

# Farmaci contro la tosse? Non sono efficaci

Oriana Testagrossa\*, Emanuela Siclari\*\*

\*Pediatria libero professionista, Messina; \*\*Specializzanda in Pediatria, Università di Messina

## Abstract

### Over the counter drugs for acute cough are ineffective

This scenario regards an 8 year old boy with cough whose parents ask for an "over the counter" (OTC) prescription. The Authors, searching through databases for systematic reviews, find one in the Cochrane Library. The review analyses 7 RCT regarding paediatric population, all of modest quality and showing inefficacy of OCT on cough. A Medline search for studies published afterwards shows an RCT on the use of dextromethorphan and diphenhydramine, but results describe an inefficacy of both drugs in respect to placebo in reducing acute cough.

Quaderni acp 2005; 12(4): 178-181

**Key words** Antitussive agents. Cough. Self medication

Il problema analizzato in questo scenario è quello di un bambino di 8 anni con tosse acuta, i cui genitori chiedono se sono utili farmaci da banco (OTC) contro la tosse. Pertanto ricerchiamo su banche dati revisioni sistematiche sull'argomento e ne troviamo una della Cochrane che analizza 7 studi su bambini, di cui gli RCT, di non eccellente qualità, risultano quasi tutti, eccetto uno, non mostrare efficacia sul sintomo tosse. Ricerchiamo su Medline studi pubblicati successivamente alla revisione analizzata, selezioniamo uno studio statunitense del luglio 2004 sull'uso del destrometorfano e difenidramina, i cui risultati però non mostrano alcuna efficacia dei due farmaci rispetto al placebo nel ridurre la tosse acuta.

**Parole chiave** Tosse. Farmaci antitosse. Automedicazione

## Scenario clinico

Durante la frequenza dell'ambulatorio di pediatria di base, giungono in visita i genitori di A., un bambino di 8 anni. Da 5 giorni è comparsa una tosse secca, soprattutto nelle ore serali. "La tosse è fastidiosa", dice la mamma, "il bambino non riesce proprio a dormire di notte; si vede che non respira bene!".

Il bambino presenta, oltre alla tosse, secrezione nasale di tipo sieroso, un faringe lievemente iperemico, auscultazione del torace negativa.

Non c'è febbre, le condizioni generali sono buone, sembra proprio una banale flogosi delle prime vie aeree. Si tranquillizza la madre, che tuttavia chiede: "Ma non possiamo dargli qualche sciroppo che gli calmi almeno la tosse?".

La domanda che ci poniamo è se la somministrazione di un farmaco contro la tosse, appartenente al gruppo dei prodotti da banco (OTC), possa migliorare la sintomatologia clinica del nostro paziente.

## Background

La tosse acuta, definita da una durata inferiore a tre settimane, è in genere secondaria a virus delle alte vie respiratorie. Una volta escluso che sia causata da malattie specifiche, quali asma, rinite allergica, broncopneumite, laringotracheite, il pediatra di famiglia si trova a dover gestire un sintomo banale, che si autolimita, ma che spesso induce la prescrizione o l'autoprescrizione, da parte dei genitori, di OTC di dubbia efficacia. Gli antitosse rappresentano il 26% della spesa complessiva degli OTC, e costituiscono il 10% della spesa del SSN (1). È poi importante sottolineare che molti OTC sono carenti di valutazione di farmacovigilanza, per cui non disponiamo di dati circa i rischi connessi all'impiego e alle interazioni con altri farmaci (2).

Gli OTC antitosse sono sintomatici e vengono suddivisi in classi in base al loro meccanismo d'azione:

- sedativi della tosse, come destrometorfano e codeina, che hanno azione centrale o periferica;

- espettoranti, come guaifenesina, che incrementano la produzione di muco bronchiale e migliorano la clearance muco-ciliare;
- mucolitici, come acetilcisteina, bromexina e derivati, che diminuiscono la viscosità delle secrezioni bronchiali rendendole più fluide;
- antistaminici soli o in associazione con decongestionanti, come la combinazione di difenidramina e pseudoefedrina, che agiscono determinando vasocostrizione di vasi della mucosa bronchiale.

## La domanda in tre parti

In un **bambino con tosse acuta** [POPOLAZIONE] la somministrazione di **farmaci antitosse** [INTERVENTO] confrontata con **placebo** o con **nessun trattamento** [CONFRONTO] migliora **la sintomatologia clinica?** [OUTCOME].

