

Terapia per la polmonite acquisita in comunità non complicata in bambini in età prescolare dimessi a domicilio: confronto tra Amoxicillina a basso o alto dosaggio per 3 o 7 giorni. I risultati del RCT inglese CAP-IT

Bielicki JA, Stöhr W, Barratt S, et al.

Effect of Amoxicillin Dose and Treatment Duration on the Need for Antibiotic Re-treatment in Children With Community-Acquired Pneumonia: The CAP-IT Randomized Clinical Trial

JAMA 2021 Nov 2;326(17):1713-1724

Questo studio è il primo realizzato nei paesi occidentali che ha utilizzato per la polmonite non complicata acquisita in comunità (CAP) una terapia di 3 giorni, già sperimentata più volte in paesi a basse e medie risorse economiche. È un RCT inglese in doppio cieco di buona qualità metodologica che ha confrontato l'efficacia di 4 regimi terapeutici differenti per dosaggio (alto o basso) e per durata (3 o 7 giorni) e ha utilizzato il confronto con placebo, nel trattamento di 824 bambini di età superiore a 6 mesi e con peso tra 6 e 24 kg con CAP dimessi da PS o reparto ospedaliero. Circa il 12% dei casi in tutti i regimi necessita di ulteriore terapia antibiotica per infezione respiratoria entro 28 giorni dalla randomizzazione; il 5% dei bambini ha presentato un evento avverso severo che ha richiesto l'ospedalizzazione. Entrambi i gruppi hanno dimostrato la non inferiorità senza alcuna interazione significativa tra dose e durata. Nel sottogruppo con sintomi più severi all'arruolamento (cioè quelli con almeno due parametri fisiologici toracici alterati) il 17.3% dei riceventi una dose più bassa rispetto al 13.5% di quelli trattati con dose più alta richiede ulteriore terapia antibiotica entro il 28° giorno, ma la differenza non risulta statisticamente significativa. Si discutono i limiti legati al disegno di non inferiorità e alla composizione della popolazione studiata, che limitano la trasferibilità dei risultati.

Therapy for uncomplicated community-acquired pneumonia in preschool children discharged from ED: comparison of low-dose or high-dose Amoxicillin for 3 or 7 days. Results of the English RCT CAP-IT

This study is the first one performed in Western countries that used a 3-day therapy for uncomplicated community-acquired pneumonia (CAP), already tested several times in low- and medium-income countries. This study, carried out in UK, is a double-blind RCT of good methodological quality. The study compared the efficacy of 4 different therapeutic regimens by dose (high or low) and by duration (3 or 7 days) versus placebo, in the treatment of 824 children older than 6 months and weighing between 6 and 24kg with CAP, discharged from emergency room or hospital. Approximately 12% of cases across all regimens require further antibiotic therapy for a new respiratory infection within 28 days from randomization; 5% of children enrolled experienced a severe adverse event requiring hospitalization. Both groups demonstrated noninferiority with no significant interaction between doses and duration. In the subgroup with more severe symptoms at enrolment (i.e., those with at least two altered thoracic physiologic parameters) 17.3% of

recipients of a lower dose versus 13.5% of those treated with the higher dose require additional antibiotic therapy by 28th day, but the difference is not statistically significant. The limitations related to the non-inferiority design and the composition of the studied population, which limit the transferability of the results, are discussed.

Metodo

Obiettivo (con tipo studio)

Determinare se amoxicillina a basse dosi sia non inferiore ad amoxicillina ad alte dosi e se il trattamento di 3 giorni sia non inferiore a quello di 7 giorni nei bambini in età prescolare con polmonite acquisita in comunità (CAP); RCT in doppio cieco, a 4 bracci, randomizzato a 2 fattori, con disegno di non inferiorità, pragmatico, multicentrico.

Popolazione

824 bambini sani di età superiore ai 6 mesi e peso tra i 6 e i 24 kg con diagnosi clinica di CAP non complicata secondo la definizione delle LG della British Thoracic Society (tosse presente negli ultimi 4 giorni, TC >38° C nelle ultime 48 ore, respiro affannoso o segni toracici focali) dimessi da Pronto Soccorso o reparto ospedaliero dopo meno di 48 ore di degenza.

