

Faringotonsillite in età pediatrica

Linea guida regionale

Faringotonsillite in età pediatrica

Linea guida regionale

Rischio infettivo

La redazione del volume è a cura di

- Simona Di Mario** Centro per la valutazione dell'efficacia dell'assistenza sanitaria - CeVEAS, Azienda USL di Modena
- Carlo Gagliotti** Agenzia sanitaria regionale dell'Emilia-Romagna
- Mara Asciano** Azienda USL di Rimini
- Stefano Alboresi** Azienda USL di Bologna
- Filippo Bernardi** Azienda ospedaliero-universitaria di Bologna
- Lamberto Reggiani** Azienda USL di Imola
- Anna Tomesani** Azienda USL di Bologna
- Maria Luisa Moro** Agenzia sanitaria regionale dell'Emilia-Romagna

La collana Dossier è curata dal Sistema comunicazione, documentazione, formazione dell'Agenzia sanitaria regionale dell'Emilia-Romagna

responsabile Marco Biocca

redazione e impaginazione Federica Sarti

Stampa Regione Emilia-Romagna, Bologna, luglio 2007

Copia del volume può essere richiesta a

Federica Sarti - Agenzia sanitaria regionale dell'Emilia-Romagna - Sistema CDF

viale Aldo Moro 21 - 40127 Bologna

e-mail fsarti@regione.emilia-romagna.it

oppure può essere scaricata dal sito Internet

http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/collana_dossier/doss153.htm

Chiunque è autorizzato per fini informativi, di studio o didattici, a utilizzare e duplicare i contenuti di questa pubblicazione, purché sia citata la fonte.

Comitato tecnico-scientifico regionale dei pediatri "Progetto ProBA - II fase"

Stefano Alboresi	pediatra di famiglia, Azienda USL di Bologna
Caterina Alonge	pediatra di famiglia, Azienda USL di Bologna
Sergio Amarri	pediatra ospedaliero, Azienda USL di Reggio Emilia
Mara Asciano	pediatra di comunità, Azienda USL di Rimini
Luciana Ballini	sociologa Agenzia sanitaria regionale dell'Emilia-Romagna
Giorgio Benaglia	pediatra ospedaliero, Azienda USL di Reggio Emilia
Marcello Bergamini	pediatra di famiglia, Azienda USL di Ferrara
Filippo Bernardi	pediatra ospedaliero Azienda ospedaliero-universitaria di Bologna
Paolo Bertolani	pediatra ospedaliero, Azienda USL di Modena
Caterina Borgna Pignatti	pediatra ospedaliero Azienda ospedaliero-universitaria di Ferrara
Giuseppe Boschi	pediatra di famiglia, Azienda USL di Reggio Emilia
Antonella Brunelli	pediatra di comunità, Azienda USL di Cesena
Lucetta Capra	pediatra ospedaliero Azienda ospedaliero-universitaria di Ferrara
Alessandro Cicognani	pediatra ospedaliero Azienda ospedaliero-universitaria di Bologna
Paola Dallacasa	pediatra ospedaliero, Azienda USL di Forlì
Simona Di Mario	pediatra, CeVEAS, Azienda USL di Modena
Icilio Dodi	pediatra ospedaliero Azienda ospedaliero-universitaria di Parma
Alfredo Ferrari	pediatra di famiglia, Azienda USL di Modena
Carlo Gagliotti	epidemiologo Agenzia sanitaria regionale dell'Emilia-Romagna
Giuseppe Gregori	pediatra di famiglia, Azienda USL di Piacenza
Nadia Lugli	pediatra di famiglia, Azienda USL di Modena
Maria Luisa Moro	epidemiologa Agenzia sanitaria regionale dell'Emilia-Romagna
Mauro Pocecco	pediatra ospedaliero, Azienda USL di Cesena
Roberto Ponti	pediatra di famiglia, Azienda USL di Cesena
Lamberto Reggiani	pediatra di famiglia, Azienda USL di Imola
Paola Tamburini	pediatra di famiglia, Azienda USL di Reggio Emilia
Anna Tomesani	pediatra di comunità, Azienda USL di Bologna