## Strategia di ricerca

Cerchiamo nella letteratura secondaria l'esistenza di revisioni sistematiche e metanalisi su Cochrane Database Systematic Reviews (CDSR) e su Clinical Evidence inserendo il termine "Cough". Troviamo nella CDSR una revisione sistematica (3).

## LA REVISIONE DELLA COCHRANE

### Caratteristiche dello studio

*Data di pubblicazione:* agosto 2004

*Tipo di studio:* revisione sistematica

*Criteri di inclusione:* sono stati selezionati RCT che comparano OTC con placebo, somministrati a bambini e adulti con tosse acuta in un setting ambulatoriale. Gli Autori hanno considerato come outcomes primari la frequenza e la severità degli episodi, e come secondari gli effetti avversi. Hanno comparato solo farmaci appartenenti alla stessa categoria o con meccanismo d'azione simile e li hanno suddivisi in 6 sottogruppi: 1) seda-

Per corrispondenza:

Oriana Testagrossa

e-mail: oriana\_testagrossa@yahoo.it

**scenari**

leggere e fare

TABELLA 1: RCT EFFETTUATI IN UNA POPOLAZIONE PEDIATRICA CON TOSSE ACUTA

Autore	Tipo di studio	Pazienti	Intervento (farmaco)	Outcome	Risultati	Commenti
Korppi, 1991a Finlandia (4)	RCT	50 bambini: età media 3,8 anni. Setting: ambulatori pediatrici.	<i>Sedativo</i> : destrometorfano 1,5 mg/ml; dose: 5 ml tid fino a 7 anni di età e 10 ml tid sopra i 7 anni vs placebo	Valutazione dei genitori con score clinico (frequenza e severità della tosse).	Riduzione dello score in entrambi i gruppi senza differenze.	Valore di <i>p</i> non riportato; effetti collaterali non segnalati.
Korppi, 1991b Finlandia (4)	RCT	51 bambini: età media 3,8 anni. Setting: ambulatori pediatrici.	<i>Sedativo e beta2-agonista</i> : destrometorfano 1,5 mg/ml + salbutamolo 0,2 mg/ml; dose: 5 ml tid fino a 7 anni di età e 10 ml tid sopra i 7 anni vs placebo	Valutazione dei genitori con score clinico (frequenza e severità della tosse).	Riduzione dello score in entrambi i gruppi senza differenze.	Valore di <i>p</i> non riportato; effetti collaterali non segnalati.
Taylor, 1993 USA (5)	RCT	57 bambini: età media 4,7 anni (18 mesi - 12 anni). Setting: ambulatori pediatrici.	<i>Sedativi ed espettorante</i> : destrometorfano 15 mg/5 ml e codeina 10 mg; dose: 5 ml in singola dose serale per tre giorni e guaifenesina 100 mg/5 ml vs placebo	Valutazione dei genitori con score clinico (da 0 a 4).	Riduzione media dello score di 2,2 con codeina e di 2,1 con destrometorfano vs 2,2 con placebo ( <i>p</i> = 0,52 e 0,97 rispettivamente).	Segnalate sonnolenza, diarrea e iperattività nei 3 gruppi.
Nespoli, 1989 Italia (6)	RCT	40 bambini: età media 7,5 anni (2-12 anni). Setting: clinica pediatrica.	<i>Mucolitico</i> : letosteina 25 mg tid per 10 giorni vs placebo	Valutazione dei genitori con score clinico (da 0 a 3).	Riduzione della tosse nel gruppo trattati comparato al gruppo placebo (differenze tra i 2 gruppi tra 0,1 e 0,3 punti per giorno dal 4° al 10°); <i>p</i> < 0,01.	Score clinico non ben definito; effetti collaterali non segnalati.
Sakchainanont, 1990 Thailandia (7)	RCT	143 bambini: età media 23 mesi (1,5-60 mesi). Setting: ambulatori pediatrici.	<i>Antistaminici</i> : un gruppo trattato con clemastina fumarato (0,05 mg/kg/dose bid) e uno con clorteniramina maleato sciroppo (0,35 mg/kg/dose tid) per 3 gg vs placebo	Valutazione dei genitori con score clinico (da 0 a 4).	Miglioramento clinico nel 39,6% nei trattati con antistaminico e nel 27,6% dei trattati con placebo ( <i>p</i> =0,2).	Insonnia riportata nel 20% dei bambini senza differenza tra i gruppi.
Clemens, 1997 USA (8)	RCT	59 bambini: età media 2 anni (6 mesi-5 anni). Setting: 4 ambulatori pediatrici.	<i>Combinazione antistaminico-decongestionante</i> : bromfeniramina maleato 2 mg/5 ml e fenilpropanolamina-idrocloridrato 12,5 mg/5 ml (da 6 mesi a 1 anno mezzo cucchiaino da tè, 2 cucchiaini a 5 anni) ogni 4 ore, se necessario fino a 48 ore vs placebo	Valutazione dei genitori con score clinico (da 0 a 7) dopo ogni dose.	Score medio della tosse nei trattati 4,67 vs 4,57 nel placebo; <i>p</i> =0,53.	Maggiore incidenza nei trattati di insonnia (46,6% vs 26,5%)
Hutton, 1991 USA (9)	RCT	96 bambini: età media 2 anni (6 mesi-5 anni). Setting: ambulatori pediatrici.	<i>Combinazione antistaminico-decongestionante</i> : bromfeniramina maleato 4 mg/5 ml, fenilefrina 5 mg/5 ml, propanolamina 5 mg/5 ml (dosaggio di bromfeniramina da 0,5 a 0,75 mg/kg/die) tid per 2 gg vs placebo vs non trattamento	Score clinico su 9 punti, con valutazione dei genitori o del medico, seguito da interviste telefoniche.	Miglioramento del 67% dei trattati, del 58% nel gruppo placebo e del 70% nel gruppo nessun trattamento ( <i>p</i> =0,5, <i>p</i> =0,8 rispettivamente).	Alterazione dello stato di veglia in 3 bambini.
Reece, 1966 USA (10)	RCT	43 bambini: età media 3,6 anni (2 mesi-12 anni). Setting: ambulatori pediatrici.	<i>Altre combinazioni</i> : Triaminol sciroppo e Dorcol sciroppo pediatrico vs placebo	Valutazione dei genitori.	Risposta soddisfacente nel 69% dei due gruppi dei trattati nel 57% del gruppo placebo ( <i>p</i> =0,5).	Durata e frequenza del trattamento non chiare. Effetti collaterali non segnalati.

