

# Efficacia e tollerabilità di Rokitamicina nella faringotonsillite streptococcica nel paziente pediatrico

## Confronto tra 2 schemi posologici

G. CARAMIA\* - M. MIRAGLIA DEL GIUDICE\*\*

GRUPPO DI STUDIO DELLE INFEZIONI STREPTOCOCCICHE IN PEDIATRIA\*\*\*

\* Divisione di Pediatria - Ospedale "G. Salesi" - Ancona - \*\* Clinica Pediatrica - I° Policlinico - Napoli

\*\*\* G. Banchini (Reggio Emilia) - G.A. Bianchi (Carate Brianza, MI) - A. Cappello (Piedimonte Matese, CE) - F.P. Carmone (Andria, BA) - G. Cattaneo (Moncalieri, TO) - I. Cipollone (Avezzano, AQ) - P. Di Pietro (Genova) - L. Lupi (Napoli) - V. Marrali (Licata, AG) - A. Masciale (Bitonto, BA) - P. Negri (Frascati, RM) - P. Nicoletti (Caltanissetta) - P. Paolucci (S. Giovanni Rotondo, FG) - G. Parisi (Vasto, CH) - L. Perletti (Melegnano, MI) - M.T. Ricca (Sant'Agata di Militello, ME) - E. Ruffini (Ancona) - G. Vignola (Genova Sampierdarena) - S. Zaverio (Voghera, PV)

### Riassunto

Lo studio aveva l'obiettivo di confrontare efficacia e sicurezza terapeutica di due schemi posologici di rokitamicina nella faringotonsillite streptococcica in pediatria.

Sono stati arruolati 77 bambini affetti da faringotonsillite sostenuta da SBEA in 67 casi e da streptococchi spp in 10.

La rokitamicina è stata somministrata per os alla dose di 20 mg/kg × 2/die (49 casi, gruppo bid) o di 15 mg/kg × 3/die (28 casi, gruppo tid), per 10 giorni. Il tampone faringeo si è negativizzato al 3° giorno nel 45.8% dei casi (bid) e nel 53.6% dei casi (tid) ed al 10° giorno, rispettivamente nell'85.4% (bid) e nel 75% (tid) ( $p < 0.01$  vs basale, NS tra dosi).

Al termine del trattamento la faringodinia era assente nel 97.9% dei casi (bid) e nel 100% (tid), la congestione faringea nel 66.7% (bid) e l'adenopatia laterocervicale rispettivamente nel 75% (bid) e nel 60.8% (tid) ( $p < 0.001$  tra tempi, NS tra dosi).

La temperatura corporea risultava normalizzata al terzo giorno di terapia in entrambi i gruppi di trattamento.

Rokitamicina ha dimostrato un'ottima tollerabilità, con un solo caso di lieve nausea (gruppo bid) risoltasi spontaneamente.

I risultati dimostrano una pressoché completa sovrapposibilità dei due schemi posologici di rokitamicina impiegabili nella terapia della faringotonsillite streptococcica.

### Summary

The aim of the study was to compare the efficacy and the safety of rokitamicyn when administered in accord with two dosage schemes in children with streptococcal pharyngotonsillitis.

Seventy seven children suffering from pharyngon-

sillitis were enrolled; SBEA was the etiological agent in 67 cases and Streptococcus in 10 cases.

Rokitamicyn was administered orally at the dosage of 20 mg/kg × 2/day (49 cases; bid group) or 15 mg/kg × 3/day (28 cases, tid group) for 10 days.

The throat swab became negative by the 3<sup>rd</sup> day in 45.8% of cases (bid) and in 53.6% of cases (tid) and by the 10<sup>th</sup> respectively in 85.4% (bid) and in 75% (tid) ( $p < 0.01$  vs baseline, NS between doses).

At the end of the treatment, pharyngodynia was absent in 97.9% (bid) and in 100% (tid) of the treated patients, pharyngeal congestion in 66.7% (bid) and in 82.1% (tid) and laterocervical adenopathy respectively in 75% (bid) and 60.8% (tid) of cases ( $p < 0.001$  between times, NS between doses).

The body temperature returned to normal values by the 3<sup>rd</sup> day in both treatment groups.

Rokitamicyn shows an excellent safety with only one case of mild nausea (bid group) disappearing without any action needing to be taken.

The results show the efficacy of rokitamicyn in streptococcal pharyngotonsillitis in children in a not comparable way for the two dosage schemes administered.

