

Trattamento della faringotonsillite acuta batterica in età pediatrica: una metanalisi

Treatment of acute bacterial tonsillopharyngitis in paediatrics: a meta-analysis

¹Silvano Esposito, ²Andrea Novelli, ¹Silvana Noviello, ³Gioacchino D'Errico

¹Dipartimento di Malattie Infettive, Seconda Università degli Studi di Napoli, Italy;

²Dipartimento di Farmacologia, Università degli Studi di Firenze, Italy;

³Dipartimento di ORL, Seconda Università degli Studi di Napoli, Italy

INTRODUZIONE

La faringotonsillite rappresenta, nel nostro Paese, la più comune infezione nella pratica clinica pediatrica; la sua etiologia è strettamente correlata all'età del paziente. Infatti, i virus sono gli agenti etiologici più frequenti nella fascia di età inferiore ai tre anni mentre l'etiologia è più spesso batterica nella fascia di età superiore e lo streptococco beta-emolitico di Gruppo A (SBEGA) è responsabile di una percentuale compresa tra il 20 e il 40% di tutti gli episodi di faringotonsillite batterica nei pazienti di età compresa tra i 5 e gli 11 anni [1]. La faringotonsillite streptococcica è un'infezione autolimitante ma una efficace terapia antibiotica si rende comunque indispensabile al fine non solo di migliorare più rapidamente la sintomatologia e di ridurre il periodo di contagiosità ma anche di prevenire le complicanze, suppurative e non.

Nonostante la terapia della faringotonsillite streptococcica sia ancora oggi oggetto di controversia, in particolare per quanto attiene alla scelta dell'antibiotico e alla durata del trattamento, un ciclo di terapia di 10 giorni con penicillina è attualmente lo schema terapeutico di prima scelta [2]. Opzioni terapeutiche alternative, quali ad esempio eritromicina somministrata alla dose di 15 mg/kg/tid per 10 giorni, sono riservate ai pazienti con anamnesi positiva di ipersensibilità alla penicillina.

In contrasto con le linee guida, diversi autori hanno però riportato percentuali di fallimento terapeutico a seguito di terapia con penicillina pari a 30-37% [3, 4]. Tra le possibili spiegazioni di volta in volta addotte per motivare le ragioni di tali fallimenti sono da citare l'inattivazione enzimatica della penicillina da parte delle betalattamasi prodotte dai microrganismi commensali presenti nell'*habitat* oro-faringeo, la possibile tolleranza di ceppi di SBEGA alla penicillina e l'intracellularità dello streptococco nelle cripte tonsillari [5-7]. La scarsa aderenza alla terapia con penicillina rappresenta un ulteriore possibile fattore responsabile del fallimento della terapia con penicillina orale somministrata 3-4 volte al giorno [8]. D'altra parte in letteratura sono disponibili numerosi dati che dimostrano una elevata efficacia terapeutica di cefalosporine orali e macrolidi [9-13]. Scopo del presente studio è stato quello di condurre una metanalisi degli studi controllati randomizzati disponibili in letteratura che abbiano confrontato l'efficacia clinica, la tollerabilità e la *compliance* del cefaclor con altri antibiotici abitualmente impiegati nel trattamento della faringotonsillite batterica acuta in età pediatrica.

MATERIALI E METODI

L'inclusione nella metanalisi è stata limitata esclusivamente agli studi prospettici e rando-

mizzati, condotti in aperto o singolo/doppio cieco, volti a valutare l'efficacia clinica e batteriologica, la tollerabilità e la *compliance* del cefaclor in confronto ad altri antibiotici nel trattamento della faringotonsillite batterica acuta in età pediatrica. Sono stati oggetto di valutazione solo i lavori recensiti in PubMed/Medline reperiti utilizzando le parole chiave "Cefaclor and pharyngitis; Cefaclor and tonsillitis", limitando la ricerca ai lavori pubblicati nel periodo 1979-2003 [14-27].

La qualità dei lavori è stata definita in accordo con il punteggio di Jadad al fine di limitare eventuali errori di distorsione (*bias*) e quelli casuali [28]. In particolare, in accordo al sistema utilizzato, è stato attribuito un punto per ciascuna delle seguenti caratteristiche: studio randomizzato, studio condotto in doppio cieco, studi nei quali eventuali esclusioni e *dropouts* fossero descritti; un punto aggiuntivo è stato attribuito agli studi nei quali i criteri di randomizzazione o la metodica utilizzata per condurre lo studio in doppio cieco era descritta con appropriatezza; viceversa, un punto è stato sottratto agli studi in cui tale descrizione risultava inappropriata. Gli studi con punteggio finale inferiore a 1 sono stati esclusi dall'analisi. Sono stati esclusi dalla metanalisi gli *abstracts*, le rassegne, i capitoli di libri, i casi clinici, le lettere all'editore, gli editoriali, gli studi retrospettivi e i dati non pubblicati. I lavori pubblicati su più di un giornale sono stati considerati una sola volta.

Gli studi a tre bracci sono stati suddivisi in due parti e i due diversi regimi terapeutici sono stati confrontati con lo stesso trattamento effettuato con cefaclor [16, 24].

L'analisi si è basata su una tabella di contingenza 2 x 2 con classificazione in funzione del trattamento e del numero di guarigioni/miglioramenti, effetti collaterali, e *compliance*. La valutazione è stata effettuata con il test del Chi quadrato. La stima complessiva dell'efficacia dei trattamenti è stata calcolata con la media pesata dell'Odds Ratio secondo il test di Mantel-Haenszel e gli intervalli di confidenza associati al 95%. Tutti i calcoli sono stati eseguiti utilizzando un sistema SAS v.8.