Il documento è stato rivisto e condiviso dai seguenti esperti

Maurizio Bonati	epidemiologo clinico, Istituto Mario Negri, Milano
Roberto Buzzetti	epidemiologo pediatra, Bergamo
Vincenzo Calia	pediatra di famiglia, Azienda USL di Roma
Vincenzo Calabrese	otorinolaringoiatra ospedaliero, Azienda USL di Rimini
Marta Luisa Ciofi degli Atti	epidemiologa, Istituto superiore di sanità, Roma
Anna Maria Marata	farmacologo clinico, CeVEAS, Azienda USL di Modena
Federico Marchetti	pediatra ospedaliero, IRCCS Burlo Garofolo, Trieste
Luciana Nicoli	pediatra di comunità, Azienda USL di Bologna
Annalisa Pantosti	microbiologa, Istituto superiore di sanità, Roma

Si ringraziano Sara Forti (Azienda ospedaliero-universitaria di Bologna) per la collaborazione nella revisione della letteratura e Maria Camerlingo (Agenzia sanitaria regionale dell'Emilia-Romagna) per il supporto nella ricerca bibliografica.

Indice

Sommario	9
<i>Abstract</i>	10
Glossario epidemiologico statistico	11
Glossario microbiologico clinico	17
Riassunto delle raccomandazioni	19
1. Introduzione	27
Razionale	27
Scopo	28
A chi si rivolge la linea guida	29
Popolazione target	29
2. Metodologia	31
Strategia di ricerca delle prove di efficacia	31
Livello delle prove di efficacia	32
Grado delle raccomandazioni	35
3. Epidemiologia e clinica	37
Quesito 1. Quali misure preventive possono essere implementate per ridurre l'incidenza di faringotonsillite streptococcica nella popolazione pediatrica?	38
4. Diagnosi	41
Quesito 2. In un bambino con mal di gola, quale supporto alla diagnosi di faringotonsillite streptococcica può derivare dal solo esame clinico anamnestico?	41
Quesito 3. In un bambino con mal di gola, quale supporto alla diagnosi di faringotonsillite streptococcica può derivare dall'utilizzo di un test rapido (RAD)?	43
Quesito 4. Quando è necessario l'esame colturale in un bambino con mal di gola?	44

5. Trattamento	47
Quesito 5. Quando è necessario trattare con antibiotico un bambino con mal di gola?	47
Quesito 6. In un bambino con faringotonsillite streptococcica, qual è la molecola di prima scelta da utilizzare?	48
Quesito 7. In un bambino con faringotonsillite streptococcica, quale deve essere il dosaggio, il numero di somministrazioni e la durata della terapia antibiotica?	50
Quesito 8. Quali terapie di supporto possono essere utili nella gestione di un bambino con mal di gola?	51
6. Invio in ospedale	53
Quesito 9. Quando è necessario inviare in ospedale un bambino con mal di gola?	53
7. Il portatore cronico di <i>S. pyogenes</i>	55
Quesito 10. Quando sospettare che un bambino è portatore cronico di <i>S. pyogenes</i> ?	55
Quesito 11. Quando trattare il portatore cronico?	57
Quesito 12. È necessario eradicare il piogene nel portatore cronico?	58
8. Le complicanze reumatiche	61
Quesito 13. Le complicanze reumatiche: quanto sono frequenti? come prevenirle?	61
9. Implementazione della linea guida e monitoraggio	63
Implicazioni organizzative	63
Diffusione e condivisione delle raccomandazioni	64
Implicazioni di carattere relazionale	64
Monitoraggio	65
10. Comunicazione ai genitori	67
Quesito 14. Come e cosa comunicare ai genitori di un bambino con mal di gola?	67
Bibliografia	69