### Introduzione

Gli streptococchi costituiscono parte della normale flora batterica presente a livello delle vie aeree superiori, del tratto gastroenterico, della cute e delle mucose e, contemporaneamente, rappresentano i più comuni agenti eziologici delle infezioni respiratorie in pediatria (1).

Lo Streptococcus pyogenes o Streptococco β-emolitico di gruppo A (SBEA), è stato riconosciuto come responsabile di infezioni respiratorie anche di una certa gravità, oltre ad essere associato alla condizione di "portatore" (2).

Nell'ultimo decennio si è registrato un modesto aumento della frequenza di sequele di infezioni sostenute da SBEA, quali febbre reumatica e glomerulonefrite, in opposizione di tendenza rispetto al progressivo calo dell'incidenza della malattia reumatica verificatosi dopo gli anni '50 (3).

Le ragioni di questo fenomeno non sono state definitivamente chiarite, benché ne sia ipotizzata la responsabilità da parte dei ceppi reumatogeni e nefritogeni particolarmente virulenti e/o la presenza di un cofattore di probabile natura virale.

Inoltre, nel paziente pediatrico si riscontrano alcuni fattori maggiormente predisponenti l'insorgere di infezioni respiratorie quali:

- a) il ridotto calibro delle vie aeree che favorisce il ristagno delle secrezioni;
- b) la coabitazione in nuclei con adulti e bambini e la scolarizzazione precoce;
- c) l'imaturità dei meccanismi di difesa immunologica transitoria sostenuta soprattutto da immunoglobuline di superficie (IgAs) (1).

Lo SBEA è solitamente sensibile a molti antibiotici, tra cui la penicillina a cui risulta *in vitro* sempre sensibile; *in vivo* tuttavia, il trattamento con penicillina può essere associato alla mancata eradicazione per motivi quali dosaggio inadeguato, scarsa compliance ed idrolisi ad opera di  $\beta$ -lattamasi prodotte dai ceppi batterici commensali della flora orofaringea, coesistenti con lo SBEA e che lo proteggono dall'azione della penicillina inattivandola prima che questa possa agire (2).

Tra le famiglie di antibiotici che possono essere utilizzate in pediatria, i macrolidi rappresentano un importante riferimento.

Tra questi la rokitamicina, caratterizzata da un anello lattonico a 16 atomi, ha presentato in precedenti studi condotti sulle infezioni delle vie respiratorie in pediatria un interessante profilo di efficacia clinica (4, 5) e microbiologia (6), con attività di eradicazione di ceppi di *S. pyogenes* (MIC<sub>90</sub> = 0.12 mg/L); (7,8), *S. pneumoniae*, *H. influenzae* e *Mycoplasma pneumoniae*.

L'efficacia clinica della rokitamicina è correlata alle sue caratteristiche farmacocinetiche che ne evidenziano un'azione battericida già a concentrazioni prossime alle MIC, unitamente ad un prolungato effetto post-antibiotico e ad una ridotta interferenza con la chemotassi dei leucociti.

La posologia cui viene abitualmente prescritta la rokitamicina nell'adulto è pari a 400 mg bid. Studi di farmacocinetica nell'adulto, anche dopo somministrazioni ripetute, indicano che la molecola ha un'emivita molto breve (circa 1 ora) e ulteriori studi nel bambino evidenziano che il picco di concentrazione plasmatica dopo una dose di 15 mg/kg si raggiunge dopo un'ora dal-

la somministrazione (9, 10). In base a tali considerazioni si può supporre che la bisomministrazione quotidiana non rappresenti il dosaggio ottimale o che comunque la terapia sia sottodosata.

È stato ritenuto opportuno allestire uno studio clinico per confrontare efficacia e sicurezza terapeutica di due schemi posologici di rokitamicina rispettivamente pari a mg/kg/die in bid e a 45 mg/kg/die in tid, nel trattamento della faringotonsillite streptococcica del paziente pediatrico.

## Pazienti e metodi

Lo studio policentrico è stato condotto dal Gruppo di Studio per le infezioni streptococciche in pediatria, costituito da 24 Cliniche / Divisioni Pediatriche rappresentative dell'intero territorio nazionale.

Si includevano bambini di entrambi i sessi, di età complessiva tra i 3 ed i 14 anni, affetti da faringotonsillite streptococcica.

La diagnosi era posta in seguito a:

- **Conferme cliniche:** faringodinia, arrossamento faringotonsillare, adenopatia laterocervicale dolente;
- **Conferme microbiologiche:** positività del tampone per *Streptococcus pyogenes* (o positività ad un test rapido per la ricerca degli antigeni streptococcici), incremento di VES (> 30 mm/1<sup>a</sup> h), PCR (> 20 µg/mL) e leucociti circolanti (> 8.000/mm<sup>3</sup>).

