

Il placebo è efficace come l'amoxicillina nella cura della bronchite acuta: i risultati di un RCT in doppio cieco

Little P, Francis NA, Stuart B, et al.

Antibiotics for lower respiratory tract infection in children presenting in primary care in England (ARTIC PC): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial

The Lancet. 2021;398(10309):1417-26

L'efficacia della terapia antibiotica con amoxicillina sulla durata dei sintomi nelle infezioni non complicate delle basse vie respiratorie (con esclusione della polmonite) in età pediatrica è stata confrontata con placebo in questo studio svolto a livello delle cure primarie in UK. I criteri di inclusione corrispondevano a quelli comunemente utilizzati per la diagnosi di bronchite acuta sia nella pratica clinica che in precedenti revisioni Cochrane. 432 bambini sono stati randomizzati al gruppo antibiotico (n=221) o placebo (n=211). I genitori hanno compilato un diario dei sintomi e delle attività quotidiane per almeno una settimana e sino alla persistenza dei sintomi nelle 4 settimane successive alla randomizzazione. La durata media dei sintomi non è risultata significativamente diversa nei 2 gruppi (5 giorni nel gruppo antibiotico vs 6 giorni nel gruppo placebo), e neppure nei soggetti appartenenti a specifici sottogruppi con particolare gravità dei sintomi nei quali l'antibiotico viene comunemente prescritto. Pur con i limiti legati alla valutazione soggettiva degli esiti, lo studio permette di concludere che, in assenza di sospetto clinico di polmonite, nella maggior parte dei bambini con infezioni delle basse vie respiratorie i medici dovrebbero fornire spiegazioni sul decorso della malattia e non prescrivere antibiotici.

Placebo is as effective as amoxicillin in the treatment of acute bronchitis: results of a double-blind RCT

In this study conducted at the primary care level in UK, the efficacy of amoxicillin antibiotic therapy on the duration of symptoms in uncomplicated lower respiratory tract infections (excluding pneumonia) in children was compared with placebo. Inclusion criteria matched those commonly used for the diagnosis of acute bronchitis both in clinical practice and in previous Cochrane reviews. 432 children were randomized to the antibiotic (n=221) or placebo (n=211) group. Parents completed a diary of symptoms and daily activities for at least 1 week and until persistence of symptoms in the 4 weeks following randomization. The average duration of symptoms was not significantly different in the 2 groups (5 days in the antibiotic group vs. 6 days in the placebo group), nor in subjects belonging to specific subgroups with symptom severity in which antibiotic is commonly prescribed. Despite the limitations related to the subjective evaluation of the outcomes, the study allows us to conclude that, in the absence of clinical suspicion of pneumonia, in most children with lower respiratory tract infections, doctors should provide explanations on the course of the disease and not prescribe antibiotics.

Metodo

Obiettivo (con tipo studio)

Valutare con un RCT in doppio cieco se l'amoxicillina è più efficace del placebo nel ridurre la durata dei sintomi più impegnativi nelle infezioni non complicate delle basse vie respiratorie con l'esclusione della polmonite (LRTI) diagnosticate in un contesto di cure primarie inglesi.

Popolazione

Criteri di inclusione:

Bambini di età tra 6 mesi e 12 anni valutati in un contesto di cure primarie inglesi con:

- LRTI non complicate giudicate essere di origine infettiva (con esclusione della polmonite)
- sintomi presenti da meno di 21 giorni;
- sintomo prevalente la tosse acuta;
- altri segni/sintomi indicativi di un coinvolgimento delle basse vie aeree (respiro corto, espettorato o dolore) secondo la definizione di bronchite acuta utilizzata nelle Cochrane review.

Criteri di esclusione:

- diagnosi di croup o di altra infezione di natura virale (sulla base della valutazione clinica);
- asma o tosse correlabile ad allergia;
- assunzione di antibiotico nell'ultimo mese;
- sospetto di polmonite;
- condizioni generali non buone da richiedere l'ospedalizzazione;
- tosse di natura non infettiva (es. causata da reflusso);
- utilizzo immunosoppressori o paziente immunocompromesso.

Intervento

216 bambini allocati a ricevere amoxicillina 50 mg/ kg/die in 3 volte al giorno per 7 giorni.