■ RISULTATI

Complessivamente, hanno soddisfatto i criteri di inclusione nello studio di metanalisi (disegno prospettico, comparativo, randomizza-

zione dei pazienti, punteggio di Jadad ≥ 1 , descrizione dei criteri di inclusione/esclusione dei pazienti e definizione di guarigione/miglioramento e fallimento terapeutico) e hanno quindi costituito la base dei dati aggregati della metanalisi, quattordici lavori che hanno valutato l'efficacia clinica, la tollerabilità e la *compliance* di Cefaclor rispetto a farmaci di confronto nel trattamento della faringotonsillite batterica acuta in età pediatrica.

Tuttavia, i risultati di seguito esposti si riferiscono ad un numero superiore di studi, poiché due dei 14 studi presentavano tre bracci in cui due diversi schemi di trattamento venivano confrontati con il gruppo cefaclor e sono quindi stati sdoppiati in due parti, per un totale di 16 lavori.

Di questi, 12 studi erano multicentrici e 2 monocentrici; 11 erano stati condotti in aperto, 4 in singolo cieco e solo uno in doppio cieco.

Nella maggior parte dei casi il farmaco di confronto era rappresentato da una betalattamina

Tabella 1 - Numero di lavori inclusi nella metanalisi distribuiti per antibiotico di confronto.

Antibiotici di confronto	N. lavori
Amoxicillina	1
Co-amoxiclav	3
Penicillina V	3
Penicillina VK	2
Cefadroxil	1
Cefprozil	2
Eritromicina	1
Josamicina	1
Azitromicina	2
Totale	16

Tabella 2 - Numero di lavori inclusi nella metanalisi distribuiti per durata del trattamento.

Durata	Cefaclor (n. lavori)	Antibiotici di confronto (n. lavori)
3 gg	-	2*
5 gg	1	1
8,4 ± 1,6	2	2
10 gg	13	12
*azitromicina		

Tabella 3 - Efficacia clinica di cefaclor e dei farmaci di confronto valutata al termine della terapia (16 lavori).

Bibliografia	Totale pz valutabili per efficacia clinica	Antibiotico di confronto	N. pazienti guariti cefaclor (%)	N. pazienti guariti comparatori (%)	Significatività statistica Mantel Haenszel OR (IC)
	1498	Penicilline	716/745 (96,1)	708/753 (94,0)	
26	348	Amoxicillina	170/175 (97,1)	165/173 (95,3)	
24, 25, 27	437	Co-amoxiclav	209/217 (96,3)	211/220 (95,9)	
14, 16, 18	532	Penicillina V	258/263 (98,1)	253/269 (94,1)	
15, 19	181	Penicillina VK	79/90 (87,7)	79/91 (86,8)	
	1094	Cefalosporine II generazione	351/406 (86,5)	639/688 (92,9)	
17	210	Cefadroxil	81/104 (77,9)	101/106 (95,3)	
20, 21	884	Cefprozil	270/302 (89,4)	538/582 (92,4)	
	941	Macrolidi	456/473 (96,4)	415/468 (88,7)	
24	143	Eritromicina	68/74 (91,9)	53/69 (76,8)	
16	388	Josamicina	188/192 (97,9)	173/196 (88,3)	
22, 23	410	Azitromicina	200/207 (96,6)	189/203 (93,1)	
Totale	3533		1523/1624 (93,8%)	1762/1909 (92,3%)	1.21 (0.95/1.48)

(12 lavori), in 4 casi da un macrolide, come riportato in dettaglio nella Tabella 1. La determinazione dell'efficacia clinica e della tollerabilità costituivano un *end point* di tutti gli studi con-

siderati; al contrario la *compliance* era stata stimata soltanto in 4 lavori.

Nella maggior parte degli studi, il trattamento con cefaclor (13/16) e con i farmaci di con-

