

L'antibioticoterapia topica è efficace nel trattamento della congiuntivite acuta nei bambini

Honkila M, Koskela U, Kontiokari T, et al.

Effect of Topical Antibiotics on Duration of Acute Infective Conjunctivitis in Children: A Randomized Clinical Trial and a Systematic Review and Meta-analysis

JAMA Netw Open. 2022;5(10):e2234459. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.34459.PMID:36194412

A distanza di 10 anni dall'ultima revisione Cochrane sull'argomento, questo piccolo studio randomizzato (88 partecipanti di età 6 mesi - 7 anni) si è posto l'obiettivo di verificare l'efficacia della terapia antibiotica locale (moxifloxacina) vs placebo nella congiuntivite infettiva acuta. Per escludere il possibile beneficio legato all'effetto washout delle gocce placebo è stato inserito un secondo gruppo di controllo senza alcun trattamento. Il tempo di guarigione clinica è risultato significativamente più breve nel gruppo moxifloxacina rispetto al gruppo non intervento (3.8 vs 5.7 giorni). È stata eseguita un'ulteriore analisi sui 2 gruppi controllo da cui si rileva un tempo di guarigione clinica più breve per le gocce placebo rispetto al nessun trattamento; tuttavia, la differenza non risultava statisticamente significativa. Lo studio è stato incluso in una metanalisi con 3 studi precedenti che confrontavano la terapia antibiotica rispetto a un gruppo controllo senza antibiotico per il trattamento della congiuntivite acuta in bambini di età 1 mese - 18 anni, con sostanziale conferma dei risultati già noti.

Local antibiotic therapy is effective in acute infectious conjunctivitis

Ten years after the last Cochrane review on the subject, this small randomized trial (88 participants aged 6 months to 7 years) aimed to test the efficacy of local antibiotic therapy (moxifloxacin) vs placebo in acute infectious conjunctivitis. To exclude the possible benefit related to the washout effect of placebo drops, a second control group with no treatment was included. Clinical healing time was significantly shorter in the moxifloxacin group than in the non-intervention group (3.8 vs. 5.7 days). An additional analysis was performed on the 2 control groups from which a shorter clinical healing time was found for placebo drops compared with no treatment; however, the difference was not statistically significant. The study was included in a meta-analysis with 3 previous studies comparing antibiotic therapy versus a control group with no antibiotic for the treatment of acute conjunctivitis in children aged 1 month to 18 years, with substantial confirmation of the already known results.

Metodo

Obiettivo (con tipo studio)

Stabilire l'efficacia della terapia antibiotica locale per la congiuntivite infettiva acuta attraverso uno studio randomizzato e una

successiva metanalisi che ha incluso lo studio attuale e tre precedenti studi.

Popolazione

Sono stati inclusi bambini di età 6 mesi - 7 anni con congiuntivite infettiva acuta arruolati in 2 centri di cure primarie e un Pronto Soccorso pediatrico in Finlandia. La congiuntivite infettiva acuta era definita dalla presenza di infiammazione (eritema), secrezione, o dolore, o edema delle palpebre. Criteri di esclusione: allergia a fluorochinoloni, terapia antibiotica nei 7 giorni precedenti, infezione grave, congiuntivite allergica, trauma o corpo estraneo nell'occhio.

Intervento

I partecipanti del gruppo intervento hanno ricevuto moxifloxacina gocce oculari, 1 goccia in ogni occhio affetto 3 volte al giorno, sino all'assenza dei sintomi congiuntivali per almeno 24 ore. La durata massima del trattamento era 7 giorni.

Controllo

1. *Gruppo placebo:* gocce oculari senza antisettico con le stesse modalità del gruppo intervento.
2. *Gruppo non intervento:* nessuna terapia.

I genitori di tutti i gruppi hanno ricevuto l'indicazione di rimuovere le secrezioni oculari almeno 3 volte al giorno.

Outcome/Esiti

L'esito primario era il tempo (giorni) di guarigione clinica, definita come risoluzione di tutti i sintomi congiuntivali senza segni di recidiva per almeno due giorni.

