

La terapia breve per la polmonite acquisita in comunità è superiore alla terapia tradizionale: i risultati del RCT SCOUT-CAP

Williams DJ, Creech CB, Walter EB, et al.

Short- vs Standard-Course Outpatient Antibiotic Therapy for Community-Acquired Pneumonia in Children. The SCOUT-CAP Randomized Clinical Trial

JAMA Pediatr. 2022;176(3):253-261. doi:10.1001/jamapediatrics.2021.5547

Questo studio statunitense multicentrico di buona qualità metodologica, con una modalità innovativa di arruolamento dei 380 casi non complicati di polmonite acquisita in comunità (CAP) al terzo giorno di terapia antibiotica, è il primo che ha dimostrato nei bambini 6-71 mesi la superiorità della terapia breve (5 giorni) rispetto a quella tradizionale per la CAP. Il punteggio RADAR utilizzato dagli autori per valutare la superiorità tiene conto non solo della risposta clinica alla terapia e della risoluzione dei sintomi ma anche della presenza e della severità degli effetti avversi alla terapia antibiotica (**Box 1**). Poco meno del 10% dei bambini in ciascuna strategia presenta una risposta clinica inadeguata. La terapia breve ha una probabilità del 69% (95% CI, 63-75) di presentare un RADAR più desiderabile rispetto alla terapia standard. Inoltre gli autori hanno effettuato per un gruppo di 171 bambini l'analisi dei geni di resistenza agli antibiotici (resistoma). Il numero medio dei geni di resistenza agli antibiotici per cellula procariota (RGPC) è risultato significativamente più basso con la terapia breve e quindi utile a contrastare il problematico fenomeno dell'antibioticoresistenza.

Brief therapy for community-acquired pneumonia is superior to traditional therapy: findings from SCOUT-CAP RCT

This US multicenter study of good methodological quality, with an innovative method of enrollment of 380 uncomplicated cases of community-acquired pneumonia (CAP) on the third day of antibiotic therapy, is the first one to demonstrate the superiority a short antibiotic therapy (5 days) in children aged 6-71 months compared to the traditional one. The RADAR score used by the authors to assess superiority considers not only the clinical response to therapy and resolution of symptoms but also the presence and severity of adverse effects of antibiotic therapy (box.1). Slightly less than 10% of children in each strategy have an inadequate clinical response. Short therapy has a 69% probability (95% CI, 63-75) of presenting a more desirable RADAR score than standard therapy. In addition, the authors performed antibiotic resistance (resistoma) gene analysis for a group of 171 children. The average number of antibiotic resistance genes per prokaryotic cell (RGPC) was significantly lower with short therapy and thus helpful in counteracting the problematic phenomenon of antibiotic resistance.

Metodo

Obiettivo (con tipo studio)

RCT di superiorità pragmatico, multicentrico, in doppio cieco con uso di placebo, con lo scopo di confrontare la terapia antibiotica breve (5 giorni) con quella standard (10 giorni), per la polmonite acquisita in comunità (CAP), e secondariamente di esaminare le associazioni tra la durata della terapia e la comparsa di resistenze antibiotiche.

Popolazione

380 bambini sani di 6 – 71 mesi con diagnosi di CAP non complicata visitati in ambulatorio, guardia medica e pronto soccorso in 8 città degli USA.

L'arruolamento è stato effettuato tra il 3° e il 6° giorno di terapia antibiotica (prima di iniziare la terapia del 6° giorno).

Criteri di inclusione/esclusione: bambini sani 6-71 mesi che nelle 24 ore precedenti l'arruolamento non avevano presentato alcuno dei seguenti sintomi: febbre con T.C. > 38.3°C, tachipnea (FR > 50 atti/min nei minori di 2 anni e FR >40 atti/min nei maggiori di 2 anni d'età), tosse severa.

Intervento

189 bambini hanno ricevuto la terapia breve: 5 giorni di Amoxicillina o Amoxicillina + Clavulanato (80-100 mg/kg/die in 2 dosi giornaliere, massimo 2 g/die) o Cefdinir (12-16 mg/kg in due dosi giornaliere, massimo 600 mg/die) seguiti da 5 giorni di placebo.

Controllo

191 bambini hanno ricevuto la terapia standard: 10 giorni di Amoxicillina o Amoxicillina + Clavulanato (80-100 mg/kg/die in 2 dosi) o Cefdinir 12-16 mg/kg.

Outcome/Esiti

Primario: risposta aggiustata per il rischio legato alla durata della terapia antibiotica alla prima visita di controllo (OAV1) (RADAR); si tratta di un end point composito in cui la riposta clinica, la risoluzione dei sintomi e gli effetti avversi della terapia di ogni singolo bambino vengono ordinati in 8 livelli (DOOR) e, a parità di livello DOOR, riceve la classificazione più alta quello che ha eseguito la terapia antibiotica più breve (**Box 1**).

