

I test point-of-care per patogeni respiratori non modificano la prescrizione di antibiotici nei bambini: i risultati di un RCT

Mattila S, Paalanne N, Honkila M, et al

Effect of Point-of-Care Testing for Respiratory Pathogens on Antibiotic Use in Children: A Randomized Clinical Trial

JAMA Netw Open. 2022 Jun 1;5(6):e2216162. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022

I test rapidi da eseguire in ambulatorio, chiamati anche point-of-care testing, sono un ausilio diagnostico che promette una migliore precisione nella diagnosi e conseguentemente nella terapia. Tuttavia, a fronte di una indiscussa validità per alcuni test, per altri non sono presenti prove di efficacia per l'obiettivo di ridurre prescrizioni inappropriate di antibiotico. Il trial di Mattila e coll. svolto su oltre 400 bambini afferenti a un pronto soccorso pediatrico in Finlandia per malattie infettive respiratorie, rileva una mancata riduzione di prescrizione antibiotica anche dopo aver testato i bambini per 18 virus, così come altri simili studi hanno dimostrato.

Point-of-care testing for respiratory pathogens does not change antibiotic prescriptions in children: Findings of an RCT

Rapid tests to be performed in the outpatient setting, also called point-of-care testing, are a diagnostic aid that promises improved accuracy in diagnosis and consequently in treatment. However, while there is undisputed validity for some tests, for others there is no evidence of efficacy for the goal of reducing inappropriate antibiotic prescriptions. The trial by Mattila et al., conducted on more than 400 children attending a pediatric emergency room in Finland for respiratory infectious diseases, finds no reduction in antibiotic prescriptions even after testing children for 18 viruses, as well as other similar studies have shown.

Metodo

Obiettivo (con tipo studio)

Valutare attraverso un RCT pragmatico monocentrico in aperto l'effetto di un test rapido di reazione a catena della polimerasi (PCR) per la ricerca di multipli patogeni respiratori sulla prescrizione della terapia antibiotica in bambini con infezione respiratoria acuta visitati nell'ambulatorio di pronto soccorso (PS).

Popolazione

Bambini 0-17 anni che accedono presso il dipartimento di emergenza dell'Oulu University Hospital (Finlandia) con temperatura >38°C e/o sintomi respiratori acuti (tachipnea, dispnea, apnee, broncospasmo, tosse, rinite, laringospasmo, starnutazione, otalgia, faringodinia o altri sintomi di patologia respiratoria). Sono stati inclusi pazienti con patologie sottostanti (nati pretermine, con malformazioni congenite, asma e malattie respiratorie croniche, cardiopatie severe, ritardo mentale, epilessia, sindrome di Down, diabete, immunodeficienze congenite e acquisite - tra-

pianto di organo, malattie oncologiche, artrite reumatoide, altro. **Criteri di esclusione:** necessità di rianimazione cardiopolmonare o di trasferimento immediato in terapia intensiva.

Intervento

829 bambini con infezione acuta alle vie respiratorie che hanno ricevuto come ausilio diagnostico un point-of-care test PCR, con risultati disponibili in 70 minuti, per la ricerca di 18 virus e 3 batteri (**Tabella 1**).

Controllo

414 bambini con infezione acuta delle vie respiratorie che, solo in caso di indicazione clinica del medico di Pronto Soccorso, erano sottoposti al point-of-care test per 21 patogeni con risultato disponibile dopo 24 ore.

In entrambi i gruppi era consentito eseguire altri test di laboratorio, compresi un'analisi PCR di laboratorio per influenza A/B e virus respiratorio sinciziale (RSV), con risultati in 3 ore, e il dosaggio point-of-care della proteina C-reattiva, con risultato in 15 minuti.

Tabella 1. Agenti patogeni rilevati dal test multiplex PCR utilizzato nel trial

VIRUS	BATTERI
Adenovirus	Bordetella pertussis
Bocavirus	Legionella pneumophila
Coronavirus 229E	Mycoplasma pneumoniae
Coronavirus HKU1	
Coronavirus NL63	
Coronavirus OC43	
Metapneumovirus umano A e B	
Virus dell'influenza A	
Virus dell'influenza A H1N1/2009	
Virus dell'influenza A H1	
Virus dell'influenza A H3	
Virus dell'influenza B	
Virus parainfluenzali 1-4	
Virus respiratorio sinciziale A e B	
Rhinovirus-Enterovirus	

Outcome/Esiti

Outcome primario: percentuale di bambini sottoposti a terapia antibiotica iniziata in PS o qualsiasi terapia antibiotica prescritta in PS.

