7)	1.6 (1.5-1.7) ^d	1.6 (1.5-1.7) ^d
Admitted to hospital from ED	146 (16)	77 (17)	69 (15)	1.1 (0.8-1.5)	2.0 (1.5-2.7)	146 (16)	83 (24)	63 (11)	2.2 (1.6-2.9)	1.8 (1.4-2.5)
Additional hospitalization within 10 d (medical record review)	27 (3)	15 (3)	12 (3)	1.3 (0.6-2.7)	2.0 (1.0-4.2)	27 (3)	15 (4)	12 (2)	2.1 (1.0-4.4)	1.9 (0.9-4.0)
Additional ED visits within 10 d ^e	58 (6)	29 (6)	29 (6)	1.0 (0.6-1.7)	0.9 (0.6-1.6)	58 (6)	20 (6)	38 (7)	0.9 (0.5-1.5)	0.9 (0.5-1.6)
Additional medical visits ^f	161 (26)	85 (27)	76 (25)	1.1 (0.8-1.4)	1.1 (0.9-1.5)	161 (26)	65 (28)	96 (25)	1.1 (0.9-1.5)	1.1 (0.9-1.5)

Abbreviations: ED, emergency department; RR, risk ratio.

^a Because clinician survey data were incomplete for 1 participant, that participant was excluded from modified intention-to-treat analyses.

^b $P = .31$, inverse propensity weighted.

^c $P = .51$, inverse propensity weighted.

^d Geometric ratio.

^e Medical record review.

^f Parental report (n = 620).

zione, mediante analisi ITT. Nell'analisi ITT modificata (risultati dei test RRP noti vs non noti ai medici), i bambini cui i medici conoscevano i risultati del test RRP avevano maggiori probabilità di ricevere antivirali, essere ricoverati in ospedale e avere una maggiore durata del ricovero. La prescrizione di antibiotici risultava più comune nell'analisi ITT modificata, ma non in maniera significativa. Il motivo dell'aumento dell'uso di antibiotici tra i medici che conoscevano i risultati del test RRP non è noto. Sebbene gli Autori abbiano effettivamente randomizzato i bambini tra i gruppi di intervento e di controllo, di fatto nel gruppo di intervento è stato rilevato un aumento delle diagnosi che giustificavano l'uso di antibiotici. La prescrizione di antibiotici era più alta anche nei bambini che sono risultati negativi per un agente patogeno respiratorio o positivi per un agente patogeno batterico. In queste situazioni, i test RRP possono inavvertitamente aumentare la prescrizione di antibiotici anche quando non clinicamente indicato. Risultati simili sono stati osservati anche in altri studi con un livello significativamente più elevato di terapia antibiotica nel gruppo di intervento (41.6%) rispetto al gruppo di controllo (27.4%) [1]. In tali studi, verosimilmente le decisioni di prescrizione di antibiotici sono state prese immediatamente dopo la valutazione clinica, prima che i risultati del test fossero disponibili. Altri studi hanno dimostrato che la conoscenza dei test respiratori non ha portato ad un cambiamento significativo nella prescrizione di antibiotici o altro [2,3]. Nello studio, sono stati intervistati medici e genitori per comprendere meglio l'effetto dei risultati dei test RRP sulla prescrizione di antimicrobici, sulla prescrizione del test e sulle disposizioni in merito all'esito, nonché sull'accettazione familiare dei test. È stata riscontrata una buona accettazione del test RRP tra le famiglie, specialmente se i risultati dei test erano disponibili in 20 minuti. È stato inoltre rilevato che il cambiamento più comune nel processo decisionale clinico era la prescrizione di un antivirale se era stata rilevata l'influenza o sospendere gli antivirali se i risultati dei test erano negativi per l'influenza. Nello studio sono stati riscontrati tassi relativamente bassi di influenza, e di conseguenza l'effetto di una

diagnosi di influenza sulla prescrizione di antibiotici è stata difficile da valutare. Tuttavia, i risultati dello studio e altri risultati della letteratura suggeriscono una maggiore validità dell'utilizzo del test rapido molecolare per influenza piuttosto che del panel per agenti patogeni respiratori, in un ambito di PS. Nonostante l'aumento di prescrizioni di antibiotici nel gruppo di intervento, solo pochi medici hanno dichiarato che i risultati del test RRP hanno influenzato la loro decisione di prescrivere antibiotici: di conseguenza, i dati dello studio non fanno comprendere completamente il razionale di questa osservazione.