Studio multicentrico condotto in UK in 28 ospedali inglesi e in uno irlandese.

Criteri di esclusione:

- trattamento nelle 48 ore precedenti con Beta-lattamico o altro antibiotico;
- patologia cronica sottostante severa;
- qualsiasi controindicazione all'amoxicillina compresa l'allergia
- polmonite complicata, definita come segni di sepsi o complicazioni del parenchima polmonare o della pleura;
- wheezing bilaterale senza segni toracici focali.

Intervento

209 bambini sono stati randomizzati a ricevere amoxicillina orale a basso dosaggio (35-50 mg/Kg/die) per 3 giorni e quindi placebo per una durata complessiva di 7 giorni;

203 bambini sono stati randomizzati a ricevere amoxicillina a basso dosaggio per 7 giorni.

Controllo

207 bambini sono stati randomizzati a ricevere amoxicillina orale ad alto dosaggio (70-90 mg/Kg/die) per 3 giorni e quindi placebo per una durata complessiva di 7 giorni.

205 bambini sono stati randomizzati a ricevere amoxicillina ad alto dosaggio per 7 giorni.

Outcome/Esiti

L'esito primario era la necessità di nuova terapia antibiotica per infezione respiratoria entro 28 giorni dalla randomizzazione. Il margine di non inferiorità considerato era dell'8%.

Esiti secondari:

- gravità/durata di 9 sintomi della CAP riportati dai genitori (febbre, tosse, catarro, polipnea, wheezing, sonno disturbato, ridotta assunzione di cibo/liquidi, interferenza con le normali attività, vomito);
- 3 eventi avversi correlati agli antibiotici (diarrea, mugugno, rash cutaneo);
- aderenza alla terapia;
- resistenza fenotipica nella colonizzazione degli isolati di *Streptococcus pneumoniae* (all'arruolamento e al controllo al 28° giorno veniva effettuato un tampone nasofaringeo per *S. Pneumoniae*).

Follow-up tramite:

1. diario: compilato da parte del genitore nei primi 14 giorni in cui venivano riportati i sintomi e gli accessi ai servizi sanitari;
2. follow-up telefonico a 3, 7, 14, 21 giorni in cui venivano valutati i sintomi di CAP, eventi avversi, aderenza alla terapia, prescrizioni antibiotiche al di fuori del trial;
3. visita (o telefonata se impossibilità alla visita) al 28° giorno o prima in caso di necessità di rivalutazione o di rientro in ospedale.

Risultati principali

Dei 2.642 pazienti eleggibili ne sono stati randomizzati 824. Dei 1818 esclusi: 671 perché non rientravano nei criteri di selezione, 665 per decisione dei genitori, 334 per dimissione con altra terapia antibiotica rispetto ad Amoxicillina e 148 per barriera linguistica. Degli 824 partecipanti randomizzati in 1 dei 4 gruppi, 814 hanno ricevuto almeno 1 dose di farmaco (età mediana [IQR], 2,5 anni [1.6-2.7]; 421 [52%] maschi e l'esito primario era disponibile per 789 bambini (97%). All'arruolamento il 54% era febbrile e il 65% tachipnoico. Il 73% era stato dimesso da PS mentre il 27% dal reparto. Il 98% di questi e il 4% di quelli dimessi da PS aveva ricevuto terapia con Beta-lattamico per meno di 48 ore. I dati di follow-up erano disponibili per il 93% al terzo giorno e per il 78% al 28° giorno. Coinvolgendo il medico di famiglia, è stato possibile ottenere i dati per l'esito primario nel 97% dei casi. 139 dei 789 bambini valutati per l'esito primario hanno ricevuto una nuova terapia antibiotica sistemica entro il giorno 28. L'esito primario si è verificato nel 12.6% di chi ha ricevuto una dose più bassa rispetto al 12.4% di chi ha ricevuto una dose più alta (differenza, 0.2% [IC 95% a una coda da $-\infty$ a 4.0%]) e nel 12.5% di chi ha ricevuto 3 giorni trattamento vs 12.5% di chi ha ricevuto un trattamento di 7 giorni (differenza, 0,1% [IC 95% a una coda da $-\infty$ a 3.9]). Entrambi i gruppi hanno dimostrato la non inferiorità senza alcuna interazione significativa tra dose e durata ($P=.63$). Dei 14 end point secondari prespecificati, le uniche