Outcomes secondari:

- antibioticoterapia (e tipo di antibiotico utilizzato) iniziata entro 7 giorni dalla visita in PS; prescrizione di macrolide in PS; prescrizione di macrolide nei bimbi di età inferiore a 3 mesi; terapia mirata al patogeno isolato (quando disponibile); intervallo tra la visita in PS e l'inizio della terapia mirata
- tasso di ospedalizzazione seguente alla visita in PS; tasso di ospedalizzazione nei 7 giorni successivi alla visita in PS; contatti telefonici con il proprio curante nei 7 giorni successivi alla dimissione da PS; nuova visita in PS nei 7 giorni successivi al primo accesso;
- esecuzione di altri test di laboratorio; test diagnostici effettuati in PS (ad es. radiografia);
- ricovero in terapia intensiva nei 30 giorni successivi all'accesso in PS; mortalità nei 30 giorni successivi all'accesso in PS; costi associati alla visita; durata della permanenza in PS.

Tempo

Da maggio 2019 a marzo 2020. Follow-up di 1 settimana relativamente a prescrizione antibiotica, ricovero ospedaliero, visite in PS, e contatti telefonici; di 1 mese relativamente a ricovero in terapia intensiva e decessi

Risultati principali

Un totale di 1.417 bambini è stato valutato per l'inclusione ed è stata eseguita la randomizzazione 2:1 per 1350 partecipanti (56% maschi, età media 3 anni, 15% del totale con età >6 anni). Di questi, 107 sono stati successivamente esclusi, trattandosi di II o III visita. Il 75% dei pazienti nel gruppo di intervento non aveva comorbidità, come il 78% dei controlli.

Outcome primario: i test point-of-care per i 21 patogeni respiratori non hanno ridotto la prescrizione complessiva di antibiotici in PS nel gruppo di intervento rispetto ai controlli [226 bambini (27.3%) vs 118 bambini (28.5%) rispettivamente; RR 0.96; IC 95% 0.79, 1.16].

Outcomes secondari: il numero di test diagnostici non differiva tra i gruppi (l'85.3% del gruppo di intervento e l'88.9% dei controlli hanno effettuato il prelievo per proteina C reattiva point of care o da laboratorio), né i costi delle visite in PS. Il test point-of-care a 21 patogeni non ha avuto un effetto significativo sulla prescrizione di antibiotici entro 1 settimana dalla visita in PS. Una terapia antibiotica mirata è stata iniziata in 12 bambini del gruppo dei trattati e in 2 del gruppo di controllo (1.4% vs 0.5%); la durata media della terapia antibiotica è stata di 2.5 (3.9) giorni nel gruppo di intervento e di 2.6 (4) nel gruppo di controllo. La proporzione di bambini a cui sono stati prescritti macrolidi in PS non differiva tra i gruppi quando sono stati considerati tutti i bambini o solo i bambini di età inferiore ai 3 mesi. Il tempo medio per l'inizio del trattamento mirato per l'influenza o il Mycoplasma non differiva tra i gruppi di intervento e di controllo. La durata della permanenza in PS è stata più lunga nel gruppo di intervento rispetto al gruppo di controllo (182.6 minuti vs 169.4 minuti; differenza media, 13.2 minuti; IC5% 3.7, 22.7 minuti). La proporzione di bambini con ricoveri ospedalieri, visite ripe-

tute al pronto soccorso, contatti telefonici ambulatoriali o ricoveri in terapia intensiva pediatrica non differiva tra i gruppi. Non ci sono stati decessi nella popolazione in studio entro 1 mese dall'ingresso.

Conclusioni

I test point-of-care per patogeni respiratori non hanno ridotto l'uso di antibiotici presso il PS pediatrico e sembrano avere un impatto limitato sul processo decisionale clinico per i bambini con malattie acute.