Non erano ammessi pazienti con nota ipersensibilità ai macrolidi, in trattamento antibiotico nelle ultime 96 ore, con alterazioni della funzionalità epatica e renale, o contemporaneamente coinvolti in altri studi.

Lo studio policentrico seguiva un disegno sperimentale controllato tra schemi, posologici, per gruppi paralleli, randomizzato entro centri.

Lo studio è stato condotto in accordo con i principi di Helsinki e sue revisioni; in particolare, i genitori fornivano il proprio informato consenso alla partecipazione alla nel rispetto della riservatezza dei dati.

In base alla randomizzazione, ogni paziente assumeva rokitamicina(\*) per os in formulazione granulare per soluzione estemporanea 20 mg/kg 2 volte/die (1 assunzione ogni 12 ore) oppure 15 mg/kg 3 volte/die (1 assunzione ogni 8 ore).

La randomizzazione per l'assegnazione del trattamento è stata effettuata utilizzando le tabelle dei numeri casuali di Fischer e Yates.

Il trattamento aveva una durata di 10 giorni. Al basale, dopo 3 ( $\pm$  1) giorni, venivano valutati parametri clinici quali: faringodinia e arrossamento faringeo, mediante scala semiquantitati-

(\*) Rokital® - Formenti

va (assente, lieve, moderato, intenso); adenopatia laterocervicale (presente/assente).

In corrispondenza delle stesse visite, veniva effettuato un tampone faringeo per identificare il patogeno ed un successivo antibiogramma (utilizzando dischetti impregnati con 30 µg di rokitamicina); in alternativa poteva essere utilizzato un test rapido per la ricerca degli antigeni streptococcici.

Inoltre, i genitori quotidianamente annotavano su un'apposita scheda promemoria, la temperatura corporea valutata alle ore 9 ed alle ore 18, ed un giudizio sulla palatabilità della rokitamicina (molto buona, buona, dolce, amara, cattiva) in base all'osservazione del piccolo paziente al momento dell'assunzione dell'antibiotico. Le stesse valutazioni venivano ripetute anche dopo 30 (± 5) giorni dal basale, alla visita di follow-up. Al termine del trattamento, il pediatra esprimeva il proprio giudizio di efficacia utilizzando una scala semiquantitativa a 4 punti (nulla, scarsa, discreta, buona). Durante l'intero periodo di studio non dovevano essere somministrati altri antibiotici, per non influenzare le valutazioni previste, mentre era ammesso l'utilizzo del paracetamolo, quale trattamento antipiretico.

I pazienti trattati per meno di 3 giorni, erano esclusi dalla valutazione finale.

Veniva registrata l'insorgenza di eventuali eventi avversi rilevati dal medico o riferiti dal paziente, relativa gravità, durata e rapporto con il trattamento.

Per l'analisi statica dei dati, è stato utilizzato il programma Bio Medical Data Processing (BMDP) - Statistical Software Inc ©, 1990.

La descrizione e l'analisi della distribuzione dei parametri, è stata eseguita con indici di tendenza centrale (media aritmetica) e di dispersione (deviazione ed errore standard).

L'omogeneità iniziale è stata valutata con il t test, per le variabili parametriche (età, peso, durata della terapia, VES, PCR, conta leucocitaria, temperatura corporea) e con il test del X<sup>2</sup> con correzione di Yates per quelle non parametriche (suddivise in sessi, gravità della sintomatologia al basale).

Le variabili non parametriche sono state confrontate tra tempi con il test di Friedman per gruppo di dosaggio e con il test del X<sup>2</sup> tra gruppi a ciascun tempo; le variabili parametriche sono state analizzate mediante analisi della varianza per misure ripetute con un raggruppamento.

## Risultati

Sono stati arruolati nello studio 77 bambini, di cui 49 sono stati trattati con rokitamicina 20 mg/kg bid e 28 con rokitamicina 15 mg/kg tid. Le caratteristiche anamnestiche sono riportate in tabella 1.

Tab. 1 - Casistica ammessa allo studio (N. 77)

	BID	TID
<b>PAZIENTI (N.)</b>	49	28
<b>SESSO</b>		
M	63.8%	51.4%
F	36.2%	42.8%
<b>ETÀ (anni)</b>		
Media	5.7	6.0
± DS	± 2.4	± 2.8
<b>PESO (kg)</b>		
Media	21.2	22.8
± DS	± 6.4	± 8.0
BID = rokitamicina 20 mg/kg 2/die		
TID = rokitamicina 15 mg/kg 3/die		

Il trattamento antibiotico, ha avuto una durata di 10.2 giorni per i casi trattati secondo lo schema bid, e di 10.1 giorni per quelli trattati secondo lo schema tid; la dose totale di rokitamicina assunta è stata rispettivamente di 783.4 ± 229 (DS) mg (bid) e di 992 ± 349 (DS) mg (tid).