Allegati	77
Allegato 1. Dati di prescrizione regionali	79
Allegato 2. Scheda informativa per i genitori	81
Allegato 3. Modulo per la dichiarazione del conflitto d'interessi	83
Allegato 4. Strategia di ricerca della letteratura	87
Allegato 5. Tabelle di evidenze	89
Allegato 6. Dati di sensibilità regionali	119
Allegato 7. Cenni di farmacocinetica e farmacodinamica	121
Allegato 8. Scheda di rilevazione dell'utilizzo dei RAD	123

Sommario

L'istituzione di un gruppo di lavoro regionale per lo sviluppo di una linea guida basata su prove di efficacia per la gestione della faringotonsillite pediatrica si colloca all'interno del progetto ProBA (Progetto Bambini e Antibiotici). Il progetto, promosso in Emilia-Romagna nel 2003, ha lo scopo di indagare i determinanti di prescrizione antibiotica nella fascia di età pediatrica e di migliorare l'appropriatezza nell'uso di questi farmaci nelle più comuni infezioni delle alte vie respiratorie nei bambini. La prima fase del progetto aveva indicato, sulla base di indagini conoscitive condotte presso i pediatri e i genitori, le seguenti priorità:

- facilitare la comunicazione fra pediatri e genitori tramite lo sviluppo di strumenti informativi fruibili da un pubblico non medico, relativi alle infezioni delle alte vie respiratorie, alla loro prevenzione e al corretto utilizzo degli antibiotici;
- facilitare la gestione diagnostica-terapeutica delle faringotonsilliti e delle otiti medie acute in età pediatrica da parte del curante, tramite la predisposizione e la diffusione di linee guida basate su prove di efficacia, e degli strumenti relativi alla loro implementazione (algoritmi decisionali, guida di consultazione rapida, test diagnostici, ritorno informativo sui dati di prescrizione, corsi di formazione).

Per la gradazione delle prove di efficacia e della forza delle raccomandazioni il gruppo di lavoro ha adottato la metodologia proposta internazionalmente dal GRADE. Le raccomandazioni sono distinte in raccomandazioni forti e deboli. Le motivazioni che hanno condotto il gruppo di lavoro all'assegnazione del grado delle raccomandazioni sono esplicitate per ogni raccomandazione e tengono in considerazione non solo il livello delle prove di efficacia, ma anche la rilevanza clinica dell'esito considerato, il bilancio rischi/benefici, i costi e l'applicabilità della raccomandazione. Questo meccanismo garantisce la trasparenza dell'attribuzione della forza delle raccomandazioni e una maggiore comprensibilità delle stesse.

Le linee guida hanno una parte iniziale in cui sono riassunte le raccomandazioni, così da essere rapidamente consultate; seguono poi analisi più dettagliate sulle singole raccomandazioni, che riguardano la prevenzione degli episodi ripetuti di faringotonsillite, la diagnostica (sulla base dello *score* di McIsaac, test rapidi per lo streptococco ed esame colturale), la terapia antibiotica e di supporto, la gestione del portatore cronico di piogene, l'invio in ospedale e la comunicazione con i genitori. Un algoritmo diagnostico-terapeutico sviluppato dal gruppo di lavoro viene presentato unitamente ad altri strumenti per l'implementazione delle raccomandazioni.