Controllo

222 bambini allocati a ricevere placebo in 3 somministrazioni per 7 giorni.

Outcome/Esiti

Outcome primario: durata dei sintomi (tosse, catarro, respiro corto, fischio, ostruzione o secrezione nasale, sonno disturbato, malessere generale, febbre, interferenza con le normali attività)

classificati come un problema moderatamente importante o importante (misurati secondo un punteggio da 0 a 6 attraverso un diario giornaliero validato) fino alla scomparsa dei sintomi per un massimo di 28 giorni.

Outcome secondario:

- severità degli stessi sintomi valutati dopo 2-4 giorni dalla prima visita;
- durata complessiva dei sintomi definita come il tempo intercorso tra la comparsa dei sintomi e la riduzione della loro severità a un punteggio di 2 o meno;
- necessità di rivalutazione medica per nuovi sintomi o peggioramento di quelli già presenti o insorgenza di complicazioni;
- effetti collaterali inclusi diarrea, rash cutanei o nausea;
- uso di servizi sanitari;
- aderenza alla terapia (numero di dosi assunte).

Tempo

L'arruolamento è avvenuto tra il 9 novembre 2016 e il 17 marzo 2020.

Risultati principali

1.460 partecipanti sono risultati eleggibili (56 medici generici) e 438 sono stati arruolati e randomizzati. Tra i 1022 esclusi 144 non hanno accettato di partecipare, 178 non sono stati reclutati per mancanza di tempo o di personale coinvolto nella ricerca, 718 sono stati esclusi in base ai criteri di inclusione/esclusione, 82 per altre ragioni. Tra i bambini arruolati: 26/216 non hanno assunto il placebo e 21/222 non hanno assunto l'antibiotico. I persi al follow-up sono stati il 25% nel gruppo placebo e 27% nel gruppo antibiotico. La durata media dei sintomi giudicati moderatamente importanti o importanti è risultata simile nei due gruppi (5 giorni nel gruppo antibiotico vs 6 giorni nel gruppo controllo HR 1.13, IC 95% 0.90, 1.42). Non sono state riscontrate differenze nell'outcome primario in cinque sottogruppi clinici (pazienti con segni obiettivi al torace, febbre, tachipnea, valutazione di malessere da parte del medico, espettorato o rumori toracici). La risoluzione dei sintomi era equivalente nei due gruppi (7 giorni nel gruppo antibiotico vs 8 giorni nel gruppo controllo, HR 1.09, IC 95% 0.86, 1.38) così come tutti gli outcome secondari considerati.

Conclusioni

Gli autori dello studio concludono che probabilmente l'amoxicillina non è efficace nei pazienti pediatrici con infezioni respiratorie non complicate, neppure nei soggetti appartenenti a specifici sottogruppi con particolare gravità dei sintomi nei quali l'antibiotico viene comunemente prescritto. A meno che non si sospetti una polmonite, i medici dovrebbero astenersi dal prescrivere antibiotici alla maggior parte dei pazienti pediatrici che si presentano con infezione respiratoria delle basse vie.

Altri studi sull'argomento

Una revisione sistematica della letteratura ha ricercato gli studi di popolazione sulla tosse nelle cure primarie pediatriche; sono

