

VALUTAZIONE DOSE-RISPOSTA DEL TRATTAMENTO ANTIBIOTICO IN CHIRURGIA GINECOLOGICA

G. D'Arrigo, F. Munaò, M. Caratozzolo

1. INTRODUZIONE

La somministrazione di antibiotici come profilassi delle infezioni chirurgiche è un concetto ormai ampiamente accettato nella pratica clinica e supportato da numerosi studi che hanno sperimentato l'impiego di diversi farmaci secondo i più svariati protocolli.

Ciò è valido anche per la chirurgia ginecologica, in considerazione del fatto che gli interventi, in genere, coinvolgono siti normalmente ricchi di flora batterica, ad esempio la vagina (14).

Vari autori (1-2-15-16) hanno, infatti, dimostrato una significativa riduzione dell'incidenza di decorsi post-operatori febbrili o di complicanze infettive, ottenendo inoltre una riduzione dei giorni di degenza ospedaliera e dei costi di gestione delle pazienti.

Negli ultimi anni è comunque prevalsa la tendenza a ridurre progressivamente il numero delle dosi di antibiotico somministrato, da più dosi giornaliere per più giorni fino alla mono-somministrazione di antibiotico subito prima dell'intervento chirurgico, senza ottenere significative riduzioni dell'efficacia del trattamento antibiotico (9-12).

Obiettivo dell'analisi è quello di valutare l'efficacia e la sicurezza di una singola dose pre-operatoria di amoxicillina/ac. clavulanico versus un regime terapeutico di due dosi/die come antibiotico profilassi nella chirurgia ginecologica (6-7).

L'associazione amoxicillina-acido clavulanico è ampiamente utilizzata come antibiotico profilattico in chirurgia addominale e ginecologica (3-4).

L'acido clavulanico è un potente inibitore della β lattamasi e la sua aggiunta all'amoxicillina rende quest'ultima inattaccabile da parte dei batteri che ne sono produttori, aumentando così notevolmente lo spettro di attività del farmaco.

In tal modo l'associazione risulta efficace contro gran parte dei batteri sia Gram-positivi che Gram-negativi, includendo anche batteri anaerobi tra cui *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia Coli*, *Proteus mirabilis* e molti ceppi di *Bacteroides fragilis*.

Per il suo ampio spettro di attività antibatterica e per le sue caratteristiche far-

macologiche l'Augmentin è un farmaco che si presta abbastanza bene per il trattamento antibiotico pre-operatorio e la sua efficacia in tal senso è stata comparata con quella di numerosi altri protocolli sia in chirurgia generale che in chirurgia ginecologica (8).

In letteratura sono riportati numerosi schemi di antibiotico-profilassi operatoria.

2. MATERIALI E METODI

Per lo studio sono stati arruolati 174 soggetti di sesso femminile, affluite presso il reparto di Ginecologia ed Ostetricia del Policlinico Universitario di Messina, e sottoposte ad intervento chirurgico per via addominale e per via transvaginale, in uno studio prospettico randomizzato che prevedeva la somministrazione di 2,2 mg di amoxicillina/ac. clavulanico 1/2 ora prima dell'intervento (Gruppo 1) o due dosi di 2,2 mg ogni dodici ore, con la prima dose somministrata 1/2 ora prima dell'intervento (Gruppo 2).

I criteri generali per l'arruolamento delle pazienti allo studio sono stati:

Assenza di allergia al farmaco in questione;

Assenza di patologie renali e/o epatiche;

Assenza di somministrazione di antibiotici o corticosteroidi nei 14 giorni precedenti l'effettuazione dell'intervento.

I soggetti sono stati assegnati in maniera randomizzata a due gruppi di trattamento:

il primo (*G1*), costituito da 93 soggetti, che è stato sottoposto a terapia antibiotica in monosomministrazione;

il secondo (*G2*), costituito da 81 soggetti, sottoposti a terapia antibiotica in bisomministrazione.