Abstract

Sore throat in children. Regional guidelines

The regional ProBA project (Progetto Bambini e Antibiotici - Project on Children and Antibiotics) started in 2003 in Emilia-Romagna aiming to assess the determinants of antibiotic prescriptions in children and to promote appropriate use of antibiotic for upper respiratory infections. A regional working group was created to develop evidence based guidelines for streptococcal pharyngitis management in children. During the first phase of the ProBA project, based on interviews with parents and paediatricians, the following priorities for action were identified:

- to improve and to facilitate communications between parents and paediatricians, through informative materials developed ad hoc, using a simple language, explaining acute respiratory infections in children (causes, prevention and management) and the correct use of antibiotics;*
- to improve paediatricians' knowledge and skills in the management of sore throat and acute otitis media in children through the development and implementation of evidence based guidelines and through the identification and diffusion of specific instruments to aid the implementation process (decision aids, rapid diagnostic tests, audit and feedback of antimicrobial usage, training courses).*

The working group adopted a modified version of the international GRADE system. The grading scheme classifies recommendations as strong or weak according to the quality of evidence, the clinical importance of the outcome considered, the balance among benefits, risks and costs, and the feasibility of the recommendation. The reasons that determined the attribution of the grade to every single recommendation are reported along. This procedure ensures that the attribution process of the grade is transparent and clear.

*In the first part of the guideline a summary of the recommendations - dealing with pharyngitis prevention, diagnosis (based on McIsaac clinical score and rapid antigen detection tests), treatment, management of *S. pyogenes* carrier, referral to hospital and communication to parents - is available for prompt consultation. A diagnostic and therapeutic algorithm developed by the workgroup is presented with other instruments for the guideline implementation.*

Glossario epidemiologico statistico

Bias

il *bias* (la traduzione italiana è distorsione) è un errore sistematico presente in uno studio che si ripercuote sui suoi risultati, determinando uno scarto tra risultati ottenuti e quelli che si sarebbero dovuti ottenere in assenza di *bias*.

Evento

con il termine evento ci si riferisce al verificarsi di un esito dicotomico (ad es. vivo/morto, migliorato/peggiolato).

Falso negativo

è il caso di un soggetto portatore della condizione/malattia indagata, ma che presenta un risultato negativo del test diagnostico effettuato per rilevarne la presenza.

Falso positivo

è il caso di un soggetto non portatore della condizione/malattia indagata, ma che presenta un risultato positivo del test diagnostico effettuato per rilevarne la presenza.

Gruppo di controllo

in uno studio controllato [vedi *Studio clinico controllato randomizzato*] il gruppo di controllo è costituito dai pazienti che vengono confrontati con quelli che ricevono il trattamento sperimentale.

Incidenza

l'incidenza è la frequenza di nuovi eventi all'interno di una popolazione definita, in un periodo di tempo definito.

Intervallo di confidenza (limiti di confidenza)

L'intervallo di confidenza, generalmente espresso al 95% e indicato come 95%CI, viene usato nella presentazione dei risultati di uno studio per esprimere il grado di incertezza nella stima della frequenza dell'esito o della misura di associazione che si vuole quantificare. L'intervallo di confidenza può essere definito come il *range* di valori entro cui è contenuto, con una probabilità del 95%, il valore reale che si vuole stimare nella popolazione a cui si è interessati. Se in uno studio gli intervalli di confidenza attorno alla stima puntuale (espressa come incidenza, prevalenza,

Modificato da: Regione Emilia-Romagna Progetto 3. Agenzia sanitaria regionale. *La sorveglianza del benessere fetale in travaglio di parto. Linea guida fondata su prove di efficacia*. Bologna, Regione Emilia-Romagna, 2004. Disponibile all'URL http://www.saluter.it/wcm/saluter/inesclusivaper/operatori_sanita/allegati Pubbl/pagina Pubbl/allegati pubblicazioni/lineeguida_benessere_fetale.pdf (file pdf 355 Kb - ultimo accesso 19/7/2007)

differenza del rischio assoluto, rischio relativo, *odds ratio*) sono molto ampi, questo indica che lo studio non fornisce una stima precisa della frequenza dell'evento o della relazione trattamento/risultato o esposizione/malattia.