tivi ad azione centrale, 2) espettoranti, 3) mucolitici, 4) antistaminici, 5) combinazione di antistaminici-decongestionanti, 6) altre combinazioni.

**Risultati:** su 24 studi selezionati, 7 prendevano in considerazione una popolazione pediatrica per un totale di 516 bambini di età compresa tra 6 mesi e 12 anni (tabella 1).

**Conclusioni:** gli Autori sottolineano che gli RTC hanno scarsa numerosità di pazienti, sono di mediocre qualità e spesso in evidente conflitto d'interesse con le ditte farmaceutiche; inoltre gli studi sono molto differenti sia per trattamento che per durata e, quindi, difficilmente comparabili. In atto, concludono gli Autori, non ci sono chiare evidenze né contro né a favore degli OTC antitosse.

## LA NOSTRA RICERCA SU PUBMED

### La ricerca delle fonti primarie

Considerando che gli Autori della Cochrane hanno selezionato gli articoli che sono stati pubblicati fino a giugno 2004, abbiamo continuato la ricerca su PubMed per verificare la presenza di RCT pubblicati successivamente alla revisione della Cochrane.

### Strategia di ricerca

Abbiamo eseguito la ricerca attraverso le Clinical Queries, inserendo come filtri "therapy" AND "specificity", utilizzando le parole MeSH "Cough" e "Antitussive agents" e inserendo come limiti "All Child", e in "Entrez Date" selezionando "1 Year". Si trova un solo articolo sull'uso combinato di destrometorfano e difenidramina confrontato con placebo (11).

### Articolo selezionato

Paul IM et al. Effect of Dextromethorphan, Diphenhydramine, and placebo on nocturnal cough and sleep quality for coughing children and their parents. Pediatrics 114: e85-90 (11)