differenze significative erano 3 giorni vs 7 giorni di trattamento per la durata della tosse (mediana 12 giorni vs 10 giorni; hazard ratio [HR], 1.2 [IC 95%, da 1.0 a 1.4]; $P=.04$) e sonno disturbato dalla tosse (mediana, 4 giorni vs 4 giorni; HR, 1.2 [IC 95%, da 1.0 a 1.4]; $P=.03$). Nel sottogruppo di bambini con CAP severa (cioè quelli con almeno due parametri fisiologici toracici alterati all'arruolamento), l'end point primario si è verificato nel 17.3% dei riceventi la dose più bassa rispetto al 13.5% di quelli a dose più alta (differenza, 3,8% [IC 95% a una coda, da $-\infty$ a 10%]; P valore per l'interazione = .18) e nel 16.0% con un trattamento di 3 giorni rispetto al 14.8% con un trattamento di 7 giorni (differenza, 1,2% [IC 95% a una coda, da $-\infty$ a 7.4%]; valore P per l'interazione = .73). 247 bambini sui 647 inizialmente testati sono risultati colonizzati dallo *S. Pneumoniae*, resistente alla penicillina nel 16% dei casi; al 28° giorno sono risultati colonizzati 129/437 testati, 29.5% dei casi con germi resistenti alla penicillina, senza differenze significative per quanto riguarda la dose e la durata del trattamento. Eventi avversi: il 44% dei pazienti ha riportato diarrea, il 24% rash cutaneo (27% nel trattamento di 7 giorni verso il 22% di quello breve), il 7% mugugno. Il 5% dei bambini ha presentato un evento avverso severo che ha richiesto in tutti i casi l'ospedalizzazione e nella maggior parte correlabile a malattia respiratoria. Non c'è stata alcuna morte. Aderenza: ha completato tutta la terapia il 98% nel gruppo di 3 giorni, 91% in quello di 7 giorni; il 6% ha interrotto prima il trattamento e il 14% ha assunto meno dosi o un volume minore per deterioramento clinico ($n=23$), rifiuto da parte del bambino ad assumere la terapia ($n=7$), eventi avversi ($n=6$), miglioramento clinico ($n=3$).

Conclusioni

Gli autori concludono che tra i bambini con CAP dimessi da un pronto soccorso o da un reparto ospedaliero entro 48 ore dall'arrivo, l'amoxicillina a dose più bassa non è inferiore a quella a dose più alta e la durata di 3 giorni non è inferiore a quella di 7 giorni, per quanto riguarda la necessità di un nuovo trattamento antibiotico entro 28 giorni. Tuttavia, la gravità della malattia, il setting del precedente trattamento (PS o degenza), la precedente somministrazione di antibiotici e l'accettabilità del margine di non inferiorità devono essere considerati nell'interpretazione dei risultati con particolare riguardo verso i pazienti con sintomi di CAP più severi o con comorbidità e che richiedano un periodo anche breve di osservazione in ospedale.

Altri studi sull'argomento

Vedi sezione altri studi trial SCOUT-RCT.

Che cosa aggiunge questo studio

Questo studio è il primo che in un paese ad alto reddito evidenzia la non inferiorità del trattamento breve (3 giorni) con Amoxicillina nella CAP non complicata del bambino in età prescolare.

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: lo studio può essere considerato di buona qualità metodologica (punteggio 5 scala di Jadad). La randomiz-

zazione ha tenuto conto del sito di arruolamento e del tipo di terapia ricevuta in ospedale prima dell'arruolamento. La cecità è stata garantita dal fatto che il trattamento prevedeva un identico volume di sciroppo per peso (concentrazione di farmaco doppia per il gruppo ad alto dosaggio) e l'utilizzo di due bottiglie la prima per i primi 3 giorni, la seconda da utilizzare dal 4° al 7° giorno contenente antibiotico o placebo a seconda del gruppo di appartenenza.