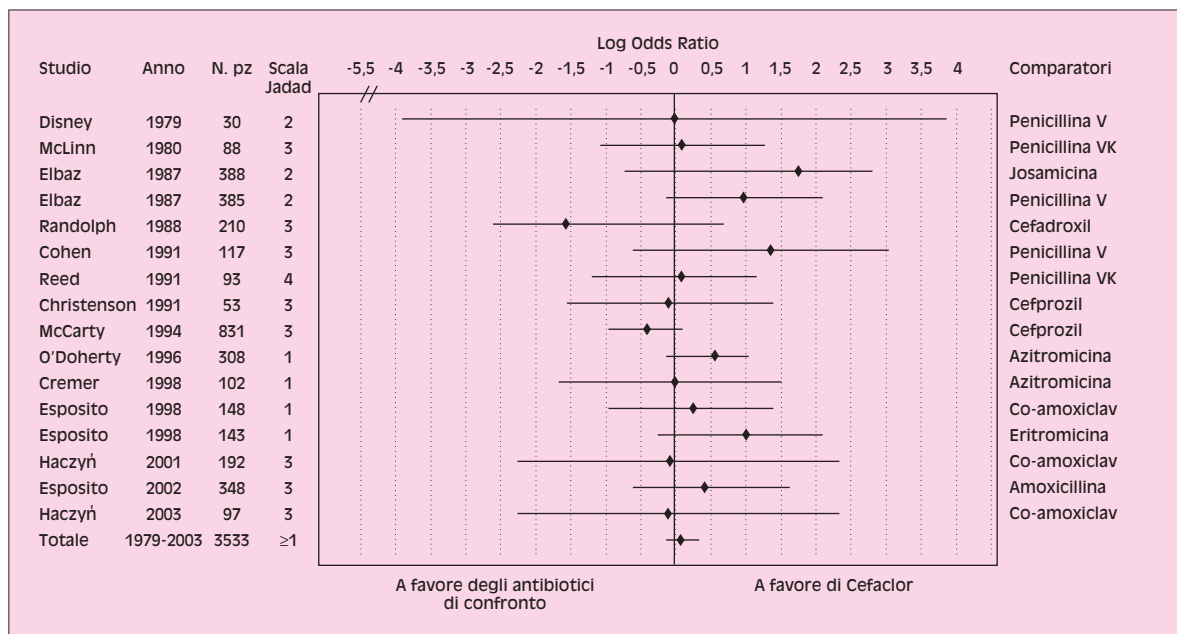


Figura 1 - Efficacia clinica di cefaclor e dei farmaci di confronto valutata al termine della terapia (16 lavori).

Tabella 4 - Efficacia batteriologica di cefaclor e dei farmaci di confronto valutata al termine della terapia (14 lavori).

Bibliografia	Totale pz valutabili per efficacia batteriologica	Antibiotico di confronto	Eradicazione batteriologica cefaclor N. pz (%)	Eradicazione batteriologica comparatori N. pz (%)	Significatività statistica Mantel Haenszel OR (IC)
	1046	Penicilline	475/521 (91,1)	469/525 (89,3)	
26	348	Amoxicillina	166/175 (94,8)	163/173 (94,2)	
24	148	Co-amoxiclav	68/74 (91,9)	67/74 (90,5)	
27	94	Co-amoxiclav	38/47 (80,8)	39/47 (83)	
25	128	Co-amoxiclav	53/64 (82,8)	57/64 (89)	
18	117	Penicillina V	54/56 (96,4)	49/61 (80,3)	
14	30	Penicillina V	15/15 (100)	15/15 (100)	
15	88	Penicillina VK	38/43 (88,4)	39/45 (86,6)	
19	93	Penicillina VK	43/47 (91,5)	40/46 (87)	
	1094	Cefalosporine II generazione	382/406 (94)	654/688 (95)	
17	210	Cefadroxil	98/104 (94,2)	103/106 (97,1)	
20	53	Cefprozil	19/20 (95)	30/33 (90,9)	
21	831	Cefprozil	265/282 (94)	521/549 (94,5)	
	477	Macrolidi	222/239 (89,1)	202/238 (71)	
24	143	Eritromicina	68/74 (91,9)	53/69 (76,8)	
23	98	Azitromicina	39/46 (84,7)	33/52 (63,4)	
22	236	Azitromicina	115/119 (96,7)	116/117 (99,1)	
Totale	2617		1079/1166 (92,5)	1325/1451 (91,3)	1.26 (0.97/1.55)

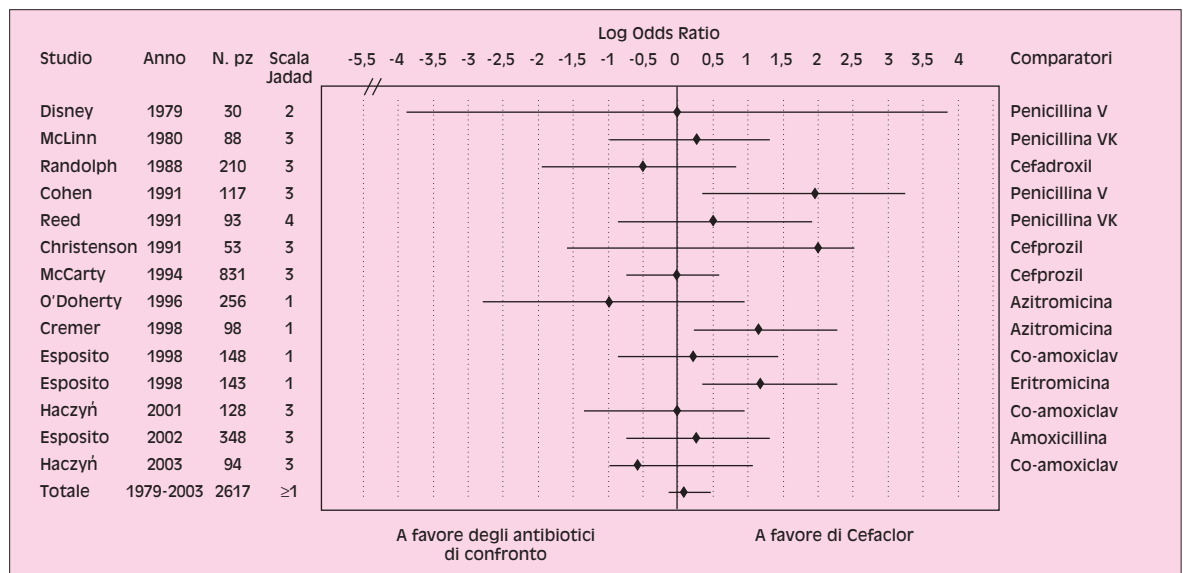


Figura 2 - Efficacia batteriologica di cefaclor e dei farmaci di confronto valutata al termine della terapia (14 lavori).

Tabella 5 - Eventi avversi in corso di terapia con cefaclor e comparatori (13 lavori).