Metanalisi

si usa il termine metanalisi quando, in una revisione sistematica [vedi *Revisione sistematica*], si combinano quantitativamente i dati provenienti da diversi studi, utilizzando specifiche tecniche statistiche. Questa combinazione non avviene sommando i risultati dei singoli studi come se fossero un unico esperimento, ma salvaguardando l'individualità delle stime ottenute nel singolo studio e dando a queste stime un peso proporzionale alla numerosità del campione (gli studi più grandi hanno un peso maggiore degli studi più piccoli). La conduzione di una metanalisi deve essere supportata da un protocollo dettagliato che precisi obiettivi, criteri di inclusione e di esclusione degli studi, metodi per la valutazione della loro qualità, criteri per l'estrazione dei dati, analisi statistiche utilizzate.

Numero di casi da trattare per un beneficio (NNT, dall'inglese *number needed to treat*)

L'NNT è una misura dell'efficacia di un intervento. Indica il numero di pazienti che devono ricevere uno specifico intervento (diagnostico o terapeutico) perché uno di loro ne tragga beneficio. L'NNT è un indice indiretto dell'efficacia di un intervento: più piccolo è il suo valore, maggiore è l'efficacia di quell'intervento e viceversa.

Numero di casi da trattare per un esito avverso (NNH, dall'inglese *number needed to harm*).

L'NNH, similmente all'NNT, è una misura della nocività di un intervento. Indica il numero di pazienti che devono ricevere uno specifico intervento (diagnostico o terapeutico) prima che uno di loro sperimenti un effetto avverso. L'NNH è un indice indiretto della pericolosità di un intervento: più grande è il suo valore, minore è la pericolosità di quell'intervento e viceversa.

Odds

Odds è un termine intraducibile in italiano, mutuato dal mondo delle scommesse. Esprime il rapporto tra le probabilità che si verifichino due possibili esiti/condizioni espressi con variabili di tipo binario. Esempi di variabili binarie sono: maschi/femmine, esposti/non esposti, malati/non malati, positivi/negativi a un test.

Odds ratio (OR)

L'*odds ratio* è una misura di effetto o di associazione relativa (per esempio di un test diagnostico, di una terapia, di un fattore di rischio). L'OR è il rapporto fra gli *odds* [vedi *Odds*] della variabile binaria rilevata su due popolazioni di soggetti che si vogliono comparare e indica, per esempio, il rapporto tra esposti e non esposti, rispetto alla probabilità del verificarsi o non verificarsi di un evento oggetto di studio. In concreto, se il valore dell'OR è superiore a 1 significa che la probabilità che si verifichi l'evento misurato tra gli esposti è superiore rispetto a quella dei non esposti. Se il valore è pari a 1 significa che non vi è differenza nella probabilità che si verifichi l'evento studiato tra esposti e non esposti, mentre se l'OR è inferiore a 1 significa

che l'esposizione riduce il rischio che si verifichi l'evento rispetto alla non esposizione. Negli studi caso controllo [vedi *Studi caso controllo*] l'*odds ratio* fornisce una stima del rischio relativo [vedi *Rischio relativo*], che in questo tipo di studi non può essere misurato direttamente.

Prevalenza

la prevalenza è la frequenza di eventi all'interno di una popolazione definita, in un certo momento. Include sia i nuovi eventi che gli eventi pre-esistenti.

Rapporto di verosimiglianza (RV)

il rapporto di verosimiglianza (in inglese *likelihood ratio*, LR) è un rapporto fra probabilità. Si definisce RV positivo il rapporto tra la probabilità che il test risulti positivo nei malati rispetto alla probabilità che risulti positivo nei sani (viceversa per il RV negativo). Se un test con un RV positivo molto alto risulta positivo, indica che è molto probabile (verosimile) che la persona risultata positiva al test abbia veramente la malattia sotto studio. Se un test con RV negativo molto inferiore a 1 risulta negativo, indica che è molto improbabile (non verosimile) che la persona risultata negativa al test abbia invece la malattia sotto studio. Il RV è una caratteristica intrinseca dei test, come la sensibilità [vedi *Sensibilità*] e la specificità [vedi *Specificità*], e non varia al variare delle prevalenze della condizione studiata.