L'analisi primaria è stata effettuata includendo solo i partecipanti che hanno ricevuto la terapia prescritta e i partecipanti sono stati analizzati nel gruppo in cui sono stati randomizzati. Ci sono dubbi che la popolazione arruolata corrisponda solo a quella con necessità di terapia antibiotica, non solo per la scelta di non eseguire radiografia del torace o indici infiammatori, ma anche per l'inclusione di bambini con un quadro misto di CAP e segni ostruttivi; il 16% dei casi è stato trattato con broncodilatatori o steroidi. Un'altra criticità è rappresentata dall'inclusione di 223 (27%) pazienti dimessi dal reparto dopo una degenza <48 ore, in cui nel 98% dei casi era stata somministrata una terapia con beta-lattamico. Per questi casi, indipendentemente dal gruppo di randomizzazione, la durata della terapia è stata più lunga di quella prevista. Peraltro in questa popolazione non è stata dimostrata la non-inferiorità della bassa dose o del trattamento breve. È stata effettuata un'analisi di sensitività che ha interessato un gruppo di bambini con 2 parametri fisiologici toracici alterati all'arruolamento (definito gruppo con CAP severa): l'intervallo di confidenza è risultato all'interno del margine di non inferiorità per il confronto sulla durata, ma non per la dose. Lo studio presenta alcuni limiti legati al disegno di non inferiorità, un tipo di studio con l'obiettivo di dimostrare che il nuovo trattamento non sia peggiore del trattamento di controllo, considerando un margine di tolleranza; in questo studio il controllo è rappresentato dall'amoxicillina in 2 dosi giornaliere, che non rappresenta il trattamento standard di provata efficacia; inoltre il margine di non inferiorità, inizialmente posto al 4%, dopo una fase pilota interna, è stato aumentato con un emendamento all'8%, pertanto la differenza tra i trattamenti potrebbe risultare attenuata. Sono numerosi i persi al follow-up (circa 20% del totale, ugualmente distribuiti nei due bracci).

Esiti: gli esiti considerati sono ben definiti. L'esito principale, forse, avrebbe potuto essere più preciso rispetto all'ipotesi di un fallimento terapeutico: la necessità di utilizzare antibiotici sistemici (diversi da amoxicillina) per un'infezione respiratoria entro 28 giorni dalla randomizzazione potrebbe essere dovuta a nuove infezioni più che al fallimento terapeutico dell'infezione attuale, generalmente evidente in tempi molto più brevi: un indicatore più precoce di fallimento terapeutico avrebbe fornito un quadro più accurato.

Trasferibilità

Popolazione studiata: la popolazione esaminata può essere considerata simile a quella italiana. L'impostazione pragmatica dello studio, in cui la diagnosi di polmonite viene effettuata su base clinica, riflette quanto si verifica nel setting ambulatoriale nel contesto delle cure primarie e dei Pronto Soccorso italiani.

Tipo di intervento: la terapia breve per la CAP non complicata può essere applicabile nel nostro contesto con uno stretto monitoraggio clinico tenendo conto che, come evidenziato anche in altri studi, poco più del 10% dei bambini richiede un trattamento ulteriore. La durata e il dosaggio della terapia con Amoxicillina

per la CAP non complicata nel bambino in età prescolare andrebbe condivisa all'interno di percorsi terapeutici condivisi tra territorio e ospedale, con l'auspicio che vengano formulate nuove linee guida sulla base dei nuovi studi con precise definizioni dei quadri di gravità e dei fattori di rischio, oltre che sulla base del contesto epidemiologico locale.

Scheda redatta dal gruppo di lettura di Parma:

Maria Teresa Bersini, Sandra Mari, Manuela Musetti, Maria Francesca Manusia, Maddalena Marchesi, Costantino Panza