

## ANTIBIOTICOTERAPIA DELLA RINOSINUSITE: RISULTATI

Antonella Santucci, Pediatra di Famiglia - Perugia

**Introduzione:** Il 2001 ha portato una rilevante novità nell'ambito delle sperimentazioni cliniche per i medici del territorio. Infatti l'articolo 1 della gazzetta ufficiale n. 139 del 18/6/2001 recita  
“1. Le Sperimentazioni cliniche dei medicinali di fase III e particolari sperimentazioni cliniche di fase IV (di specifico interesse per la rilevanza della patologia, dell'intervento terapeutico e delle dimensioni del campione) possono essere effettuate da medici di medicina generale (MMG) e da pediatri di libera scelta (PLS), secondo le modalità riportate nell'allegato I che costituisce parte integrante del presente decreto.....”

Come spesso succede, è necessario del tempo perché le nuove normative vengano recepite dai vari organi competenti e si deve arrivare quindi a maggio 2006 per la prima sperimentazione clinica multicentrica in ambito pediatrico territoriale, che ha coinvolto 75 pediatri di famiglia.

Trattasi di uno studio comparativo, randomizzato, sulla tollerabilità di 2 antibiotici, Panacef e Augmentin, entrambi largamente utilizzati nella pratica quotidiana dal pediatra di famiglia. Lo studio si propone di verificarne gli eventuali effetti collaterali riscontrabili durante il trattamento della faringotonsillite streptococcica (previo riscontro di tampone faringeo positivo al test rapido) e della rinosinusite (diagnosi clinica). La scelta di due diverse patologie, entrambe idonee al trattamento con i suddetti farmaci, aveva lo scopo di verificare eventuali effetti collaterali a 3 giorni dall'inizio del trattamento (end point primario), ma anche dopo un lungo periodo (14gg) di trattamento come quello richiesto in caso di rinosinusite. Il calcolo della numerosità del campione effettuato sull'end point primario (valutazione della tollerabilità a 3 giorni di trattamento, mediante intervista telefonica) indicava un numero di soggetti da arruolare pari a 750.

In effetti, già al momento della pianificazione del trial, era prevista una numerosità ridotta dei casi in trattamento per rinosinusite data la sua incidenza di molto inferiore rispetto alla faringotonsillite streptococcica; da ciò la consapevolezza che la numerosità del campione per la valutazione degli eventi avversi in caso di trattamento prolungato poteva non essere sufficiente ai fini della significatività statistica. E' sembrato comunque utile mantenere questo end point secondario, considerando che il trial non interferiva con il consueto comportamento del pediatra in caso di rinosinusite.

**Risultati preliminari:** A oggi sono stati arruolati 372 pazienti in toto.

72 sono i pazienti arruolati con diagnosi di rinosinusite, di cui 68 randomizzati, 33 in Panacef e 35 in Augmentin. Tutti i 68 pazienti hanno effettuato il contatto a 3 giorni, mentre 32 in Panacef e 33 in Augmentin sono quelli che hanno effettuato la visita finale.

### ***Risultati ottenuti dal contatto a 3 giorni***

Hanno avuto almeno una reazione avversa 8 pz (24,2%) del braccio Panacef e 13 pz. (37,1%) del braccio Augmentin; il numero totale degli eventi era di 22 in Panacef e 36 in Augmentin con un numero medio di reazioni avverse per paziente pari a 0,7 e 1,0 rispettivamente. Gli eventi avversi riguardano essenzialmente l'ambito gastroenterico; la descrizione dettagliata è riportata in tabella 1

Tabella 1: **pazienti affetti da rinosinusite** in cui si sono registrate “**al contatto**” Reazioni Avverse riscontrate nei **primi 3 giorni** di trattamento.

**Tipo, numero e gravità degli R.A. verificatisi**

**PANACEF**

**33 pz.**

hanno avuto almeno una  
Reazione Avversa

**8** (24,2%)

**AUGMENTIN**

**35 pz.**

hanno avuto almeno una  
Reazione Avversa

**13** (37,1%)

gravità			n. eventi	tipo di evento	n. eventi	gravità		
grave	media	lieve				grave	media	lieve
0	1	3	4	nausea	6	0	2	4
0	1	0	1	vomito	3	1	2	0
0	0	2	2	diarrea	3	0	1	2
1	2	1	4	dolori addominali	4	1	1	2
-	-	-	0	rash cutanei	1	0	0	1
-	-	-	0	prurito	2	0	0	2
0	2	3	5	inappetenza	4	0	2	2
0	1	0	1	meteorismo	4	1	0	3
0	1	0	1	borborigmi	3	0	1	2
-	-	-	0	stipsi	1	1	0	0
0	0	2	22	variazioni dell'alvo	1	0	0	1
1	0	1	22	irritabilità	4	1	0	3
<b>2</b>	<b>8</b>	<b>12</b>	<b>22</b>	<b>totale</b>	<b>36</b>	<b>5</b>	<b>9</b>	<b>22</b>

9,1% 36,4% 54,5%

13,9% 25,0% 61,1%

In tab. 2 è riportata la tabella di contingenza con numero di eventi/pz (>1;=1;=0) e trattamento.

Tabella 2: **pazienti affetti da rinosinusite** e numero di Reazioni Avverse riscontrate nei **primi 3 giorni** di trattamento, registrate “**al contatto**”.