Bibliografia	Totale pz valutabili per efficacia clinica	Antibiotico di confronto	N. eventi avversi in pazienti trattati con cefaclor (%)	N. eventi avversi in pazienti trattati con comparatori (%)	Significatività statistica Mantel Haenszel OR (IC)
	1545	Penicilline	68/725 (9,4)	107/671 (15,9)	
26	384	Amoxicillina	16/192 (8,3)	18/192 (9,4)	
24	148	Co-amoxiclav	6/74 (8,1)	10/74 (13,5)	
27	100	Co-amoxiclav	3/49 (6,1)	16/51 (31,4)	
25	200	Co-amoxiclav	16/100 (16)	29/100 (29)	
18	117	Penicillina V	2/56 (3,6)	0/61 (0)	
14	30	Penicillina V	2/15 (13,3)	1/15 (6,7)	
16	385	Penicillina V	8/192 (4,2)	18/193 (9,3)	
15	88	Penicillina VK	0/43 (0)	0/45 (0)	
19	93	Penicillina VK	15/47 (31,9)	15/46 (32,6)	
	78	Cefalosporine II generazione	4/28 (14,3)	17/50 (34)	
20	78	Cefprozil	4/28 (14,3)	17/50 (34)	
	653	Macrolidi	23/326 (7)	55/327 (16,8)	
24	143	Eritromicina	6/74 (8,1)	8/69 (11,6)	
23	122	Azitromicina	9/60 (15)	11/62 (17,7)	
16	388	Josamicina	8/192 (4,2)	36/196 (18,4)	
Totale	2276		95/1122 (8,5)	179/1154 (15,5)	0.49 (0.22/0.76)

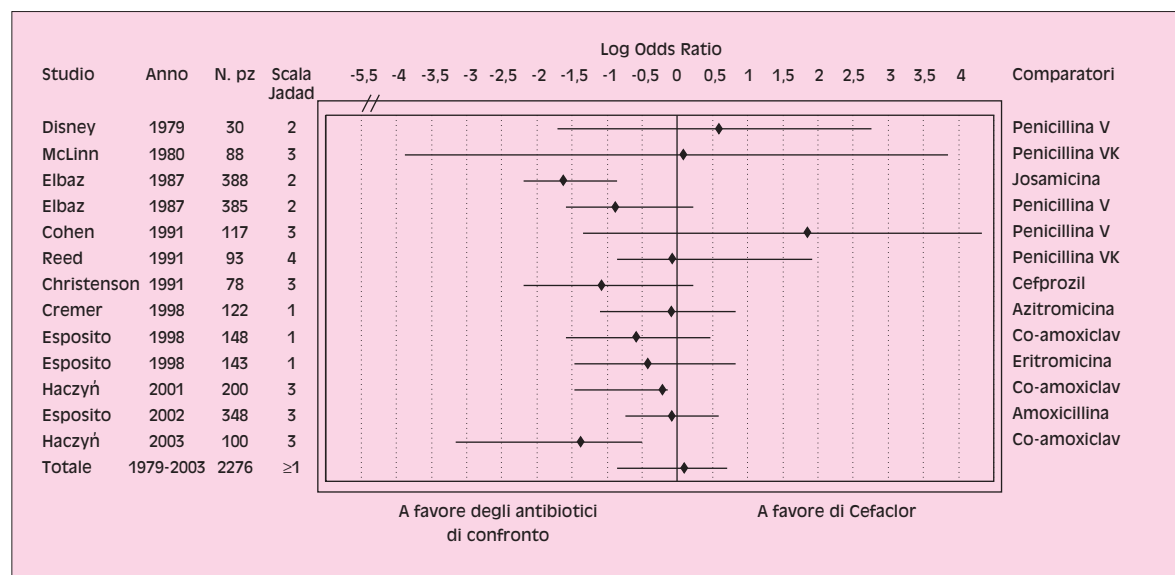


Figura 3 - Reazioni avverse al cefaclor e comparatori (13 lavori).

fronto (12/16) era stato di durata pari a 10 giorni (Tabella 2).

Il cefaclor ed i comparatori erano stati somministrati secondo schemi posologici abitualmente adottati in accordo alle caratteristiche farmacocinetiche dei singoli antibiotici.

Al termine della terapia, l'efficacia clinica del cefaclor, valutata in termini di guarigione/miglioramento in tutti gli studi inclusi nella meta-analisi, è risultata sovrapponibile a quella dei comparatori (93,8% versus 92,3%). La differenza osservata non è statisticamente significativa (Odds Ratio 1.21, IC 0.95/1.48) (Tabella 3 e Figura 1).

Nove dei sedici studi considerati hanno valutato l'efficacia clinica della terapia anche al *follow-up* e i risultati sono stati sovrapponibili a quelli osservati al termine della terapia, ovvero 94% per i pazienti trattati con cefaclor versus 92,4% per quelli trattati con antibiotici di confronto (Odds Ratio 1.26, IC 0.82/1.7) [14, 15, 22-27].

La maggior parte degli studi (14/16 lavori) ha valutato l'efficacia batteriologica, ovvero l'eradicazione dello streptococco beta-emolitico di gruppo A, al termine della terapia, evidenziando una percentuale maggiore di eradicazione successiva al trattamento con cefaclor (92,5%) rispetto ai farmaci di confronto (91,3%), Odds Ratio 1.2, IC 0.97/1.5 [14, 15, 17-27] (Tabella 4 e Figura 2).