stati selezionati 14 studi sulla prevalenza, 5 sull'eziologia e 1 sulla prognosi. Le stime della prevalenza variavano tra il 4.7% e il 23.3% degli accessi ambulatoriali. La tosse acuta è principalmente causata da infezioni del tratto respiratorio superiore (62.4%) e bronchite (33.3%); la tosse subacuta o cronica da infezioni ricorrenti del tratto respiratorio (27.7%), asma (fino al 50,4% di tosse che persiste per più di 3 settimane) e pertosse (37.2%). Malattie potenzialmente gravi come il croup, la polmonite o la tubercolosi sono rare. Nei bambini con tosse subacuta e cronica la durata totale della tosse variava da 24 a 192 giorni. Circa il 62.3% dei bambini che soffrono di tosse protratta tossisce anche dopo due mesi dall'inizio dei sintomi [1]. Una revisione Cochrane sui benefici degli antibiotici nella bronchite acuta (Box) ha raccolto 17 trial (n 5.099); i risultati indicano nessuna differenza nel miglioramento della patologia tra il gruppo antibiotici vs gruppo di controllo (11 studi, n 3.841, RR 1.07, IC 95% 0.99, 1.15) [2]; tuttavia la revisione seleziona 1 solo studio con popolazione pediatrica [3]. Uno studio randomizzato controllato ha arruolato 807 pazienti (di cui 136 bambini di età > 3 anni) con infezione acuta delle vie respiratorie inferiori persistente da ≤21 giorni e caratterizzata da tosse e almeno 1 dei seguenti sintomi: escreato, dolore toracico, dispnea, respiro sibilante. I pazienti sono stati randomizzati in 6 gruppi (prescrizione antibiotica immediata, prescrizione antibiotica ritardata e nessuna prescrizione; ognuno di questi tre gruppi era ulteriormente suddiviso in un gruppo a cui erano consegnate informazioni scritte o nessun foglio informativo). L'opuscolo informativo non ha avuto alcun effetto sui risultati. Non c'è stato alcun effetto statisticamente significativo sulla durata della tosse nelle strategie di prescrizione degli antibiotici rispetto alla mancata offerta dell'antibiotico [3]. Un follow-up a un anno ha evidenziato una maggiore frequenza di consultazioni mediche nel gruppo a cui era stato prescritto un antibiotico per la tosse vs gruppo con strategia di prescrizione ritardata (IRR 2.55, IC 95% 1.62, 4.01) [4].

Che cosa aggiunge questo studio

Conferma che la maggior parte dei bambini con infezioni delle basse vie respiratorie, ad esclusione della polmonite, non trae importante beneficio dal trattamento antibiotico con amoxicillina.

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: studio randomizzato in doppio cieco. La randomizzazione, eseguita da un PC, può essere considerata valida. Il farmaco e il placebo erano indistinguibili per aspetto e packaging, ogni confezione era contrassegnata da un numero identificativo. La percentuale di persi al follow-up è stata alta (25-27%) ma bilanciata tra i due gruppi; tuttavia è da considerare il possibile attrition bias, ossia la distorsione legata alla perdita dei pazienti. Non viene descritto il motivo per cui i pazienti sono stati persi al follow-up e l'analisi è stata fatta sia per intenzione a trattare che per protocollo ed è stata eseguita un'analisi di sensibilità attraverso il metodo CACE (Compliers average causal effect). La numerosità del campione, tuttavia, non è sufficiente per valutare in modo corretto il rischio di complicazioni.

Esiti: l'esito primario è clinicamente rilevante e chiaramente de-

finito, tuttavia si basa sulla valutazione dei genitori.

Conflitto di interessi: 2 su 32 autori dichiarano un conflitto di interesse.

Trasferibilità

Popolazione studiata: simile a quella italiana che accede agli ambulatori delle cure primarie. Gli esiti sono riproducibili anche nella nostra realtà.

Tipo di intervento: realizzabile anche nelle cure primarie italiane.

1. Bergmann M, Haasenritter J, Beidatsch D, et al. Coughing children in family practice and primary care: a systematic review of prevalence, aetiology and prognosis. *BMC Pediatr.* 2021;21 (1):260
2. Smith SM, Fahey T, Smucny J, Becker LA. Antibiotics for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Jun 19;6(6):CD000245
3. Little P, Rumsby K, Kelly J, et al. Information leaflet and antibiotic prescribing strategies for acute lower respiratory tract infection: a ran-

domized controlled trial. *JAMA.* 2005;293(24):3029-35.

4. Moore M, Little P, Rumsby K, Kelly J, Watson L, Warner G, Fahey T, Williamson I. Effect of antibiotic prescribing strategies and an information leaflet on longer-term reconsultation for acute lower respiratory tract infection. *Br J Gen Pract.* 2009 Oct; 59(567):728-34.