Limiti dello studio

I limiti principali dello studio sono i seguenti: lo studio è stato condotto in un unico Centro accademico, quindi la possibilità di generalizzare i risultati utilizzandoli anche per altri Centri non è determinabile; il campione di pazienti non era certamente omogeneo riguardo la gravità del quadro clinico, e i risultati potrebbero risentire di questo, nonostante ci sia stato un aggiustamento per gravità clinica; più di un terzo dei bambini sono stati dimessi prima che i medici sapessero il risultato del test RRP: si trattava probabilmente di bambini con minore gravità clinica, dimessi rapidamente dal PS, per cui è stata condotta una analisi ITT modificata, confrontando i bambini i cui medici conoscevano i risultati del test con quelli che non li conoscevano, anche se l'influenza di altri fattori nella determinazione del risultato non può essere esclusa.

Conclusioni

I risultati dello studio mostrano che il test RRP per i bambini con malattia respiratoria acuta in un ambiente di PS non ha portato ad una diminuzione della prescrizione di antibiotici. Il maggior effetto sul processo decisionale clinico dei medici è stato un uso dell'antivirale appropriato per i bambini sulla base del risultato test dell'influenza, a sostegno del potenziale beneficio dei test molecolari rapidi per l'influenza in questo contesto.

Commento

Lo studio valuta l'utilità clinica del test rapido RRS in un ambiente pediatrico di emergenza, principalmente al fine di valutare la possibilità di riduzione della prescrizione di antibiotici utilizzando il suddetto test. I risultati degli autori rivelano che l'utilizzo del test RRP in PS pediatrico non determina una diminuzione della prescrizione di antibiotici, outcome primario dello studio. Gli autori evidenziano peraltro una maggiore appropriatezza nella prescrizione dell'antivirale allorché si utilizzi il pannello RRS, a seconda che il test abbia rilevato o meno la presenza del virus influenzale. Suggestiscono quindi di considerare l'utilizzo del singolo test molecolare rapido per il virus influenzale, piuttosto che dell'intero pannello per patogeni respiratori.

In conclusione, sembra chiaro che utilizzare test RRS per tutti i bambini con ILI che giungono in PS è uno spreco di risorse e tempo, che non modifica il comportamento del pediatra dell'emergenza. Forse anche il test per il virus influenzale non sembra particolarmente utile, almeno nella realtà nostra locale, in quanto la prescrizione di antivirali in età pediatrica in PS è limitata solo ad alcuni casi specifici e non è raccomandata di routine [4]. Personalmente, continuo a credere che l'esame clinico risulti ancora oggi la strada maestra anche nei casi di ILI, che indirizzi la richiesta di un test di laboratorio ed eventualmente la prescrizione di una terapia.

1. Doan Q, Enarson P, Kisson N, Klassen TP, Johnson DW. Rapid viral diagnosis for acute febrile respiratory illness in children in the emergency department. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(9):CD006452. doi:10.1002/14651858.CD006452.pub4
2. Doan QH, Kisson N, Dobson S, et al. A randomized, controlled trial of the impact of early and rapid diagnosis of viral infections in children brought to an emergency department with febrile respiratory tract illnesses. *J Pediatr.* 2009;154(1):91-95. doi:10.1016/j.jpeds.2008.07.043
3. Messacar K, Hurst AL, Child J, et al. Clinical impact and provider acceptability of real-time antimicrobial stewardship decision support for rapid diagnostics in children with positive blood culture results. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2017;6(3):267-274.
4. Tagarro A, Cruz-Cañete M, Otheo E, et al.; en nombre del Grupo de trabajo de Infecciones Respiratorias de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP); Miembros del Grupo de Trabajo de Infecciones Respiratorias de la SEIP que han participado en la revisión del manuscrito. Oseltamivir para el tratamiento de la gripe en niños y adolescentes [Oseltamivir for the treatment of influenza in children and adolescents]. *An Pediatr (Engl Ed).* 2019 May;90(5):317.e1-317.e8. Spanish. doi: 10.1016/j.anpedi.2019.01.009. Epub 2019 Feb 21. PMID: 30797703.