L'esito secondario era il numero di soggetti con recidiva di congiuntivite entro 14 giorni dalla randomizzazione. Gli esiti sono stati ricavati dai diari giornalieri compilati dai genitori per 14 giorni. Inoltre i genitori venivano contattati da un medico dopo i 14 giorni di follow-up per accertare l'andamento clinico.

Risultati principali

Sono stati inclusi 88 bambini, di cui 30 randomizzati nel gruppo moxifloxacina (età media [SD], 2.8 [1.6] anni), 27 nel gruppo placebo (età media [SD], 3.0 [1.3] anni), e 31 nel gruppo nessun intervento (età media [SD] 3.2 [1.8] anni). Il tempo di guarigione

clinica è risultato significativamente più breve nel gruppo moxifloxacin rispetto al gruppo non intervento (3.8 vs 5.7 giorni; differenza, -1.9 giorni; 95% CI, da -3.7 a -0.1 giorni; $P = .04$), mentre nell'analisi di sopravvivenza sia moxifloxacin che placebo hanno ridotto significativamente il tempo di guarigione clinica rispetto a nessun intervento. In 70 bambini (83.3%) l'esame colturale congiuntivale è risultato positivo per *H. Influenzae* (in tutti i gruppi). La congiuntivite è recidivata in 5 bambini (17.9%) trattati con moxifloxacin topica, in 2 bambini (7.4%) del gruppo placebo, in 1 bambino (3.2%) del gruppo senza alcun trattamento ($p = 0.1$).

Conclusioni

Nei bambini con congiuntivite infettiva acuta gli antibiotici topici sono associati ad una durata significativamente più breve dei sintomi congiuntivali.

Altri studi sull'argomento

Gli autori hanno eseguito una revisione sistematica e metanalisi dei dati estratti da questo studio e altri 3 RCT [1,2,3] che confrontavano la terapia antibiotica rispetto a un gruppo controllo senza antibiotico per il trattamento della congiuntivite acuta in bambini di età 1 mese - 18 anni. L'outcome primario scelto era la proporzione di partecipanti che presentavano sintomi congiuntivali da 3 a 6 giorni, mentre gli outcome secondari erano la proporzione di partecipanti che presentavano sintomi congiuntivali da 7 a 10 giorni, e la proporzione senza guarigione microbiologica da 7 a 10 giorni. Nei 584 bambini randomizzati (300 trattati con antibiotici topici e 284 con placebo) l'uso di antibiotico topico era associato a una significativa riduzione della proporzione di bambini con sintomi di congiuntivite rispetto al collirio placebo sia a 3 - 6 giorni (OR, 0.59; 95%CI, 0.39 - 0.91; $P = .02$), che a 7 - 10 giorni (OR, 0.53; 95% CI, 0.34-0.83; $P = .006$). L'uso di antibiotici topici era anche associato a una significativa riduzione nella proporzione di partecipanti con coltura congiuntivale positiva a 7-10 giorni (OR, 0.34; 95% CI, 0.17-0.68; $P = .003$). Una revisione Cochrane aggiornata al 2012 che ha incluso 11 RCT (3.673 partecipanti, bambini e adulti) ha mostrato che gli antibiotici topici danno un beneficio nel migliorare "precocemente" (2-5 giorni) i tassi di remissione clinica (RR 1.36, 95% CI 1.15 - 1.61) e microbiologica (RR 1.55, 95% CI 1.37 - 1.76). Al time point "tardivo" (6-10 giorni), gli antibiotici presentavano ancora modesti benefici nei tassi di remissione clinica (RR 1.21, 95% CI 1.10 - 1.33) e microbiologica (RR 1.37, 95% CI 1.24 - 1.52). Gli autori concludono che l'uso di antibiotici topici è associato con tassi di remissione clinica e microbiologica modestamente migliori rispetto al placebo e che il loro impiego dovrebbe essere considerato allo scopo di accorciare il tempo di risoluzione dei sintomi e dell'infezione [4]. Per quanto riguarda la metanalisi, ha il pregio di essere focalizzata sull'età pediatrica; si evidenziano tuttavia alcuni limiti: la scelta della remissione clinica a 3-6 giorni come outcome primario, che riduce il vantaggio della guarigione "precoce", l'inclusione come studio più numeroso di un'analisi post-hoc di sottogruppo di 3 RCT multicentrici a moderato rischio di bias [3], l'impossibilità di confrontare la terapia antibiotica topica con nessun intervento, e le possibili differenze tra i placebo e tra le molecole terapeutiche utilizzate nei vari studi.