**Data pubblicazione:** luglio 2004

**Nazione:** Pennsylvania, USA

**Setting:** Department of Pediatrics, Hershey, Pennsylvania

**Tipo di studio:** RCT in doppio cieco, tre bracci di trattamento (destrometorfano - difenidramina - placebo).

**TABELLA 2: SCALA DI LIKERT**

1. Quanto è stata frequente la tosse del tuo bambino nell'ultima notte?	<input type="checkbox"/> costante	<input type="checkbox"/> moltissimo	<input type="checkbox"/> molto	<input type="checkbox"/> abbastanza	<input type="checkbox"/> poco	<input type="checkbox"/> occasionale	<input type="checkbox"/> per niente
2. Quanto la tosse dell'ultima notte ha disturbato il sonno del tuo bambino?	<input type="checkbox"/> estremamente	<input type="checkbox"/> moltissimo	<input type="checkbox"/> molto	<input type="checkbox"/> abbastanza	<input type="checkbox"/> poco	<input type="checkbox"/> occasionale	<input type="checkbox"/> per niente
3. Quanto la tosse dell'ultima notte ha disturbato il tuo sonno?	<input type="checkbox"/> estremamente	<input type="checkbox"/> moltissimo	<input type="checkbox"/> molto	<input type="checkbox"/> abbastanza	<input type="checkbox"/> poco	<input type="checkbox"/> occasionale	<input type="checkbox"/> per niente
4. Quanto severa è stata la tosse del tuo bambino nell'ultima notte?	<input type="checkbox"/> estremamente	<input type="checkbox"/> moltissimo	<input type="checkbox"/> molto	<input type="checkbox"/> abbastanza	<input type="checkbox"/> poco	<input type="checkbox"/> occasionale	<input type="checkbox"/> per niente
5. Quanto è stata fastidiosa la tosse del tuo bambino nell'ultima notte?	<input type="checkbox"/> estremamente	<input type="checkbox"/> moltissimo	<input type="checkbox"/> molto	<input type="checkbox"/> abbastanza	<input type="checkbox"/> poco	<input type="checkbox"/> occasionale	<input type="checkbox"/> per niente

**Criteri di inclusione:** bambini di età compresa tra 2 e 18 anni con tosse dovuta a infezioni delle alte vie respiratorie, caratterizzate da rinorea e con durata inferiore a 7 giorni.

**Criteri di esclusione:** asma, polmonite, laringotracheobronchite, sinusite, rinite allergica, uso di antistaminici o destrometorfano la sera prima.

**Pazienti:** 100 bambini randomizzati; età media 4,5 anni (2-16,5); 33 trattati con destrometorfano, 33 con difenidramina e 34 con placebo, in singola dose serale; rivalutazione mediante score clinico dopo 24 ore.

**Outcome primario:** riduzione media della frequenza della tosse di almeno 1 punto utilizzando la scala di Likert (tabella 2).

**Risultati:** tutti hanno completato lo studio. Tutti i bambini trattati hanno presentato un miglioramento clinico ( $p < 0,0001$ ); tuttavia tra i tre gruppi non si rileva nessuna differenza significativa, né per la frequenza della tosse ( $p=0,56$ ) né per la sua gravità ( $p=0,70$ ) né sull'impatto sul sonno del bambino o dei genitori ( $p=0,85$ ). Venivano segnalati un caso di insonnia con destrometorfano e uno di sonnolenza con difenidramina.

**Conclusioni:** pur considerando che la mancata efficacia dei due trattamenti potrebbe essere correlata alla singola somministrazione, e che la compliance al trattamento non risulta essere garantita, i due trattamenti non risultano più efficaci del placebo.

## Conclusioni

L'analisi della letteratura non dimostra alcuna efficacia degli OTC nei confronti della tosse acuta nel bambino; inoltre alcuni lavori segnalano effetti collaterali. Risponderemo, dunque, ai genitori di A. che gli sciroppi comunemente usati per sedare la tosse non hanno alcuna dimostrazione di efficacia e quindi consigliamo di evitarli, anche per gli eventuali effetti indesiderati, in considerazione del fatto che la tosse è un sintomo fastidioso ma che è destinato a guarire spontaneamente. ♦

### Messaggi chiave

- Gli antitosse rappresentano il 26% della spesa complessiva degli OTC, e costituiscono il 10% della spesa del SSN.
- Gli RCT sul trattamento della tosse acuta in età pediatrica hanno una scarsa numerosità di pazienti, sono di mediocre qualità e spesso in evidente conflitto d'interesse con le ditte farmaceutiche.
- Non è dimostrata l'efficacia degli OTC antitosse: risulta quindi dubbia la loro utilità nel trattamento di un sintomo auto-limitantesi.
- Nei confronti della tosse acuta occorre una paziente opera di coinvolgimento, condivisione e spiegazione dei risultati della ricerca.