Secondario:

- RADAR alla seconda visita di controllo (OAV2);
- DOOR e le sue componenti a OAV1 e OAV2;
- resistenza antibiotica: un sottogruppo di bambini tra i 19 e 25 giorni dello studio è stato sottoposto a tampone faringeo per identificare i geni di resistenza antibiotica (resistoma).

Tempo

L'arruolamento è stato effettuato dal dicembre 2016 al dicembre 2019

Risultati principali

Non sono state trovate differenze significative tra le due strategie terapeutiche nel DOOR o nelle sue componenti. Poco meno del 10% dei bambini in ciascuna strategia presenta una risposta clinica inadeguata. La terapia breve ha una probabilità del 69% (95% CI, 63-75) di presentare un RADAR più desiderabile rispetto alla terapia standard. La successiva analisi sulle resistenze antibiotiche ha coinvolto 171 bambini ai quali è stato effettuato alla seconda visita (V2) un tampone faringeo per classificare e quantificare i geni di resistenza batterica agli antibiotici (ARG). Il numero medio dei geni di resistenza agli antibiotici per cellula procariota (RGPC) è risultato significativamente più basso con la terapia breve : RGPC totale (1.17 [0.35-2.43] vs 1.33 [0.46-11.08]; P = .01) e β -lactamase RGPC (0.55 [0.18-1.24] vs 0.60 [0.21-2.45]; P = .03).

Conclusioni

Tra i bambini sani che rispondono al trattamento iniziale per la CAP la terapia antibiotica breve di 5 giorni è risultata superiore

alla terapia standard di 10 giorni. La terapia breve determina una risposta clinica simile e analoghi effetti avversi di quella standard, ma riduce l'esposizione agli antibiotici e la resistenza microbica ad essi.

Altri studi sull'argomento

La **Tabella 1** propone il tipo di terapia antibiotica di prima scelta e la sua durata proposta dalle principali LG internazionali per la CAP. Uno studio osservazionale del 2016 ha indagato le abitudini di diagnosi, terapia e adozione di LG per la CAP in 19 centri europei e le ha confrontate con quelle della GB e USA. Sei centri (31.6 %) hanno utilizzato le linee guida dell'OMS (3 in combinazione con altre linee guida), 5 (26.3 %) hanno utilizzato le linee guida nazionali e 5 (26.3 %) hanno utilizzato le linee guida locali. Inoltre in questo studio sono state rilevate molte differenze per quanto riguarda la diagnosi e la terapia. Gli autori concludono che sebbene le variazioni locali nei criteri clinici, nei test di laboratorio e nei tassi di resistenza agli antibiotici possano richiedere alcune differenze nei regimi antibiotici empirici standard, vi è un notevole margine di standardizzazione tra i centri europei per la diagnosi e il trattamento della PAC [1]. Una recente revisione con metanalisi del 2022 ha raccolto 9 RCT (tra i quali quelli oggetto di queste schede e quello di Pernica la cui scheda è stata pubblicata sul numero 5/2021 delle PE [2]). per un totale di 11.143 partecipanti, di cui il 98% di età compresa tra 2 e 59 mesi. Il fallimento terapeutico si è verificato nel 12.8% dei trattati con terapia breve verso il 12.6% di quelli con terapia standard. Gli autori rilevano che evidenze di qualità elevata suggeriscono che nella CAP non complicata, un ciclo breve di terapia antibiotica non è inferiore a un ciclo più lungo (RR, 1.01; 95% CI, 0.92-1.11; differenza di rischio 0.00; 95% CI, -0.01 to 0.01; I² = 0%), sia quando si confronta la durata di 3 vs 5 giorni (RR, 1.01; 95% CI, 0.91-1.12; I²

Box 1

RADAR

Questo indice si basa sull'assunto che un trattamento antibiotico di minor durata sia preferibile quando gli outcome clinici sono simili.

Il punteggio RADAR si ottiene utilizzando un processo a 2 step.

1. Determinazione del punteggio DOOR;
2. Valutazione ordinata in 8 livelli e basata su 3 componenti:
 - A. adeguata risposta clinica;
 - B. risoluzione dei sintomi;
 - C. presenza e severità di effetti avversi alla terapia antibiotica.

Rango	Risposta clinica adeguata	Risoluzione dei sintomi di polmonite	Effetti avversi massimi associati alla antibiototerapia
1	Sì	Risolti	Nessuno
2	Sì	Risolti	Leggeri
3	Sì	Risolti	Moderati
4	Sì	Risolti	Severi
5	Sì	Persistenza sintomi	Qualsiasi
6	No, visita ambulatoriale	Qualsiasi sintomo	Qualsiasi
7	No, ospedalizzazione	Qualsiasi sintomo	Qualsiasi
8	Morte da ogni causa	Qualsiasi sintomo	Qualsiasi

Confronto dei punteggi DOOR dei singoli partecipanti.