Revisione sistematica

le revisioni sistematiche rappresentano una valutazione critica comparata della letteratura disponibile su un determinato argomento. Il termine sistematico si riferisce al fatto che la revisione deve essere pianificata come un vero e proprio studio preparando un protocollo che espliciti obiettivi della revisione, modalità di ricerca, reperimento, valutazione critica e sintesi degli studi eleggibili per la revisione. Nell'ambito di una revisione sistematica, se sussistono le condizioni di similarità tra tipi di pazienti e di trattamenti indagati, può essere realizzata una metanalisi [vedi *Metanalisi*], ovvero una combinazione quantitativa pesata dei risultati dei singoli studi.

Rischio relativo (RR)

il rischio relativo (in inglese *relative risk*, spesso usato come sinonimo di *risk ratio* o *rate ratio*) è il rapporto tra l'incidenza di un evento negli individui esposti a un determinato fattore di rischio/trattamento e quella negli individui non esposti. In altre parole, esprime il numero di volte in più (>) o in meno (<) che un evento/malattia si verifica in un gruppo rispetto all'altro. Un RR >1 indica che nel gruppo degli esposti/trattati il rischio del verificarsi dell'evento è superiore rispetto al gruppo di controllo. Un RR pari a 1 indica che il rischio che si verifichi l'evento nei due gruppi è uguale. Un RR <1 indica che il rischio nel gruppo degli esposti/trattati è inferiore rispetto al gruppo di controllo.

Sensibilità

riferita a un test diagnostico, la sensibilità corrisponde alla probabilità che quel test dia un risultato positivo in tutti i soggetti nei quali è presente la malattia. Un test molto sensibile risulterà positivo in un numero molto alto di casi nei quali la malattia è effettivamente presente (ci saranno quindi pochi falsi negativi); un test poco sensibile risulterà positivo in un numero molto basso di casi nei quali la malattia è effettivamente presente (ci saranno quindi molti falsi negativi).

Specificità

riferita a un test diagnostico, la specificità corrisponde alla probabilità che quel test dia un risultato negativo nei casi in cui la malattia è assente. Un test molto specifico risulterà negativo in un numero molto alto di casi nei quali la malattia effettivamente non è presente (ci saranno quindi pochi falsi positivi); un test poco specifico risulterà negativo in un numero molto basso di casi nei quali la malattia effettivamente non è presente (ci saranno quindi molti falsi positivi).

Statisticamente significativo

l'espressione "il risultato è statisticamente significativo" viene usata per indicare una bassa probabilità che la misurazione dell'associazione stimata nei campioni studiati sia dovuta al caso. Convenzionalmente si fa riferimento come valore soglia al livello di significatività del 5% ($p < 0,05$), che significa che la probabilità che il risultato osservato sia dovuto al caso si presenterebbe una volta su 20 (5%). Il livello di significatività scelto come soglia può essere anche inferiore e dipenderà dal grado di certezza con cui si vuole escludere che l'associazione stimata sia attribuibile al caso.

Studio caso controllo

è uno studio non sperimentale [vedi *Studio sperimentale*] in cui si analizzano un gruppo di persone che hanno manifestato l'evento/malattia che si vuole studiare e un gruppo di persone che non hanno manifestato lo stesso evento/malattia. I due gruppi vengono confrontati rispetto alla presenza/assenza di fattori di rischio che potrebbero essere correlati a quell'evento/malattia. I vantaggi degli studi caso controllo sono la relativa rapidità di esecuzione e il costo non elevato. Questo tipo di disegno rende possibile studiare fattori di rischio che, per motivi etici o anche solo organizzativi, non è possibile assegnare sperimentalmente all'interno di uno studio prospettico. È inoltre lo studio più indicato quando si vogliono studiare eventi/malattie rare.