In quasi tutti questi studi, (12/14 lavori) inoltre, l'efficacia batteriologica è stata determinata anche al *follow-up* con i seguenti risultati: 88,4% nei pazienti trattati con cefaclor versus 87,2% nei pazienti sottoposti a terapia con gli antibiotici di confronto (Odds Ratio 1.1, IC 0.81/1.42) [14, 15, 17-19, 22-27]. All'analisi statistica, comunque, le differenze osservate sia al termine della terapia sia al *follow-up* non sono risultate significative.

La *compliance* è risultata sovrapponibile nei due gruppi di pazienti (cefaclor media = 100%; comparatori media = 98,3%). L'esiguo numero di lavori che ha preso in considerazione il parametro *compliance* non ha consentito di effettuare un'analisi statistica [18, 20, 26, 27].

Gli eventi indesiderati si sono verificati nel 8,5% (95/1122) dei pazienti che hanno assunto cefaclor: una percentuale inferiore, e statisticamente significativa, rispetto a quella osservata nei pazienti trattati con gli antibiotici di confronto (15,5%, 179/1154 pazienti) (Odds Ratio 0.49, IC 0.22/0.76; $P < 0.0001$).

In entrambi i gruppi di trattamento, gli eventi

indesiderati di più frequente osservazione sono stati rappresentati dalla diarrea e dai disturbi gastro-intestinali in genere (Tabella 5 e Figura 3).

■ DISCUSSIONE

Più di mezzo secolo è ormai trascorso da quando, nell'ormai lontano 1953, Denny e Wannamaker dimostrarono inequivocabilmente che un ciclo di terapia di 10 giorni con penicillina era in grado di ridurre in maniera significativa l'insorgenza di febbre reumatica acuta conseguente alla faringotonsillite streptococcica; esami colturali su tamponi faringei, effettuati a distanza di quattro settimane dall'inizio della terapia, evidenziarono una percentuale significativamente inferiore di isolamento di Streptococco beta-emolitico di gruppo A nei pazienti trattati con penicillina rispetto a quelli non trattati [29]. Fu dunque a partire da quel momento che il ciclo di terapia di 10 giorni con penicillina orale si è imposto come il *gold standard* per il trattamento della faringotonsillite streptococcica e l'eradicazione batteriologica continua a rappresentare il criterio di valutazione dell'efficacia di qualunque terapia antibiotica alternativa.

Ciononostante, l'appropriatezza della terapia con penicillina per il trattamento della faringotonsillite streptococcica è ampiamente dibattuta. Alla luce, infatti, di una meta-analisi di 19 studi comparativi che ha evidenziato, a partire dal 1980, una diminuzione dell'efficacia batteriologica unitamente ad alcune epidemie di febbre reumatica acuta successive alla terapia con penicillina, è stato proposto che per il trattamento della faringotonsillite streptococcica gli agenti di prima linea debbano essere le cefalosporine piuttosto che la penicillina [30, 31]. Per converso, altri autori sostengono che non tutti gli studi soddisfano i criteri idonei per la valutazione dell'eradicazione batteriologica, essendo talvolta affetti da limiti metodologici [32]. A motivare quello che si ritiene un fallimento solo apparente della terapia con penicillina, si porta ad esempio l'inavvertito arruolamento, nei diversi studi, di soggetti portatori sani di streptococco il cui *status*, non potendo evidentemente essere eliminato dal trattamento con penicillina, contribuirebbe in maniera sostanziale ad alterare i risultati di efficacia batteriologica. In effetti, allorché si proceda alla valutazione dell'efficacia batteriolo-

gica di un antibiotico per il trattamento della faringotonsillite streptococcica, un problema rilevante è appunto costituito da quei pazienti che, pur avendo adempiuto in maniera adeguata alla terapia, evidenziano ancora una positività per SBEGA all'esame colturale del tampone faringeo: si tratta dei portatori di streptococco.

Unitamente ad altre possibili cause quali la riacquisizione di un ceppo eterologo di SBEGA, la reinfezione da un altro membro della famiglia o la scarsa aderenza alla terapia, lo stato di portatore di streptococco può rendersi responsabile di fallimenti terapeutici apparenti. Senza voler entrare nel merito della questione inerente la possibile eradicazione di tale *status*, è d'obbligo sottolineare che qualunque studio clinico dovrebbe sempre considerare l'evenienza della presenza di portatori tra i pazienti arruolati il cui *status* andrebbe quindi accertato prima dell'inizio dello studio stesso al fine di poter poi dirimere, in caso di persistenza batteriologica al termine della terapia, tra recidiva e stato di portatore. La percentuale di soggetti portatori di streptococco varia enormemente in relazione all'età, maggiore nell'adulto rispetto al bambino, e all'area geografica di appartenenza, superiore nelle aree tropicali [33-35].

Due studi italiani condotti nel 1994 (5380 bambini, range di età 7-11 anni) e nel 1998 (818 bambini, range di età 1-12 anni) evidenziavano una percentuale di portatori pari a 6.1% e 14.4%, rispettivamente [36]. Un nostro studio personale effettuato su una casistica di 2800 bambini metteva in luce una percentuale di portatori del 13,5%, consentendoci in tal modo di escludere dall'analisi finale di efficacia batteriologica 12 soggetti [37].

Dunque, benché un corso di terapia di 10 giorni per via orale con penicillina (o con eritromicina nei soggetti allergici alla penicillina) per il trattamento della faringotonsillite batterica acuta in età pediatrica, sia quello suggerito dalle principali linee guida internazionali, numerosi altri antibiotici dotati di spettro antibatterico idoneo (cefalosporine di II e III generazione, amoxicillina/acido clavulanico, macrolidi di III generazione, azalidi) sono frequentemente impiegati.