Che cosa aggiunge questo studio

Lo studio conferma che l'antibioticoterapia topica nella congiuntivite acuta batterica dei bambini è associata a una più rapida risoluzione clinica

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: lo studio è descritto come RCT, in doppio cieco nei due gruppi con trattamento (antibiotico e placebo), non in cieco nel gruppo randomizzato al non trattamento; tuttavia, il differente confezionamento delle gocce, moxifloxacin in flaconi di plastica e il placebo in fiale monouso, non ha garantito la cecità. La lista di randomizzazione è stata generata in modo appropriato, con gruppi in studio bilanciati. La percentuale di persi al follow-up è bassa, i persi non sono descritti e sono maggiori nel gruppo trattato con placebo (10%). L'analisi non è stata realizzata per intention to treat. A fronte di una patologia molto frequente, il basso numero di casi arruolati in oltre 5 anni, fa pensare alla difficoltà di condurre studi randomizzati nell'ambito delle cure primarie (89/209 casi valutati non hanno aderito allo studio), ma anche alla perdita di casi eleggibili e al probabile ricorso di auto-cura o gestione telefonica. Nello studio sia il placebo (senza disinfettanti) che il non intervento sono stati scelti per valutare il possibile effetto wash out o antinfettivo del placebo stesso. Nell'analisi time-to-event le gocce placebo riducevano il tempo di guarigione clinica rispetto al nessun trattamento; tuttavia, la differenza tra i gruppi non risultava statisticamente significativa. **Esiti:** clinicamente rilevanti.

Conflitto di interesse: Lo studio è stato finanziato da Alma and K. A. Snellman Foundation, Finland e Foundation for Paediatric Research, Finland. Gli autori dichiarano l'assenza di conflitto di interesse.

Trasferibilità

Popolazione studiata: la popolazione studiata è simile a quella italiana e i risultati sono applicabili al nostro contesto.

Tipo di intervento: le congiuntiviti infettive acute sono spesso autolimitanti sia nel lattante che nel bambino, per quanto, come conferma lo studio, il trattamento con l'antibiotico è generalmente associato a un accorciamento dei tempi di risoluzione clinica e microbiologica. Poiché le regole di molte scuole e servizi educativi prevedono che i bambini con congiuntivite possano rientrare in comunità avendo iniziato l'antibiotico da 24 ore, ciò può rappresentare un motivo di prescrizione nell'ambito delle cure primarie. L'antibiotico topico oggetto dello studio è disponibile in Italia.

1. Gigliotti F, Hendley JO, Morgan J, et al. Efficacy of topical antibiotic therapy in acute conjunctivitis in children. *J Pediatr.* 1984;104(4):623-626
2. Rose PW, Harnden A, Brueggemann AB, et al. Chloramphenicol treatment for acute infective conjunctivitis in children in primary care: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet.* 2005;366(9479):37-43.
3. Comstock TL, Paterno MR, Usner DW, et al. Efficacy and safety of besifloxacin ophthalmic suspension 0.6% in children and adolescents with bacterial conjunctivitis: a post hoc, subgroup analysis of three randomi-

zed, double-masked, parallel-group, multicenter clinical trials. *Paediatr Drugs*. 2010;12(2):105-112.

4. Sheikh A, Hurwitz B, van Schayck CP, et al. Antibiotics versus placebo for acute bacterial conjunctivitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Sep 12;(9):CD001211.

Scheda redatta dal gruppo di lettura di Miano:

Riccardo Cazzaniga, Elena Groppali, Lucia Di Maio, Ines L'Erario, Laura Martelli, Maria Luisa Melzi, Aurelio Nova, Ambrogina Pirola, Giulia Ramponi, Ferdinando Ragazzon, Patrizia Rogari, Federica Zanetto.