Per ogni paziente, eleggibile allo studio, sono state prese in considerazione le indicazioni relative a:

1) età;

2) patologia di base, in pratica la situazione clinica che ne ha motivato il ricovero ed il successivo intervento;

3) eventuali patologie associate;

4) modalità chirurgica (tipo di intervento: addominale, vaginale);

5) numero di giorni di degenza postoperatoria;

6) tipo di decorso postoperatorio (normale; febbrile vale a dire in presenza di temperatura $>37,8^{\circ}$ C per due giorni o più nella prima settimana postoperatoria).

7) numero di giorni con temperatura febbrile.

La verifica dell'esistenza o meno di diversità, in termini di prevenzione delle infezioni, di riduzione del decorso postoperatorio e quindi una riduzione dei costi legati all'intervento tra i due gruppi è stata valutata mediante l'analisi dell'efficacia di un trattamento rispetto all'altro per almeno una delle variabili risposta:

patologie associate (presenza, assenza) (*PA*), durata della degenza postoperatoria (≤ 7 ; > 7 gg) (*DG*), decorso postoperatorio (normale, febbrile) (*DP*) e giorni con temperatura febbrile (0; 1; ≥ 2) (*FE*).

In via preliminare i pazienti sono stati stratificati per classi di età (40; 41-65; >65) e per tipologia di intervento (addominale, vaginale).

Per la complessità dello studio si è ritenuto opportuno ricorrere ad una metodologia statistica di tipo non parametrico mediante “Combinazione non parametrica di Test di permutazione dipendenti” (Nonparametric Combination NPC; Pesarin, 1990, 1999, 2001).

Tale impostazione consente di evitare la specificazione tramite appositi modelli della struttura di dipendenza sottostante i dati, conducendo a test che rivelano comunque buone proprietà statistiche generali.

La NPC prevede la risoluzione del problema in tre fasi, in presenza di variabili di stratificazione:

PRIMA FASE: si definisce un insieme di k ($k \geq 1$) test di permutazione unidimensionali denominati test parziali, tramite ciascun test parziale è così possibile esaminare il contributo marginale di ogni singola variabile risposta nel confronto tra i due gruppi di trattamento all'interno di ogni strato.

SECONDA FASE: si combinano in modo non parametrico i test parziali in s test combinati di secondo ordine, che servono per verificare globalmente l'esistenza delle differenze tra le distribuzioni multivariate dei due gruppi all'interno di ciascuno strato.

TERZA FASE: si attua un'ulteriore combinazione dei test combinati in un unico test combinato del terzo ordine, tramite cui si valuta le differenze tra i due gruppi in relazione a tutte le variabili oggetto di studio relativamente a tutti gli strati.

La struttura dei dati ed il sistema di ipotesi sono di seguito riportati.

Nei due gruppi ($G1, G2$) si sono identificate $p = 3$ ($PA; DG; DP$) variabili binarie (B) e $q = 1$ (FE) variabile categoriale ordinata (non binaria) (C).

Per la j -esima unità si ha:

$$B_j = (B_{1j}, \dots, B_{pj})$$

$$C_j = (C_{1j}, \dots, C_{qj})$$

La matrice dei dati è $X = (B, C) = \{(B, C)_{G1i}, (B, C)_{G2i}\}$; dove i indica gli strati $i = 1, 2, 3$.

All'interno di ciascun strato, le osservazioni provenienti dalle distribuzioni multivariate dei due gruppi sono supposte scambiabili sotto l'ipotesi nulla.

Per ciascuno strato, il sistema di ipotesi è il seguente:

$$\begin{aligned} H_{0i}: \{(B, C)_{G1} \stackrel{d}{=} (B, C)_{G2}\} = \\ = \{(PA_{1i} \stackrel{d}{=} PA_{2i}) \cap (DG_{1i} \stackrel{d}{=} DG_{2i}) \cap (DP_{1i} \stackrel{d}{=} DP_{2i}) \cap (FE_{1i} \stackrel{d}{=} FE_{2i})\} \end{aligned}$$

Contro

$$H_{1i}: \{(B,C)_{G1} <^d (B,C)_{G2}\} = \\ = \{(PA_{1i} <^d PA_{2i}) \cup (DG_{1i} <^d DG_{2i}) \cap (DP_{1i} <^d DP_{2i}) \cup (FE_{1i} <^d FE_{2i})\}$$

L'ipotesi nulla globale è:

$$H_0: \bigcap_{i=1}^6 H_{0i}$$

L'ipotesi alternativa globale è:

$$H_1: \bigcup_{i=1}^6 H_{1i},$$

cioè almeno una delle ipotesi nulle H_{0i} relative ad ogni strato è falsa.