Il tampone faringeo, positivo per lo streptococco al basale per tutti i pazienti, si è negativizzato in 3<sup>a</sup> giornata nel 45.8% dei casi del gruppo bidd e nel 53.6% nel gruppo tid, ed in 10<sup>a</sup> giornata rispettivamente nell'85.4% (bid) e nel 75% (tid) (NS tra dosi,  $p < 0.001$  X<sup>2</sup> vs basale).

Lo streptococco β-emolitico di gruppo A-SBEA, è stato isolato al basale nel 83,3% dei pazienti inclusi nel gruppo bid e nel 93,3% di quelli inclusi nel gruppo tid, nei restanti casi l'agente eziologico era indicato come streptococco spp. In terza giornata, lo SBEA veniva ancora isolato nel 29.1% (bid) e nel 37.5% (tid) ed in 10<sup>a</sup> giornata residuava rispettivamente nel 6.2% e nel 10.7% dei casi.

La faringodinia, presente all'ammissione in 41/48 (bid) e in 25/28 casi considerati, è significativamente migliorata in entrambi i gruppi dopo 3 giorni di terapia ( $p < 0.05$  vs basale, Friedman per entrambi i gruppi), con percentuali di scomparsa del 39.6% (bid) e del 46.4% (tid); dopo 10 giorni di terapia le percentuali di scomparsa erano del 97.9% (bid) e del 100% (tid), ( $p < 0.001$  tra tempi, Friedman per entrambi i gruppi - NS tra dosi) (Figura 1).

La congestione faringea, rilevata al basale in tutti i pazienti, si è significativamente ridotta dopo 3 giorni ( $p < 0.05$  vs basale, Friedman) con entrambi gli schemi ed è progressivamente migliorata fino a scomparire nel 66.7% dei casi del gruppo bid, e nell'82.1% di quelli del gruppo tid dopo 10 giorni di trattamento ( $p < 0.001$  tra tempi, Friedman) (Figura 1).

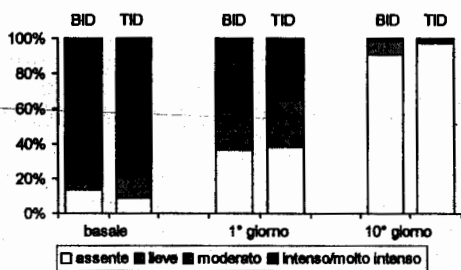
L'adenopatia laterocervicale presente al basale in 42/48 casi per bid ed in 27/28 casi per tid, persisteva al 3° giorno nel 72.9% (35/48, bid) e nel

78.6% (22/28, tid) ma residuava nel 25% (12/48, bid) e nel 39.2% (11/28, tid) al 10° giorno ( $p < 0.001$  vs basale,  $X^2$ ).

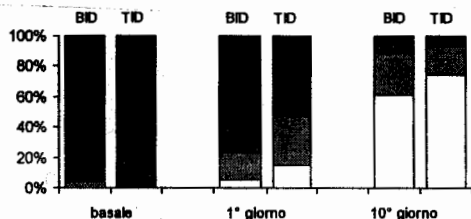
La temperatura corporea, registrata dal genitore al mattino ed alla sera, si è assestata sui valori normali, dopo il terzo giorno di terapia, presentando andamento sovrapponibile con entrambi gli schemi posologici, come visibile dalla figura 2 ( $p < 0.001$  vs basale, NS tra dosi, ANOVA).

**Figura 1** - Faringodinia e congestione faringea, durante trattamento con rokitamicina 20 mg/kg  $\times$  2/die (bid) oppure 15 mg/kg  $\times$  3/die (tid).