Studio clinico controllato e randomizzato (dall'inglese *randomized clinical trial*, RCT)

lo studio clinico controllato e randomizzato è uno studio prospettico sperimentale [vedi *Studio sperimentale*] nel quale i partecipanti sono reclutati e assegnati in modo casuale (randomizzato) a un gruppo sperimentale che riceve un intervento di cui si vuole valutare l'efficacia e un gruppo di controllo che riceve il trattamento standard, nessun trattamento o un placebo (nel caso più semplice, in realtà i gruppi di intervento e di controllo potrebbero anche essere più di uno). Si tratta del disegno di studio più affidabile in quanto riesce meglio degli altri ad eliminare i fattori di confondimento (*confounder*) e a garantire la confrontabilità fra gruppi.

Studio di coorte

è un tipo di disegno di studio non sperimentale [vedi *Studio sperimentale*] realizzato su un gruppo di soggetti (coorte) che hanno in comune una o più caratteristiche (esposizione a un fattore protettivo o di rischio che si vuole studiare). Lo studio di coorte può essere sia retrospettivo sia prospettico ma parte sempre dall'individuazione di un gruppo di soggetti che hanno una caratteristica comune e li segue nel tempo per vedere se essi differiscono in termini di frequenza di sviluppo (incidenza) di una malattia/condizione.

Studio sperimentale

è un tipo di disegno di studio in cui lo sperimentatore assegna in modo attivo i soggetti studiati all'esposizione a (o all'eliminazione di) un fattore di rischio, oppure a un certo trattamento (diagnostico o terapeutico) di cui si vuole studiare l'efficacia o valutare gli effetti collaterali, confrontandoli poi con un gruppo di controllo costituito da persone non esposte a quello stesso fattore. Un esempio di studio sperimentale è il RCT.

Survey

studio descrittivo di tipo trasversale in cui si fotografa una situazione di interesse (prevalenza di un evento/malattia/comportamento) in una definita popolazione. Come per gli altri studi descrittivi, nelle *survey* si può ricorrere alla raccolta e analisi di dati pre-esistenti (flussi di dati, registri) o basarsi sulla raccolta *ad hoc* di dati (interviste o osservazioni) su una determinata popolazione.

Valore predittivo negativo (VPN)

è la probabilità di non avere una determinata malattia/condizione nel caso in cui il test risulti negativo. Dipende non solo dalle caratteristiche del test (come la sensibilità e la specificità) [vedi *Sensibilità, Specificità*] ma anche da quanto è frequente la malattia/condizione studiata. Più la condizione è rara più il VPN aumenterà, cioè se il test risulta negativo è molto probabile che il paziente veramente non abbia la condizione/malattia studiata (ci sono pochi falsi negativi rispetto al numero elevato di veri negativi).

Valore predittivo positivo (VPP)

è la probabilità di avere una determinata malattia/condizione nel caso in cui il test risulti positivo. Dipende non solo dalle caratteristiche del test (come la sensibilità e la specificità) [vedi *Sensibilità, Specificità*] ma anche da quanto è frequente la malattia/condizione studiata. Più la condizione è frequente più il VPP aumenterà, cioè se il test risulta positivo è molto probabile che il paziente abbia veramente la condizione/malattia studiata (ci sono pochi falsi positivi rispetto al numero elevato dei veri positivi).

Vero negativo

persona non affetta da una malattia e nella quale il test diagnostico risulta negativo.

Vero positivo

persona affetta da una malattia e nella quale il test diagnostico risulta positivo.

Glossario microbiologico clinico

Amoxicillina

antibiotico semisintetico ad ampio spettro simile ad ampicillina ma, a differenza di questa, resistente all'acidità gastrica; questa caratteristica consente ad amoxicillina di raggiungere livelli sierici più elevati dopo somministrazione orale.