La stima dei p -value associati ai test combinati avviene tramite una procedura CMC (Conditional Monte Carlo Procedure; Pesarin 1992, 1999, 2001).

La CMC è inoltre utilizzata per combinare i test indipendenti del secondo ordine in un unico test globale del terzo ordine relativo a tutti gli strati (Folks, 1984; Pesarin, 1990, 2001).

$Y_{it}^*, i=1, \dots, s, t=1, \dots, B$ indica il t -esimo ricampionamento condizionato dall'insieme dei dati osservati appartenenti allo strato i -esimo.

Assumendo che, senza perdita di generalità, i test parziali abbiano valori reali, siano marginalmente corretti, consistenti e significativi per valori grandi, la procedura di combinazione non parametrica, in un unico test di secondo ordine, mediante CMC contempla le seguenti fasi:

1) si considera il valore della statistica k -variata calcolata sui dati d'osservazione

$$T_{ob} = [T_{iu}(Y), i=1, \dots, s; u=1, \dots, k]$$

2) per ogni ricampionamento condizionato ai dati osservati, si calcola il vettore dei valori delle statistiche test di permutazione:

$$T_t^* = [T_{iu}(Y_{it}^*), i=1, \dots, s; u=1, \dots, k]$$

3) per ogni strato, per ciascun test parziale e per ciascun ricampionamento, si considera l'ordinaria trasformazione in rango:

$$R_{int}^* = \sum_{w=1}^B I(T_{imw}^* \leq T_{iut}^*), \quad i=1, \dots, s \quad u=1, \dots, k \quad t=1, \dots, B$$

dove $I(\cdot)$ indica la funzione indicatrice;

4) Si calcolano i p -value associati ai test parziali:

$$\lambda_{iu} = \left\{ 0.5 + \sum_{t=1}^B I(T_{it}^* \geq T_{iu}) \right\} / (B+1) \quad i=1, \dots, s; \quad u=1, \dots, k;$$

5) per ogni strato si calcola il valore combinato di ricampionamento utilizzando la funzione di combinazione del Fisher:

$$U_{it}^* = - \sum_{u=1}^k \log \{ B+0.5 - R_{iu}^* \} / (B+1), \quad i=1, \dots, s; \quad t=1, \dots, B;$$

6) per ogni strato si calcola il valore osservato del test combinato del secondo ordine e il p-value associato:

$$T_i^c = - \sum_{u=1}^k \log(\lambda_{iu}), \quad i = 1, \dots, s$$

$$\lambda_i^c = 0.5 + \sum_{t=1}^B I(U_{it}^* \geq T_i^c) / (B+1)$$

Se $\lambda_i^c < \alpha$, l'ipotesi nulla H_0 relativa all' i -esimo strato viene rigettata a livello di significatività α .

Le altre fasi riguardano la combinazione dei test indipendenti del secondo ordine in un unico test combinato del terzo ordine:

7) per ogni strato e per ogni ricampionamento si considera l'ordinaria trasformazione in rango:

$$R_{it}^* = \sum_{w=1}^B I(U_{iw}^* \leq U_{it}^*), \quad i=1, \dots, s; \quad t=1, \dots, B$$

si determina per ogni ricampionamento, il valore combinato utilizzando la funzione di combinazione del Fisher:

$$W_t^* = - \sum_{i=1}^s \{ \log (B+0.5 - R_{it}^*) / (B+1) \}, \quad t=1, \dots, B;$$

si calcola il valore del test combinato del terzo ordine ed il p-value associato:

$$T^c = - \sum_{i=1}^s \log(\lambda_i^c),$$

$$\lambda^c = \left\{ 0.5 + \sum_{t=1}^B I(W_t^* \geq T^c) \right\} / (B+1)$$

Se $\lambda^c < \alpha$, l'ipotesi nulla H_0 globale viene rigettata a livello di significatività α .