Altri studi sull'argomento

Una revisione sistematica Cochrane del 2014, non più aggiornata, ha incluso 4 studi (759 bambini nel gruppo point-of-care test vs 829 bambini nel gruppo di controllo). I risultati complessivi non hanno evidenziato una riduzione statisticamente significativa di utilizzo di antibiotico nel gruppo di intervento ma solo una riduzione dell'uso della radiografia del torace vs il gruppo di controllo (RR 0.77, IC 95% 0.65, 0.91); nelle conclusioni gli autori segnalano l'assenza di prove sufficienti per sostenere l'utilizzo di questi test rapidi di routine [1]. È stato riscontrato che i test rapidi per i virus dell'influenza riducono il numero di accertamenti, di esami radiologici e la durata della degenza in PS [2], tuttavia l'esito sulla riduzione della prescrizione di antibiotico è variabile tra gli studi svolti in popolazioni pediatriche [3,4]. Un intervento effettuato su 204 bambini fino a 3 anni afferenti a un PS ha utilizzato un test rapido per 7 virus patogeni respiratori rilevando una riduzione significativa di prescrizione di antibiotici [5]. Uno studio su una popolazione pediatrica (età media 2.1 anni) afferente a un dipartimento di emergenza tra novembre 2018 e dicembre 2019 a cui è stato eseguito un test rapido per la rilevazione di 4 batteri e 17 virus respiratori ha randomizzato 1:1 un gruppo di intervento a cui è stato fornito il risultato del test e un gruppo di controllo (risultati non forniti, cure cliniche di routine). Nel gruppo di intervento, secondo l'analisi intention-to-treat, i bambini avevano maggiori probabilità di ricevere antibiotici (RR 1.3; IC 95% 1.0, 1.7), senza differenze significative nella prescrizione di antivirali, nelle visite mediche e nei ricoveri [6]. Nello studio multicentrico osservazionale di Tan e coll. che include dati di routine su bambini febbrili di 6 PS in Europa sono stati analizzati i dati di 1.061 bambini (8%) a cui è stato somministrato il test rapido su patogeni respiratori. L'uso del test non è stato associato alla prescrizione di antibiotici (aOR 0.9, IC 95% 0.8, 1.1); un test virale rapido positivo è stato associato a una minore prescrizione di antibiotici rispetto ai bambini che non lo hanno eseguito (aOR 0.6, IC 95% 0.5, 0.8), significativo anche dopo aggiustamento per proteina C reattiva e risultato della radiografia del torace. Un test virale rapido negativo non è stato associato alla prescrizione di antibiotici (aOR 1.2, IC 95% 1.0, 1.4). Nelle conclusioni i ricercatori rilevano che l'uso del test virale rapido non ha ridotto la prescrizione complessiva di antibiotici, mentre un risultato positivo ha ridotto la prescrizione di antibiotici al pronto soccorso [7]. Un RCT pragmatico ha randomizzato pazienti adulti e pediatrici ricoverati in due ospedali inglesi e sottoposti a un point-of-care test per patogeni respiratori. L'esito primario per l'ospedale pediatrico, la durata della degenza, non ha raggiunto una significatività statistica, mentre è risultata essere diminuita la somministrazione di oseltamivir nei

pazienti negativi al test per l'influenza; inoltre nei pazienti sottoposti al test rapido per influenza e VRS sono state effettuate un numero ridotto di radiografie del torace vs il gruppo di controllo (17.1% vs 28.9%) mentre non è stata riscontrata una riduzione statisticamente significativa nell'uso di antibiotico e nell'utilizzo di altri test di laboratorio [8]. Infine è da segnalare una revisione sistematica su 421 studi sull'accuratezza diagnostica dei test eseguiti per differenziare le infezioni del tratto respiratorio inferiore acquisite in comunità. I risultati indicano che i test molecolari sono superiori rispetto ai test rapidi; l'accuratezza dei segni e sintomi è scarsa e l'ecografia polmonare ha mostrato un'elevata sensibilità e specificità per la diagnosi di polmonite batterica. I test diagnostici rapidi basati sull'antigene per l'influenza, il virus respiratorio sinciziale, il metapneumovirus umano e lo streptococcus pneumoniae avevano una sensibilità subottimale (range 49%-84%) ma un'elevata specificità (>80%) [9].

Che cosa aggiunge questo studio

Questo RCT non conferma l'efficacia dei test rapidi per la diagnosi di patogeni respiratori in un setting di ambulatorio di pronto soccorso pediatrico allo scopo di ridurre la prescrizione antibiotica in età pediatrica.