Per il trattamento della faringotonsillite streptococcica, le cefalosporine possono rappresentare una alternativa terapeutica più efficace della penicillina. Trias clinici tesi a valutare l'efficacia del trattamento con cefalosporine in

confronto a quello con penicillina hanno rilevato valori percentuali superiori sia per quanto attiene all'aderenza dei pazienti alla terapia sia all'eradicazione batteriologica sia anche all'efficacia clinica [9-13].

In uno studio recente, volto ad indagare su un campione significativo di pediatri di libera scelta distribuiti omogeneamente su tutto il territorio italiano le attitudini prescrittive per le infezioni delle vie respiratorie, risultava che per il trattamento delle faringotonsilliti pediatriche venivano utilizzati diciotto diversi antibiotici orali appartenenti alle classi delle penicilline, cefalosporine, macrolidi oltre al cotrimossazolo ed alla doxiciclina [38].

Tali osservazioni rendono ragione dei molteplici studi disponibili in letteratura relativi al trattamento della faringotonsillite batterica con antibiotici diversi, ma che da soli non possiedono forza statistica necessaria per definire la superiorità o l'equivalenza di un farmaco rispetto ad un altro soprattutto perché condotti su una popolazione limitata di pazienti.

La metanalisi è una tecnica clinico-statistica quantitativa che permette di combinare i dati di più studi condotti su di uno stesso argomento generando un unico dato conclusivo per rispondere ad uno specifico quesito. Essa risulta utile quando esiste incertezza nella valutazione dell'efficacia di un trattamento, quando i risultati non sono univoci, quando i singoli studi sono effettuati su pochi pazienti e quando la combinazione dei dati diminuisce l'imprecisione dei risultati dei singoli studi [39].

La presente metanalisi, grazie alla selezione accurata dei lavori analizzati secondo criteri standard e validati ed alla applicazione di rigorose analisi statistiche, condotta allo scopo di verificare eventuali significative differenze nei risultati terapeutici ottenuti in singoli studi di confronto, ha consentito di mettere in evidenza che il cefaclor determina:

- una percentuale di guarigione clinica nel trattamento della faringotonsillite acuta batterica in età pediatrica pari a quella degli antibiotici di confronto;
- una maggiore, ma non statisticamente significativa, eradicazione batteriologica;
- una minore incidenza, statisticamente significativa, di effetti collaterali.

Key words: meta-analysis, Cefaclor, acute bacterial tonsillopharyngitis.

RIASSUNTO

La faringotonsillite rappresenta la più frequente infezione localizzata nel distretto delle vie aeree superiori, e risulta essere la più comune indicazione alla prescrizione di antibiotici in età pediatrica. La presente metanalisi è stata condotta al fine di verificare l'efficacia, la tollerabilità e la compliance di cefaclor in confronto a quella di altri antibiotici nel trattamento della faringotonsillite batterica acuta in età pediatrica.

Sono risultati eleggibili (punteggio di Jadad ≥ 1), e hanno quindi costituito la base dei dati aggregati della metanalisi, sedici lavori recensiti in Medline/PubMed (keywords "Cefaclor and pharyngotonsillitis") pubblicati nel periodo 1979-2003 che hanno valutato l'efficacia clinica, la tollerabilità e la compliance di Cefaclor rispetto a farmaci di confronto nel trattamento della faringotonsillite batterica acuta in età pediatrica. Di questi, 12 erano multicentrici, solo uno era stato condotto in doppio cieco.

Nella maggior parte dei casi il farmaco di confronto era rappresentato da una betalattamina (n=12), in 4 casi da un macrolide. L'efficacia clinica e la tollerabilità sono state determinate nella totalità degli studi; al contrario, l'insorgenza di eventi avversi e la compliance sono stati valutati in 13/16 e in 4/16 studi, rispettivamente.

L'analisi si è basata su una tabella di contingenza 2 x 2 con classificazione in funzione del trattamento e del numero di guarigioni/migliora-

menti, effetti collaterali, e compliance. La valutazione è stata effettuata con il test del Chi quadrato. La stima complessiva dell'efficacia dei trattamenti è stata calcolata con la media pesata dell'Odds Ratio secondo il test di Mantel-Haenszel e gli intervalli di confidenza associati al 95%. Tutti i calcoli sono stati eseguiti utilizzando un sistema SAS v.8.

L'efficacia clinica del cefaclor, valutata in termini di guarigione/miglioramento, è risultata sovrapponibile a quella dei comparatori (93,8% versus 92,3%). La differenza osservata non è statisticamente significativa (Odds Ratio 1.21, IC 0.95/1.48).

Gli eventi indesiderati si sono verificati nel 8,5% dei pazienti trattati con cefaclor: una percentuale statisticamente inferiore a quella osservata nei pazienti trattati con gli antibiotici di confronto: 15,5% (Odds Ratio 0.49, IC 0.22/0.76; P <0.0001). L'aderenza alla terapia è risultata pressoché sovrapponibile nei due gruppi di pazienti: i valori medi osservati sono stati pari a 100% per i pazienti trattati con cefaclor e 98,3% per quelli trattati con gli antibiotici di confronto.

La metanalisi dimostra che cefaclor presenta una efficacia clinica nel trattamento della faringotonsillite batterica acuta in età pediatrica sovrapponibile a quella di altri farmaci abitualmente utilizzati per questa patologia, una compliance simile ed una migliore tollerabilità.