Quando sono confrontati gli outcome complessivi di 2 partecipanti con identico rango DOOR il partecipante che ha effettuato una terapia antibiotica più breve riceve il rango maggiore.

Tabella 1. Principali linee guida internazionali sulla CAP

Linea Guida (anno) [link]	Farmaco di scelta terapia CAP	Durata terapia
National Institute for Health and Care Excellence (2021) [NICE community-acquired pneumonia guideline review ADC Education & Practice Edition (bmj.com)]	Amoxicillina	5 giorni
Organizzazione Mondiale della Sanità (2018) [World Health Organization. Revised WHO classification and treatment of childhood pneumonia at health facilities – evidence summaries. Geneva: WHO; 2015 Mathur S, Fuchs A, Bielicki J et al. M. Antibiotic use for community-acquired pneumonia in neonates and children: WHO evidence review. Paediatr Int Child Health. 2018;38(sup1):S66-S75. doi: 10.1080/0469047.2017.1409455.]	Amoxicillina	5 giorni
British Thoracic Society (2011) [Harris M, Clark J, Coote N et al.; British Thoracic Society Standards of Care Committee. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. Thorax. 2011;66 Suppl 2:iii1-23. doi: 10.1136/thoraxjnl-2011-200598.]	Amoxicillina	5 giorni
Pediatric Infectious Diseases Society of America (2011) [Bradley JS, Byington CL, Shah SS et al.; Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2011;53(7):e25-76. doi: 10.1093/cid/cir531.]	Amoxicillina	10 giorni

= 0%), sia nel confronto di 5 vs 10 giorni (RR, 0.87; 95% CI, 0.50-1.53; I² = 0%). Inoltre, un ciclo più breve di terapia antibiotica è associato a meno effetti collaterali gastrointestinali e a un minor assenteismo dei caregiver dal lavoro. Questa revisione è la prima che include studi che hanno verificato trattamenti antibiotici di breve durata nel setting di paesi occidentali e gli autori concludono che nei bambini tra 2 e 59 mesi con CAP non severa i clinici possono prendere in considerazione l'opportunità di prescrivere un ciclo più breve di terapia antibiotica [3]. La revisione Cochrane del 2008 (successivamente non aggiornata) ha raccolto 4 studi condotti in paesi a basso reddito, due dei quali verso placebo, che hanno complessivamente coinvolto 6.177 bambini di 2-59 mesi con CAP non complicata, ha evidenziato che la terapia antibiotica di 3 giorni è ugualmente efficace al trattamento di 5 giorni sia per l'amoxicillina che per il Cotrimossazolo. Non sono state infatti identificate differenze significative nella necessità di cure cliniche alla fine della terapia (RR 0.99; 95% CI: 0.97 - 1.01), nel fallimento terapeutico alla fine del trattamento (RR 1.07; 95% CI 0.92 -1.25) e nel tasso di recidiva dopo una settimana (RR 1.09; 95% CI 0.84 to 1.42) [4]. Risultati analoghi sono stati confermati da una revisione successiva del 2014 che ha raccolto nella meta-analisi i medesimi studi [5]. Anche un altro studio che ha considerato la terapia con Azitromicina di 3 verso 5 giorni non ha evidenziato differenze di risultato nei trattamenti (p=0.82) [6]. Tra gli studi inclusi in questa revisione c'è uno studio pakistano che ha coinvolto 2.000 bambini di 2-59 mesi con CAP non complicata secondo la definizione dell'OMS randomizzandoli a ricevere Amoxicillina per 3 o 5 giorni. L'outcome primario valutato è stato il fallimento terapeutico. Questo si è verificato nel 21% dei pazienti nel gruppo della terapia dei 3 giorni e nel 20% in quello della terapia di 5 giorni, la differenza nel fallimento terapeutico non è stata statisticamente significativa (differenza 0.7%; 95% CI: 1.8 to 3.2). Nel gruppo dei 3 giorni il fallimento terapeutico si è verificato più frequentemente nei bambini che non hanno assunto la terapia, in quelli di età inferiore all'anno e in quelli in cui la