**N° eventi verificatisi per paziente**

TRATT.	>di 1 R.A.	1 R.A.	0 R.A.
PANACEF (n.33) <sup>(1)</sup>	3 9,1%	5 15,2%	25 75,8%
AUGMENTIN (n.35) <sup>(1)</sup>	9 25,7%	4 11,4%	22 62,8%

<sup>(1)</sup> n. Pz randomizzati

Test “chi” quadrato: P = 0.197 ns

***Risultati della visita finale dopo 14 giorni di trattamento***

Dei 32 pazienti trattati con Panacef, 9 (28,1%) hanno avuto almeno una reazione avversa, contro 13 dei 33 pazienti (39,4%) trattati con Augmentin. Il numero medio di reazioni avverse per paziente era pari a 0,6 nel primo gruppo contro 1,2 nel secondo.

In tabella 3 è riportato in dettaglio il tipo di evento per gruppo

Tabella 3: pazienti affetti da **rinosinusite** in cui si sono registrate “**nella visita finale**” Reazioni Avverse riscontrate dal **4° giorno al termine (14° giorno) di trattamento**

**Tipo, numero e gravità delle R.A. verificatisi**

**PANACEF**

**32 pz.**

hanno avuto almeno una  
Reazione Avversa

**9** (28,1%)

**AUGMENTIN**

**33 pz.**

hanno avuto almeno una  
Reazione Avversa

**13** (39,4%)

gravità			n. eventi	tipo di evento	n. eventi	gravità		
grave	media	lieve				grave	media	lieve
0	2	2	4	nausea	6	0	0	6
0	1	1	2	vomito	2	0	2	0
0	1	1	2	diarrea	7	2	2	3
0	0	4	4	dolori addominali	6	2	0	4
-	-	-	0	rash cutanei	0	-	-	-
-	-	-	0	prurito	3	0	0	3
0	2	4	6	inappetenza	5	0	3	2
-	-	-	0	meteorismo	2	1	0	1
-	-	-	0	borborigmi	3	1	1	1
-	-	-	0	stipsi	1	1	0	0
0	1	0	1	variazioni dell'alvo	2	0	0	2
0	1	0	1	irritabilità	2	1	0	1
<b>0</b>	<b>8</b>	<b>12</b>	<b>20</b>	<b>totale</b>	<b>39</b>	<b>8</b>	<b>8</b>	<b>23</b>

0 40,0% 60,0%

20,5% 20,5% 58,9%

Test “chi” quadrato:  $p = 0.052$  \* (gl 2)

In tab. 4-5 sono riportati i dati inerenti la compliance, che rappresenta un altro degli end point secondari considerati:

Tabella 4: Valutazione della compliance/tollerabilità con questionario somministrato ai genitori durante la visita finale

		<b>PANACEF 32 pz</b>	<b>AUGMENTIN 33 pz</b>
come ha accettato il farmaco vostro figlio?	con piacere	16 (50%)	3 (9%)
	senza problemi	10 (30%)	15 (46%)
	moderatamente contrariato	5 (16%)	11 (33%)
	decisamente contrariato	1 (3%)	3 (9%)
	rifiuto totale	0	1 (3%)
	<b>“chi” quadrato</b>	<b>p = 0,007 **</b>	

Tabella 5 Valutazione della palatabilità richiesta sia al genitore che al bambino (se in grado di esprimere un’opinione) al termine del trattamento

		<b>PANACEF 32 pz</b>	<b>AUGMENTIN 33 pz</b>
valutazione della palatabilità per il bambino?	decisamente buono	9 (28%)	2 (6%)
	buono	15 (47%)	8 (24%)
	indeciso	3 (9%)	11 (33%)
	cattivo	5 (16%)	9 (27%)
	decisamente cattivo	0	2 (6%)
	<b>“chi” quadrato</b>	<b>p = 0,006**</b>	

		<b>PANACEF 32 pz</b>	<b>AUGMENTIN 33 pz</b>
valutazione della palatabilità per il genitore?	decisamente buono	12 (38%)	4 (12%)
	buono	17 (53%)	14 (42%)
	indeciso	0	8 (24%)
	cattivo	3 (9%)	7 (21%)
	decisamente cattivo	0	0
	<b>“chi” quadrato</b>	<b>p = 0,004**</b>	

**Conclusioni:** trattandosi di risultati ancora parziali questi dati vanno letti con molta cautela. I risultati a 3 gg depongono mediamente per una minor presenza di effetti collaterali nei bambini in trattamento con Panacef, ma tali dati non raggiungono la significatività statistica forse per la scarsa numerosità del campione. A tal proposito può essere interessante considerare i 372 casi totali dove, con una numerosità più consistente, alla significatività clinica si associa anche una significatività statistica. 362 (179 in trattamento con Panacef e 183 in trattamento con Augmentin) sono in totale i

soggetti che hanno risposto al contatto telefonico ai 3 gg di trattamento. Hanno avuto almeno una reazione avversa 45 pz (25%) del braccio Panacef e 78 pz. (43%) del braccio Augmentin ( $p < 0,0004$ ); il numero totale degli eventi è stato di 105 in Panacef e 179 in Augmentin con numero medio di reazioni avverse per paziente pari a 0.59 e 0.98 rispettivamente. Anche in questa valutazione gli eventi avversi riguardano essenzialmente l'ambito gastroenterico con 45 (43%) eventi gastro in Panacef e 97 (55%) in Augmentin. I dolori addominali sono stati 9 (8,5%) in Panacef e 30 (16.8%) in Augmentin ( $p = 0,053$ ).

Molto interessanti sono i risultati ottenuti circa la compliance, che fanno rilevare come la palatabilità e quindi l'accettazione del farmaco sono a favore di Panacef in modo consistente e statisticamente significativo.

Considerato che i due antibiotici hanno uno spettro d'azione praticamente sovrapponibile, se i risultati ora presentati saranno confermati anche dai dati definitivi, si potrà concludere che l'utilizzo di Panacef assicura una più tranquilla assunzione del farmaco da parte del bambino e minori effetti collaterali.