#### FARINGODINIA

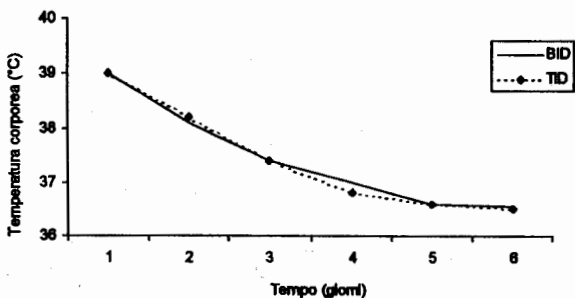


#### CONGESTIONE FARINGEA



Il giudizio sull'efficacia clinica espresso dal pediatra al termine della terapia, è stato buono nell'80% dei casi con bid e nel 68.7% con tid, discreta nel 15% (bid) e nel 12.5% (tid), nulla/scarso rispettivamente nel 6% (bid) e 18.7% (tid). Il giudizio sulla palatabilità della rokitamicina, quotidianamente raccolto dai genitori, è rappresentato in figura 3, ed è stato globalmente favorevole all'antibiotico nel 73% nel gruppo bid e nel 78.6% del gruppo tid.

**Figura 2** - Temperatura corporea serale, durante trattamento con rokitamicina 20 mg/kg  $\times$  2/die (bid) oppure 15 mg/kg  $\times$  3/die (tid) media  $\pm$  DS



Rokitamicina è stata complessivamente molto ben tollerata: è stato registrato un unico caso di lieve nausea comparsa dopo 6 giorni di trattamento in un bambino inserito nel gruppo bid e che assumeva 700 mg/die di antibiotico; la nausea si è spontaneamente risolta dopo 4 giorni. Al follow-up, 20 giorni dopo la sospensione del trattamento, si è verificata la scomparsa di tutti i sintomi considerati, in entrambi i gruppi di trattamento.

#### Discussione

Lo studio si proponeva il confronto terapeutico tra due schemi posologici di rokitamicina nella faringotonsillite streptococcica in pediatria in cui la rokitamicina era già risultata efficace come suggerito da qualche precedente pubblicazione (4, 6).

Le percentuali di eradicazione dello *Streptococcus pyogenes* alla 10<sup>a</sup> giornata, pari rispettivamente al 93.8% (bid) e all'89.3% (tid), sono indicative di un'elevata attività battericida di rokitamicina.

Inoltre, i risultati emersi dallo studio evidenziano anche una sostanziale sovrapponibilità dell'efficacia clinica dei due schemi posologici confrontati (20 mg/kg bid, 15 mg/kg tid).

In particolare, si è assistito ad un paragonabile andamento nella normalizzazione della temperatura corporea, verificatosi al terzo giorno di terapia, in corrispondenza di una riduzione significativa della gravità di faringodinia e congestione faringea.

Tali dati, indicano una particolare maneggevolezza della rokitamicina nella faringotonsillite streptococcica del bambino: il pediatra può infatti adattare lo schema posologico al piccolo paziente, soddisfacendo la necessità di un'adeguata copertura antibiotica ed aumentando la compliance alla terapia da parte del genitore.

È noto, infatti, che in taluni casi terapie che prevedono un maggior numero di somministrazioni (es. tid) sono interpretate dal genitore ansioso come espressione di una maggiore cura del piccolo con notevole soddisfazione del senso materno.

D'altro canto per i genitori meno apprensivi la buona efficacia della bisomministrazione garantisce l'affidabilità della terapia prescritta.

L'acquisizione circa la possibilità di impiego della rokitamicina, macrolide a 16 atomi, nell'infezione streptococcica diviene particolarmente importante alla luce delle possibilità di insuccesso clinico di altri macrolidi, quali claritromicina e eritromicina, imputabili ad un incremento delle resistenze batteriche nei loro confronti, recentemente emerso in alcune zone del paese (11).

L'individuazione e lo studio di ceppi di *S. pyogenes* eritromicina-resistenti, è stata infatti oggetto di numerosi studi nel corso di questi ultimi anni, al fine di modificare le impostazioni terapeutiche fino ad ora adottate.

Infatti, la resistenza crociata dimostrata da indagini microbiologiche che la *S. pyogenes* ha sviluppato nei confronti dei macrolidi a 14 e 15 atomi, non si evidenzia nei confronti di quelli a 16 atomi (11).

Questo potrebbe parzialmente essere imputabi-

le alle caratteristiche farmacocinetiche della rokitamicina che possiede un'azione battericida a concentrazioni prossime alle MIC<sub>90</sub>, un prolungato effetto post-antibiotico (1.9-4 ore) ed una minore interferenza con la chemiotassi dei linfociti polimorfonucleati (12).

I risultati clinici ottenuti in questo studio, concordano con quanto suggerito dalle evidenze microbiologiche supportando l'efficacia dell'impiego terapeutico della rokitamicina nella faringotonsillite streptococcica in pediatria.

Fig. 3 - Giudizio di palabilità della rokitamicina al termine del trattamento