frequenza respiratoria superava di più di 10 atti respiratori/minuto il limite per età, in quelli che presentavano vomito. Anche nel gruppo dei 5 giorni il fallimento terapeutico si è verificato più frequentemente nei soggetti con scarsa aderenza alla terapia. Gli autori concludono che nella CAP non severa la terapia di 3 giorni è equivalente a quella di 5 giorni e che il fattore di rischio più importante per il fallimento terapeutico è la non aderenza alla terapia che è a sua volta associata a trattamenti più lunghi [7]. Un altro studio sempre raccolto in queste revisioni è quello indiano che ha interessato 2.188 bambini di 2-59 mesi con diagnosi clinica di CAP non complicata randomizzati a ricevere Amoxicillina 31-54 mg/kg/die in 3 dosi per 3 o 5 giorni. I tassi di guarigione clinica con 3 e 5 giorni di trattamento erano rispettivamente dell'89.5% e dell'89.9%. L'aderenza al regime di trattamento è stata del 94% e dell'85% rispettivamente per i trattamenti di 3 giorni e 5 giorni. Non ci sono stati decessi, 41 ricoveri e 36 reazioni avverse minori. Ci sono stati 225 (10.3%) fallimenti clinici e 106 (5.3%) ricadute e le percentuali erano simili in entrambi i trattamenti. Al momento dell'arruolamento, 513 (23.4%) bambini sono risultati positivi al virus respiratorio sinciziale e Streptococcus pneumoniae e Haemophilus influenzae sono stati isolati dal rinofaringe rispettivamente in 878 (40.4%) e 496 (22.8%) bambini. Il fallimento clinico è stato associato all'isolamento del virus respiratorio sinciziale (OD aggiustato 1.95 (IC al 95% da 1.0 a 3.8)), frequenza respiratoria (FR) > 10 respiri/minuto dell'FR per età (2.89 (da 1.83 a 4.55)) e non aderenza al trattamento al giorno 5 (11.57 (dalle 7.4 alle 18.0)) [8].

Che cosa aggiunge questo studio

Questo studio è il primo che dimostra la superiorità della terapia antibiotica breve nella CAP in bambini sani di 6-71 mesi nel contesto di un paese ad alto reddito in cui è usuale la vaccinazione antipneumococcica.

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: lo studio può essere considerato di buona qualità metodologica (punteggio 5 della scala di Jadad). La randomizzazione 1:1 ha tenuto conto dell'età dei pazienti, del sito di arruolamento e del tipo di terapia ricevuta. La valutazione dei risultati è stata effettuata per intention to treat e sono state effettuate imputazioni multiple dei dati mancanti (36/380 per OAV1 e 50/380 per OAV2) considerando sia i casi completi che lo scenario peggiore per i dati mancanti.

Esiti: gli esiti considerati sono ben definiti e clinicamente rilevanti.

Conflitto di interessi: non riportato.

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 italiane.

Tipo di intervento: la terapia breve per la CAP non complicata è applicabile nel nostro contesto anche se questo comporta un cambiamento culturale significativo nella pratica corrente che per essere realizzabile non può non passare da un'azione di formazione dei pediatri e di comunicazione e coinvolgimento della popolazione.

1. Usonis, V., Ivaskevicius, R., Diez-Domingo, J. et al. Comparison between diagnosis and treatment of community-acquired pneumonia in children in various medical centres across Europe with the United States, United Kingdom and the World Health Organization guidelines. *pneumonia* 8, 5 (2016). <https://doi.org/10.1186/s41479-016-0005-y>
2. Pernica JM, Harman S, Kam AJ, et al. Short-course antimicrobial therapy for pediatric community-acquired pneumonia: the SAFER Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr.* 2021;175 (5):475-482. doi:10.1001/jamapediatrics.2020.6735
3. Li, Qinyuan, et al. "Short-Course vs Long-Course Antibiotic Therapy for Children With Nonsevere Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-analysis." *JAMA pediatrics* (2022).
4. Haider BA, Saeed MA, Bhutta ZA. Short-course versus long-course antibiotic therapy for non-severe community-acquired pneumonia in children aged 2 months to 59 months. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; CD005976.
5. Zohra S Lassi ZS, Das JK, Haider SW, et al. Systematic review on antibiotic therapy for pneumonia in children between 2 and 59 months of age *Arch Dis Child* 2014 Jul;99(7):687-93
6. Ficnar B, Huzjak N, Oreskovic K, et al. Azithromycin: 3-day versus 5-day course in the treatment of respiratory tract infections in children. *J Chemother* 1997;9: 38-43.
7. Pakistan Multicentre Amoxicillin Short Course Therapy MASCOT. Clinical efficacy of 3 days versus 5 days of oral amoxicillin for treatment of childhood pneumonia: a multicentre double-blind trial. *Lancet* 2002;360:835-41
8. ISCAP Study Group. Three day versus five day treatment with amoxicillin for non-severe pneumonia in young children: a multicentre randomised controlled trial. *Br Med J* 2004;328:791

Scheda redatta dal gruppo di lettura di Parma:

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