Sui test rapidi per patogeni respiratori nelle Pagine elettroniche di Quaderni acp sono stati pubblicati recentemente questi contributi:

1. De Brasi D. Test rapido per patogeni respiratori e prescrizione di antibiotici in Pronto Soccorso nel bambino con patologia respiratoria acuta Pagine elettroniche di Quaderni acp 2021; 28(5) am.1
2. Panza C. Ridurre la prescrizione di antibiotici nelle cure primarie: dai test point-of-care in ambulatorio alla gestione della comunicazione senza rinunciare alle prove di efficacia. Pagine elettroniche di Quaderni acp 2022; 29(5): am.1

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: il protocollo dello studio ha seguito le linee guida CONSORT per gli studi pragmatici. La randomizzazione è stata realizzata in modo corretto. L'analisi statistica è stata svolta secondo intention to treat. Essendo lo studio in aperto, è possibile che i pediatri del gruppo di controllo siano stati sensibilizzati a prestare ulteriore attenzione alla prescrizione di antibiotici (effetto Hawthorne). Infine, la maggior parte dei partecipanti ha eseguito il dosaggio della proteina C reattiva (valore medio 6 mg/dl), il che ha sicuramente influenzato la decisione clinica in merito alla prescrizione antibiotica.

Esiti: clinicamente rilevanti e ben definiti.

Conflitto di interesse: il Dr Mattila ha dichiarato di aver ricevuto contributi dai finanziatori dello studio: Alma och K. A. Snellman Foundation, Finnish Medical Foundation, e Finnish Pediatric Research Foundation.

Trasferibilità

Popolazione studiata: è simile a quella italiana afferente a un pronto soccorso pediatrico.

Tipo di intervento: anche in Italia sono disponibili i point-of-care test per i patogeni respiratori ma non siamo a conoscenza

del loro utilizzo di routine nei pronto soccorso. La regione Lombardia ha recentemente introdotto la sorveglianza per influenza in pronto soccorso nei pazienti (adulti e pediatrici) che accedono con sintomi influenzali (sorveglianza proposta sull'intero anno e non limitata al periodo di picco stagionale); essendo il progetto appena partito, non sono disponibili dati ulteriori sull'efficacia di tale sorveglianza a fini epidemiologici e individuali. In Finlandia il consumo di antibiotici per infezioni respiratorie è basso e viene praticato abitualmente presso il pronto soccorso il test rapido per il rilievo dell'influenza, il virus respiratorio sinciziale e la proteina C reattiva. Sarebbe utile un trial italiano per verificare se, nel nostro contesto, questi test potrebbero essere efficaci nel ridurre la prescrizione di antibiotico che è ancora tra le più elevate in Europa.

1. Doan Q, Enarson P, Kissoon N, Klassen TP, Johnson DW. Rapid viral diagnosis for acute febrile respiratory illness in children in the Emergency Department. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Sep 15;2014(9):CD006452. doi: 10.1002/14651858.CD006452.pub4.
2. Egilmez E, Walker GJ, Bakthavathsalam P, et al. Systematic review of the impact of point-of-care testing for influenza on the outcomes of patients with acute respiratory tract infection. *Rev Med Virol.* 2018 Sep;28(5):e1995. doi: 10.1002/rmv.1995.
3. Bonner AB, Monroe KW, Talley LI, et al. Impact of the rapid diagnosis of influenza on physician decision-making and patient management in the pediatric emergency department: results of a randomized, prospective, controlled trial. *Pediatrics.* 2003;112(2):363-367. doi:10.1542/peds.112.2.363
4. Poehling KA, Zhu Y, Tang YW, et al. Accuracy and impact of a point-of-care rapid influenza test in young children with respiratory illnesses. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2006;160(7):713-718. doi:10.1001/archpedi.160.7.713
5. Doan QH, Kissoon 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
6. Rao S, Lamb MM, Moss A, et al. Effect of rapid respiratory virus testing on antibiotic prescribing among children presenting to the emergency department with acute respiratory illness: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open.* 2021;4(6):e2111836. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.11836
7. Tan CD, Hagedoorn NN, Dewez JE, et al. Rapid Viral Testing and Antibiotic Prescription in Febrile Children With Respiratory Symptoms Visiting Emergency Departments in Europe. *Pediatr Infect Dis J.* 2022 Jan 1;41(1):39-44. doi: 10.1097/INF.0000000000003326.
8. Bibby HL, de Koning L, Seiden-Long I, et al. A pragmatic randomized controlled trial of rapid on-site influenza and respiratory syncytial virus PCR testing in paediatric and adult populations. *BMC Infect Dis.* 2022 Nov 16;22(1):854. doi: 10.1186/s12879-022-07796-3.
9. Gentilotti E, De Nardo P, Cremonini E, et al. Diagnostic accuracy of point-of-care tests in acute community-acquired lower respiratory tract infections. A systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2022 Jan;28(1):13-22. doi: 10.1016/j.cmi.2021.09.025.

Scheda redatta dal gruppo di lettura di Reggio Emilia:

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