SUMMARY

Pharyngotonsillitis represents the most common infection of the upper respiratory tract, its treatment being the most common cause for prescribing antibiotics.

Efficacy, safety and compliance of cefaclor were compared with those of other antibiotics in the treatment of paediatric acute bacterial tonsillopharyngitis in a meta-analysis of randomized controlled trials published between 1979 and 2003. Overall, evaluations were performed on 16 studies (Medline/PubMed, keywords "Cefaclor and tonsillopharyngitis") which proved eligible (Jadad score ≥ 1); twelve out of 16 studies were multicentre ones, only one was a double-blind study. Mostly, the comparator agent was a beta-lactam, in four cases it was a macrolide. Efficacy and safety were endpoints of all studies whereas only 13 and 4 studies evaluated adverse events and compliance, respectively. The analysis was based on a 2x2 contingency table with classification by treatment and number of improvements/cures, side-effects, and compliance of the individual studies.

The global estimate of the effective treatments was ob-

tained with the weighted mean of the log OR (Odds Ratio) according to Mantel-Haenszel and associated confidence intervals (CI) at 95%. Chi-square test was performed. All the calculations were performed using SAS v.8.

Clinical efficacy evaluation, number of improvements/cures, did not evidence a statistically significant difference among cefaclor and comparators (93.8% vs 92.3%; Odds Ratio 1.21, IC 0.95/1.48). In the cefaclor-treated patients, adverse events were observed in a statistically significant lower percentage compared to other antibiotics: 8.5% vs 15.5% (Odds Ratio 0.49, IC 0.22/0.76; P <0.0001).

Compliance was observed in a similar proportion in both the two groups, cefaclor and comparators (Cefaclor, mean 100%; comparators, mean 98.3%).

The present meta-analysis proves that in the treatment of paediatric acute bacterial tonsillopharyngitis cefaclor exhibits a clinical efficacy equal to other antibiotics usually employed in this setting, similar compliance but superior safety.

■ BIBLIOGRAFIA

- [1] Noviello S., Ianniello F., Esposito S. "In vitro" susceptibility of group A beta-haemolytic streptococcus. *Infez. Med.* 5, 48-51, 1997.
- [2] Dajani A.S., Bisno L., Chung K.J. et al. Prevention of rheumatic fever. A statement for health professionals by the Committee on rheumatic fever, endocarditis and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young. The American Heart Association. *Circulation* 78, 1082-1086, 1988.
- [3] Stillerman M. Comparison of oral cephalosporins with penicillin therapy for Group A streptococcal pharyngitis. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 5, 649-654, 1986.
- [4] Kaplan E.L., Johnson D.R. Unexplained Reduced Microbiological Efficacy of Intramuscular Benzathine Penicillin G and of Oral Penicillin V in Eradication of Group A Streptococci From Children With Acute Pharyngitis. *Pediatrics* 108, 1180-1186, 2001.
- [5] Brook I. Penicillin failure and co-pathogenicity in streptococcal pharyngotonsillitis. *J. Fam. Pract.* 38, 175-79, 1994.
- [6] Kim K.S., Kaplan E.L. Association of penicillin tolerance with failure to eradicate group A streptococci from patients with pharyngitis. *J. Pediatr.* 107, 681-684, 1985.
- [7] Osterlund A., Pops R., Nikkila T., Schenyus A., Engstrad L. Intracellular reservoir of *Streptococcus pyogenes* in vivo: a possible explanation for recurrent pharyngotonsillitis. *Laryngoscope* 107, 640-647, 1997.
- [8] Sbarbaro J.A. Strategies to improve compliance with therapy. *Am. J. Med.* 79 (Suppl. 6A), 34-37, 1985.
- [9] Gerber M.A., Randolph M.F., Chanatry J. et al. Five versus ten days of penicillin V therapy for streptococcal pharyngitis. *Am. J. Dis. Child.* 141, 224-227, 1987.
- [10] Adam D. Cefixime Study Group, Hostalek U., Troster K. 5-day Cefixime therapy for bacterial pharyngitis and/or tonsillitis: comparison with 10-day penicillin V therapy. *Infection* 23 (Suppl. 2): S83-S86, 1995.
- [11] Carbon C., Chatelin A., Bingen E. et al. A double-blind randomized trial comparing the efficacy and safety of a 5-day course of cefotiam hexetil with that of a 10-day course of penicillin V in adult patients with pharyngitis caused by group A β -hemolytic streptococci. *J. Antimicrob. Chemother.* 35, 843-854, 1995.
- [12] Aujard Y., Boucot I., Brahimi N., Chiche D., Bingen E. Comparative efficacy and safety of four-day cefuroxime axetil and ten-day penicillin treatment of group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis in children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 14, 295-300, 1995.
- [13] Portier H., Chavanet P., Waldner-Combernoux A., Kisterman J.P. et al. Five versus ten days treatment of streptococcal pharyngotonsillitis: a randomized controlled trial comparing cefpodoxime proxetil and phenoxymethyl penicillin. *Scand. J. Infect. Dis.* 26, 59-66, 1994.
- [14] Disney F.A., Breese B.B., Francis A.B., Green J.L., Talpey W.B. The use of Cefaclor in the treatment of beta-hemolytic streptococcal throat infections in children. *Postgrad. Med. J.* 55 (Suppl. 4), 50-52, 1979.
- [15] McLinn S.E. Cefaclor in treatment of otitis media and pharyngitis in children. *Am. J. Dis. Child.* 134, 560-563, 1980.
- [16] Elbaz P., Salord J.C. Comparaison de trois antibiotiques, Céfaclor, Josamycine et Pénicilline V dans le traitement des angines aiguës. *Path. Biol.* 35, 5 bis, 847-852, 1987.
- [17] Randolph M.F. Clinical comparison of once-daily cefadroxil and thrice-daily Cefaclor in the treatment of streptococcal pharyngitis. *Chemotherapy* 34, 512-518, 1988.
- [18] Cohen R., de La Rocque F., Boucherat M. et al. Etude Céfaclor versus Pénicilline V dans les angines streptococciques de l'enfant. *Ann. Pédiatr.* 38, 289-295, 1991.
- [19] Reed B.D., Huck W., Zazove P. Treatment of β -hemolytic streptococcal pharyngitis with Cefaclor or penicillin. *J. Fam. Pract.* 32, 2, 138-144, 1991.
- [20] Christenson J.C., Swenson E., Manford Gooch W. III, Herrod J.N. Comparative efficacy and safety of cefprozil (BMY-28100) and Cefaclor in the treatment of acute group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 35, 6, 1127-1130, 1991.
- [21] McCarty J.M. Comparative efficacy and safety of cefprozil versus penicillin, Cefaclor and erythromycin in the treatment of streptococcal pharyngitis and tonsillitis. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 846-850, 1994.
- [22] O'Doherty B. An open comparative study of azithromycin versus Cefaclor in the treatment of patients with upper respiratory tract infections. *J. Antimicrob. Chemother.* 37, Suppl. C, 71-81, 1996.
- [23] Cremer J., Wallrauch C., Milatovic D., Braveny I. Azithromycin versus Cefaclor in the treatment of pediatric patients with acute Group A beta-hemolytic streptococcal tonsillopharyngitis. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 17, 235-239, 1998.
- [24] Esposito S., De Ritis G., D'Errico G., Noviello S., Ianniello F. Clinical comparison of Cefaclor twice daily versus amoxicillin-clavulanate or erythromycin three times daily in the treatment of patients with streptococcal pharyngitis. *Clin. Ther.* 20, 1, 72-79, 1998.
- [25] Haczyński J., Bardadin J., Gryczyński D. et al. A comparative study of Cefaclor vs amoxicillin/clavulanate in tonsillopharyngitis. *Med. Sci. Monit.* 7, 5, 1016-1022, 2001.
- [26] Esposito S., Marchisio P., Bosis S. et al. Comparative efficacy and safety of 5-day Cefaclor and 10-day amoxicillin treatment of group A streptococcal pharyngitis in children. *Int. J. Antimicrob. Agents Chemother.* 20, 28-33, 2002.
- [27] Haczyński J., Chmielik M., Bień S. et al. A comparative study of Cefaclor vs amoxicillin/clavula-