### Bibliografia

- (1) Associazione Nazionale dell'Industria Farmaceutica dell'Automedicazione (ANIFA). Rapporto 2003, Milano 2003; <http://www.cybermed.it/cgi-bin/news/print.pl?article=3812>.
- (2) Martelli A, Grossetti M, Siri GN et al. La Farmacovigilanza sui farmaci OTC per la tosse: studio sul territorio della ASL 3 genovese. XIII Seminario Nazionale "La valutazione dell'uso e della sicurezza dei farmaci: esperienze in Italia". ISS, Roma 13 dicembre 2004; [www.iss.it/publ/cong/2004/04C6.pdf](http://www.iss.it/publ/cong/2004/04C6.pdf).
- (3) Schroeder K, Fahey T. Over-the-counter medications for acute cough in children and adults in ambulatory settings. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 4.
- (4) Korppi M, Laurikainen K, Pietikaenen M et al. Antitussives in the treatment of acute transient cough in children. Acta Paediatrica Scandinavica 1991;80:969-71.
- (5) Taylor JA, Novack AH, Almquist JR et al. Efficacy of cough suppressants in children, J Pediatr 1993;122:799-802.
- (6) Nespoli L, Monafò V, Bonetti F et al. Clinical evaluation of letostein activity in the treatment of acute febrile bronchitis in paediatric age. Controlled double blind vs placebo investigation. Min Pediatr 1989;41:515-20.
- (7) Sakchainanont B, Ruangkanchanasetr S, Chantarojanasiri T et al. Effectiveness of antihistamines in common cold. J Med Ass Thailand 1990;73: 96-101.
- (8) Clemens CJ, Taylor JA, Almquist JR et al. Is an antihistamine-decongestant combination effective in temporarily relieving symptoms of the common cold in preschool children? J Pediatr 1997; 130:463-6.
- (9) Hutton N, Wilson MH, Mellits ED et al. Effectiveness of an antihistamine-decongestant combination for young children with the common cold: a randomized, controlled clinical trial. J Pediatr 1991;118:125-30.
- (10) Reece CA, Cherry ACJ, Reece AT et al. Tape recorder for evaluation of coughs in children. Am J Dis Child 1966;112:124-8.
- (11) Paul IM, Yoder KE, Crowell KR et al. Effect of dextromethorphan, diphenhydramine, and placebo on nocturnal cough and sleep quality for coughing children and their parents. Pediatrics 2004; 114:e85-90.

## Leggete sulla pagina web dell'ACP [www.acp.it](http://www.acp.it) il Rapporto 2005 sulla salute del bambino riportiamo il riassunto

In Italia il **tasso di mortalità** nel primo anno di vita continua a ridursi (4,4% nel 2001, lievemente superiore alla media UE di 4,2%), sia pure a ritmo inferiore che in passato. Persistono differenze notevoli nella sua componente principale, la mortalità neonatale, tra Regioni del Sud (4,3%), Centro (2,9%) e Nord (2,5%). Resta invece elevata la mortalità nel gruppo 15-24 anni, soprattutto al Nord (54 per 100.000 contro 42 al Sud), in gran parte dovuta a incidenti stradali.

Per quanto riguarda le **condizioni croniche**, il trend temporale è in aumento per l'obesità (prevalenza a 9 anni del 36%). Una evidente area di priorità è costituita dalla salute mentale con una prevalenza di problemi, sia pure molto articolati e di diversa severità, che nel loro complesso arrivano a interessare fino al 16% dei ragazzi in età scolare.

Per quanto riguarda **determinanti e fattori di rischio**, i dati disponibili indicano l'esistenza di disuguaglianze socio-economiche negli esiti di salute, quantificabili in un aumento del rischio variabile tra 1,3 e 2,2 volte per i figli di donne con educazione elementare rispetto ai figli di donne laureate, per condizioni quali il basso peso, la mortalità neonatale e post-neonatale, l'obesità. Tali disuguaglianze in molti casi appaiono in aumento. Destano inoltre preoccupazione che:

- la quota di neonati di basso peso (6,5% nel 2002) e quella di neonati di peso molto basso (intorno all'1%) restino sostanzialmente stabili
- dagli anni '90 ci sia stato un aumento di giovani fumatori soprattutto tra le ragazze
- il 5% degli adolescenti usi ecstasy o altre "droghe da discoteca" (in aumento).

Sulla base di criteri quali il peso sanitario, i margini di intervento/evitabilità, l'esistenza di tendenze epidemiologiche sfavorevoli, l'importanza di principio o strategico, il Rapporto suggerisce sette aree prioritarie per l'intervento:

1. le cure perinatali nelle Regioni del Sud
2. gli incidenti nei ragazzi e giovani adulti
3. la salute mentale
4. il sovrappeso e l'obesità
5. il sistema informativo
6. la salute ambientale
7. le disuguaglianze