Nello studio sono state rilevate variabili sia di tipo binario sia di tipo categoriale ordinato; è stato effettuato per le variabili binarie (PA , DP , DG) l'usuale test t ; per la categoriale ordinata (FE) il test di Anderson e Darling.

Per la variabile categoriale ordinata (FE) suddivisa in $k = 3$ classi (A_b , $b=1,2,3$), i dati sono raggruppati secondo i due livelli di trattamento (monodose e bidose di antibiotico).

Per i due campioni sono state testate le ipotesi

$$H_0: \{X_1 \stackrel{d}{=} X_2\} = \{F_1(b) = F_2(b)\}, \quad \forall b=1, \dots, k$$

Contro

$$H_1: \{X_1 \stackrel{d}{>} X_2\} = \{\cup_b [F_1(b) > F_2(b)]\}$$

dove $F_j(b) = Pr\{X_j \leq A_b\}$, $j=1,2$ rappresenta un analogo di f.d.c. per la variabile categoriale X_j sino alla classe A_b .

H_1 definisce la dominanza in distribuzione di X_1 rispetto a X_2 . Ogni f.d.c. $\hat{F}_j(b) = \#(X_{ji} \leq A_b) / n_j$, $b=1, \dots, k$; $j=1,2$

Per le variabili categoriali ordinate la statistica test considerata è quella di Anderson e Darling:

$$T_{AD}^{*2} = \sum_{i=1}^{k-1} c_b (\hat{F}_1^*(b) - F_2^*(b))^2 / \{\hat{F}(b)[1 - \hat{F}(b)]\}$$

dove $\hat{F}_j(b) = [\#(X_{1i} \leq A_b) + \#(X_{2i} \leq A_b)] / n$,

$\hat{F}_j^*(b) = [\#(X_{1i} \leq A_b) + \#(X_{2i} \leq A_b)] / n_j$, $j=1,2$ e c_b sono coefficienti di standardizzazione.

3. RISULTATI E CONCLUSIONI

Attuata la stratificazione dei dati secondo tre gruppi di età (0=40; 1=41-65; 2=>65) ed i tipi di intervento (0= addominale; 1=vaginale) si è effettuata l'analisi direzionale ($G1 < G2$).

La tabella 1 riporta i valori relativi ai test parziali, ai test combinati del II ordine, relativamente alla combinazione di tutte le variabili considerate congiuntamente all'interno degli strati, e al test combinato globale (la colonna test combinati del 2° ordine comprende i test multivariati per strato):

TABELLA 1
p-value-test parziali - test combinati di 2° e 3° ordine

| Strati | Test parziali | | | | Test comb. 2° ordine | Test glob. comb. |
|--------|---------------|------|------|------|-------------------------|---------------------|
| | PA | DP | DG | FE | | |
| 1 | 0.95 | 0.58 | 0.64 | 0.47 | 0.797 | |
| 2 | 0.59 | 0.43 | 0.26 | 0.83 | 0.409 | |
| 3 | 0.09 | 0.89 | 0.62 | 0.64 | 0.368 | 0.629 |
| 4 | 0.25 | 0.76 | 0.58 | 0.28 | 0.318 | |
| 5 | 0.64 | 0.84 | 0.33 | 0.79 | 0.662 | |
| 6 | 0.11 | 0.59 | 0.81 | 0.78 | 0.292 | |

La tabella 2 riporta i valori relativi ai test parziali, ai test combinati del II ordine, relativamente alla combinazione delle variabili relativamente a tutti gli strati, e al test combinato globale (la colonna test combinati del 2° ordine comprende i test multistrato per ciascuna variabile):