- nate in pediatric pharyngotonsillitis. *Med. Sci. Monit.* 9, 3, P129-P135, 2003.
- [28] Jadad A.R., Moore R.A. Carrol D., et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin. Trials* 17, 1-12, 1996.
- [29] Wannamaker L.W., Denny F.W., Perry W.D. et al. The effect of penicillin prophylaxis on streptococcal disease rates and the carrier state. *N. Engl. J. Med.* 249, 1-7, 1953.
- [30] Pichichero M.E. Cephalosporins are superior to penicillin for treatment of streptococcal tonsillopharyngitis: is the difference worth it? *Pediatr. Infect. Dis. J.* 12, 268-274, 1993.
- [31] Pichichero M.E., Margolis PA. A comparison of cephalosporins and penicillins in the treatment of Group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis: a meta-analysis supporting the concept of microbial co-pathogenicity. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 10, 275-281, 1991.
- [32] Shulman S.T., Gerber M.A., Tanz R.R., Markowitz M. Streptococcal pharyngitis: the case for penicillin therapy. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 13, 1-7, 1994.
- [33] Begovac J., Bobinac E., Benic B. et al. Asymptomatic pharyngeal carriage of beta-hemolytic streptococci and streptococcal pharyngitis among patients at an urban hospital in Croatia. *Eur. J. Epidemiol.* 9, 405-410, 1993.
- [34] Cohen R., Estrangin E., Lecompte M.D. et al. Epidemiologie bacterienne des angines en pratique pediatrique de ville. *Presse Med.* 23, 1753-1757, 1994.
- [35] Dawson K.P., Ameen A.S., Nsanze H. et al The prevalence of Group A streptococcal throat carriage in Al Ain, United Arab Emirates. *Ann. Trop. Paediatr.* 16, 123-127, 1996.
- [36] Blandino G., Nicoletti G., Nicolosi V.M., Siracusa V. Epidemiologia dello stato di portatore e caratteristiche microbiologiche di *S. pyogenes*. *Antibioticoterapia per la pratica* (Suppl. 1), 3-7, 1998.
- [37] Esposito S., Noviello S., Ianniello F., D'Errico G. Short-course therapy with Cefaclor for treatment of streptococcal pharyngotonsillitis. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 18, 341-345, 2001.
- [38] Boccazzi A., Noviello S., Tonelli P. et al. The decision-making process in antibacterial treatment of pediatric upper respiratory tract infections: a national prospective office-based observational study. *Int. J. Infect. Dis.* 6, 2, 103-107, 2002.
- [39] L'Abbé K.A., Detsky A.S., O'Rourke K. Meta-analysis in clinical research. *Ann. Intern. Med.* 107, 224-233, 1987.