5. National Institute for Health and Care Excellence. Cough (Acute): Antimicrobial Prescribing. 2019. www.nice.org.uk/guidance/ng120

6. Camarda LE, Goodman DM. Bronchitis. In Kliegman R, Stanton D, St. Geme J, N. Schor N. (eds). *Nelson's textbook of pediatrics* (20th ed) Elsevier, Philadelphia, 2016

7. Shields MD, Bush A, Everard ML, et al; British Thoracic Society Cough Guideline Group. BTS guidelines: Recommendations for the assessment and management of cough in children. *Thorax.* 2008 Apr;63 Suppl 3:1-ili15

Scheda redatta dal gruppo di lettura di Reggio Emilia:

Elena Cobelli, Maddalena Marchesi, Anna Rita Di Buono, Romano Manzotti, Daniela Vignali, Federica Persico, Carla Cafaro, Monica Malventano, Anna Maria Davoli, Elena Ferrari, Sara Pellacini, Francesca Bontempo, Costantino Panza.

Box

Definizione clinica di bronchite acuta in pediatria

Lo studio oggetto di questa scheda definisce l'infezione acuta delle basse vie respiratorie, ad esclusione della polmonite, come malattia giudicata infettiva dal medico, caratterizzata da tosse di durata di meno di 21 giorni associata a sintomi o segni di localizzazione delle basse vie respiratorie (difficoltà alla respirazione, espettorazione, dolore toracico), criteri clinici utilizzati nella pratica quotidiana per diagnosticare la bronchite acuta.

La letteratura scientifica non offre una definizione precisa e condivisa di bronchite acuta in età pediatrica e non indica segni o sintomi patognomonici di questa condizione ad eccezione della presenza di tosse.

Nella revisione Cochrane segnalata in questa scheda newsletter [2] la bronchite acuta è definita come una malattia comune caratterizzata da febbre e tosse, spesso con respiro sibilante e con possibile produzione di espettorato. Questa patologia si verifica quando i bronchi si infiammano a causa di una infezione virale o batterica. I sintomi generalmente durano due settimane, ma la tosse può durare fino a otto settimane.

La linea guida del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) sulla prescrizione antibiotica in corso di tosse acuta [5] definisce la bronchite acuta un'infezione del tratto respiratorio inferiore con infiammazione temporanea delle vie aeree (trachea e bronchi principali) che provoca tosse e produzione di muco che può durare fino a 3 settimane. Di solito è causata da un'infezione virale, ma può essere causata anche da un'infezione batterica.

Dal Nelson (20th ed) [6]: "La bronchite acuta spesso segue un'infezione virale delle vie respiratorie superiori [...] Il bambino si presenta per la prima volta con sintomi infettivi non specifici delle vie respiratorie superiori, come la rinite. Tre o quattro giorni dopo, si sviluppa una tosse frequente, secca e stizzosa, che può essere anche produttiva. Dopo diversi giorni, l'espettorato può diventare purulento, indicando una componente leucocitaria, ma questo segno non è necessariamente indice di infezione batterica. Molti bambini deglutiscono l'espettorato che può scatenare emesi. Il dolore al petto può essere un disturbo frequente nei bambini più grandi ed è esacerbato dalla tosse. Il muco si riduce gradualmente, di solito entro 5-10 giorni, e quindi si attenua gradualmente anche la tosse. L'intero episodio di solito dura circa 2 settimane o più raramente fino a 3 settimane. I risultati dell'esame fisico variano con l'età del paziente e lo stadio della malattia. I primi riscontri includono febbre senza o con lievi segni respiratori superiori come rino-faringite, congiuntivite e rinite. L'auscultazione del torace può essere insignificante in questa fase iniziale. Man mano che la sindrome progredisce e la tosse peggiora, all'auscultazione si riscontrano rumori grossolani, con crepitii fini o grossolani e dispnea diffusa ad alta tonalità. Le radiografie toraciche sono normali o possono avere un aumento del disegno bronchiale.

La British Thoracic Society Cough Guideline Group [7] definisce acuta la tosse nel bambino se insorta da meno di 3 settimane, cronica se insorta da più di 8 settimane. Il motivo principale per classificare la tosse su questa base temporale è il fatto che in 3-4 settimane si risolvono la maggior parte delle cause infettive di tosse e permette di identificare quei bambini con tosse cronica che potrebbero richiedere ulteriori indagini. La tosse persistente oltre le 3 settimane e meno di 8 settimane è definita tosse acuta protratta e può descrivere situazioni in cui il bambino, con pertosse o tosse post-virale, risolve lentamente questa sintomatologia.