TABELLA 2
p-value-test parziali - test combinati di 2° e 3° ordine

| Strati | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | Test comb. 2° ordine | Test glob. Comb. | |
|-----------|---------|------|------|------|------|------|-------------------------|---------------------|-------|
| | p-value | | | | | | | | |
| Patologie | PA. | 0.95 | 0.59 | 0.09 | 0.25 | 0.64 | 0.11 | 0.075 | |
| | DP. | 0.58 | 0.43 | 0.89 | 0.76 | 0.84 | 0.59 | 0.726 | 0.337 |
| | DG | 0.64 | 0.26 | 0.62 | 0.58 | 0.33 | 0.81 | 0.411 | |
| | FE. | 0.47 | 0.83 | 0.64 | 0.28 | 0.79 | 0.78 | 0.467 | |

I due gruppi in esame presentano un'omogeneità statistica in relazione alle valutazioni sulle variabili indagate anche se differenziate per tipologia di intervento chirurgico.

In particolare, relativamente al decorso post-operatorio, nessuna delle variabili esaminate ha mostrato differenze significative di comportamento nei due gruppi. La degenza media del G1 è stata di 7,4 giorni e del G2 è stata 7,2 giorni.

Infine è stato rilevato che le variabili considerate (decorso febbrile o patologico, gg di degenza post-operatoria) non presentano differenze statistiche accettabili nel confronto tra i due gruppi in generale e specificatamente nel confronto tra i corrispettivi sottogruppi originati dalla diversa tipologia di intervento.

A conclusione è da notare che essendo le analisi cliniche della WBC hanno prodotto risultati diversificati per i due gruppi all'interno di ogni tipo di intervento.

Relativamente all'intervento chirurgico di tipo vaginale le risposte soggettive testate statisticamente hanno posto in evidenza una non rilevabile differenza tra i valori medi delle risposte all'interno dei due gruppi in linea con quanto già osservato per le variabili osservate.

Paradossalmente, all'interno del gruppo addominale, l'analisi delle risposte ha posto in luce differenze statisticamente significative tra i valori medi di WBC relativi alla mono e bisomministrazione.

Il paradosso non è relativo alle differenze statisticamente significative ma è determinato dal fatto che ci si sarebbe atteso valori medi più alti per la bisomministrazione rispetto ai valori medi per la monosomministrazione, ma ciò non è (14533 vs 11291 mm³). È da tener presente che i due gruppi presentavano indici di variabilità sovrapponibili.

Dipartimento di Statistica
Università di Messina

GRAZIELLA D'ARRIGO
FORTUNATO MUNAÒ
MARCELLO CARATOZZOLO

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- J.L. ALLEN., J.F. RAMPONA., C.R. WHEELLESS (1972), *Use of prophylactic antibiotic in elective major gynecologic operation*, *Obstet Gynecol*, 39, pp. 218, 224.
- W.J. LEDGER, C. GEE, W.P. LEWIS (1975), *Guidelines for antibiotic prophylaxis in gynecology*, *Am J Obstet Gynecol*, 121, 1038, 45.
- B. SLOCOMBE, A.S. BEALE, R.J. BOON ET AL. (1984), *Antibacterial activity in vitro and in vivo of amoxicillin in presence of clavulanic acid*, *Postgrad Med*, 29, 49.
- E.M. BROWN, J. DEPARES, A.A. ROBERTSON, S. JONES, A.B. HUGHES, E.C. COLES, J.R. MORGAN (1988), *Amoxicillin, clavulanic acid (Augmentin) versus metronidazole as prophylaxis in hysterectomy, a prospective, randomized clinical trial*, *Br J Obstet Gynaecol*, 95 (3) pp. 286, 293.
- F. PESARIN (1988), *Combinazione non parametrica di test dipendenti*, *Giornate di Metodologia Statistica*, Bressanone. Ed. Dipartimento di Scienze Statistiche, Università di Padova, pp. 241, 48.
- S. FRIESE, G.J. PRICKER, F.T. WILLEMS, S.M. LORIX (1988), *Single, dose prophylaxis in gynaecological surgery, amoxicillin/ clavulanic acid versus the combination of cefuroxim and metronidazole in a randomized prospective comparison*, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 27, pp. 313, 7.
- S. FRIESE, F.T. WILLEMS, S.M. LORIX, J.M. MEEWIS (1989), *Prophylaxis in gynaecological surgery, a prospective randomized comparison between single dose prophylaxis with amoxicillin/ clavulanate and the combination of cefuroxime and metronidazole*, *J Antimicrob Chemoter*, 24 Suppl B, pp. 213, 6.
- P.A. TODD, P. BENFIELD (1990), *Amoxicillin/ clavulanic acid*, *Drugs*, 39, pp. 264, 307.
- F.W. ECKENHAUSEN, P.L. JONKER (1990), *Antibiotic prophylaxis in abdominal hysterectomy, with special reference to the duration of the prophylaxis*, *Pharm Weekbl*, 12, pp. 289, 91.
- F. PESARIN (1990), *On a nonparametric Combination Method for dependent Permutation tests with applications*, *Psychoterapy and Psychosomatics*, 54, pp. 172, 179.
- F. PESARIN (1991), *Tecniche di ricampionamento e verifica di ipotesi multidimensionale*. *Statistica*, 50, pp. 483, 501.
- C. ABERG, M. THORE (1991), *Single versus triple dose antimicrobial prophylaxis in elective abdominal surgery and the impact on bacterial ecology*. *J Hosp Infect*, 18, pp. 149, 54.
- F. PESARIN (1992), *A resampling procedure for nonparametric combination of several dependent tests*, *Jour. Ital. Statist. Soc.*, 1, pp. 87, 101.
- M.C. VAN DER LINDEN, E.J. VAN ERP, G.J. RUIJS, J.P. HOLM (1993), *A prospective randomized study comparing amoxicillin/ clavulanate with cefuroxime plus metronidazole for perioperative prophylaxis in gynaecological surgery*, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 50, pp. 141, 5.
- V. TANOS, N. ROJANSKY (1994), *Prophylactic antibiotics in abdominal hysterectomy*, *J Am Coll Surg*, 179, pp. 593, 600.
- I.Z. MACKENZIE (1996), *Reducing hospital stay after abdominal hysterectomy*, *Br J Obstet Gynaecol*, 103, pp. 175, 8.

- F. PESARIN (1999), *Multidimensional testing of nonparametric hypotheses by conditional resampling techniques*, CLEUP Editrice, Padova.
- R. ARBORETTI, F. PESARIN, M. ROMERO, L. SALMASO (1999), *SAS macro for multivariate and multistrata permutation tests*. – Proceedings of SUGItalia 99, pp. 439, 451.
- F. PESARIN (2001), *Multivariate permutation tests with application in biostatistics*, John Wiley and sons.

RIASSUNTO

Valutazione dose-risposta del trattamento antibiotico in chirurgia ginecologica

Scopo dell'indagine è studiare se la diversa modalità di somministrazione di una terapia antibiotica (amoxicillina/acido clavulanico) abbia conseguenze, in termini di prevenzione delle infezioni, riduzioni del decorso postoperatorio e quindi una riduzione dei costi legati all'intervento, su una popolazione di donne ricoverate presso il reparto di ginecologia ed ostetricia del Policlinico Universitario di Messina.

Le degenti sono state assegnate ai due gruppi relativi alle diverse modalità di somministrazione (mono e bisomministrazione) in maniera del tutto randomizzata.

Si è analizzata l'efficacia di un trattamento rispetto all'altro per almeno una variabile risposta (TI; PA; DP; FE).

Trattandosi di un'analisi multivariata si è ritenuto opportuno utilizzare, per l'indagine, la "Combinazione non parametrica di Test di permutazione dipendenti" (Nonparametric Combination NPC; Pesarin, 1990,1999, 2001).

I risultati hanno dimostrato indifferenza di esiti tra le modalità di somministrazioni; quindi, una monosomministrazione dell'antibiotico ha la stessa valenza della bisomministrazione nell'ambito della chirurgia ginecologica.

SUMMARY

Dose-response evaluation for the antibiotic treatment in gynaecological surgery

The goal of the statistical survey is to study possible differences between two groups of randomized patients treated by two different antibiotic treatments for gynaecological surgeries (mono and bi somministrazione). The multivariate statistical analysis has been performed according to multivariate and multistrata permutation tests by Pesarin (2001). Results shows no differences between two treatments.