Esame colturale

sinonimo: coltura microbiologica, coltura da tampone faringeo; usati indifferentemente nella linea guida. Metodo di laboratorio che consente di isolare, identificare e quantificare la carica di un microrganismo presente nel campione testato. È uno dei principali metodi diagnostici in microbiologia, usato per determinare le cause delle malattie infettive. L'esame colturale viene effettuato in laboratorio e consiste nel far moltiplicare il microrganismo in un terreno preconstituito. Nel caso di sospetta faringotonsillite streptococcica, l'esame colturale viene comunemente effettuato su un terreno solido agar sangue; il metodo di riferimento prevede invece l'uso di un terreno selettivo (brodo di Todd-Hewitt).

Faringotonsillite streptococcica

infiammazione del faringe e delle tonsille causate dall'infezione con *S. pyogenes*. Si caratterizza per l'esordio improvviso, la presenza di essudato tonsillare, linfadenopatia cervicale anteriore, febbre, cefalea, e sintomi aspecifici come dolore addominale, vomito, malessere, anoressia, *rash* o orticaria. L'assenza di tosse e rinite aumenta il sospetto verso l'eziologia streptococcica.

Febbre reumatica

sinonimo: malattia reumatica, reumatismo articolare acuto; usati indifferentemente nella linea guida. Complicanza non suppurativa delle infezioni da *S. pyogenes* caratterizzata da lesioni infiammatorie focali multiple a genesi autoimmune che interessano il cuore (cardite reumatica), il sistema nervoso centrale (corea), le articolazioni (poliartrite migrante) e la cute (noduli sottocutanei ed eritema marginato). Dopo la fase acuta possono residuare danni cardiaci permanenti soprattutto a carico delle valvole mitralica e/o aortica.

RAD

test rapidi per il rilevamento degli antigeni streptococcici (*Rapid Antigen Detection test*). Sono test di facile utilizzo, che possono essere tenuti in ambulatorio e che, utilizzando diverse metodiche (agglutinazione su latex, metodiche immuno-enzimatiche - EIA, metodiche immuno-ottiche - OIA), riescono in pochi minuti a dare una risposta sulla presenza dello *S. pyogenes* nel faringe del paziente. Si basano sul prelievo del materiale tramite tampone. Attualmente i più diffusi sono gli EIA, anche detti RAD di seconda generazione.

Rash scarlattiniforme

esantema caratterizzato da microelementi a capocchia di spillo rosso scarlatto non confluenti, che si scolorano alla pressione (segno della mano gialla) e ruvidi al tatto. Sul volto si distribuiscono caratteristicamente risparmiando la zona periorale, il mento e il naso, che per contrasto con il resto della cute arrossata appaiono pallidi (maschera scarlattiniforme). Quando il *rash* è presente in corso di mal di gola, è predittivo di faringite streptococcica.

Sospetto streptococcico

definizione prodotta dal gruppo ed inserita nell'algoritmo decisionale. La diagnosi di faringotonsillite streptococcica è più probabile nel caso il paziente presenti uno degli elementi di sospetto streptococcico quali: aver avuto contatto stretto con una persona con infezione streptococcica, avere un *rash* scarlattiniforme, trovarsi in un periodo dell'anno in cui si registra un numero di infezioni streptococciche superiore all'atteso.

Streptococcus

un genere batterico di cocchi gram-positivi che si presentano in coppie o catene. Non producono endospore. Esistono molte specie di streptococchi commensali o parassiti dell'uomo o degli animali; alcune di queste possono essere altamente patogene. Alcune specie sono saprofiti e si trovano nell'ambiente.

Streptococcus pyogenes (*S. pyogenes*)

sinonimo: piogene, streptococco beta-emolitico di gruppo A; usati indifferentemente nella linea guida. Una specie batterica di cocchi gram-positivi isolati da lesioni cutanee, sangue, essudati infiammatori e dalle alte vie respiratorie dell'uomo. È uno streptococco emolitico di gruppo A che può causare faringotonsillite streptococcica, scarlattina e febbre reumatica.

Streptococchi *viridans*

un gruppo ampio ed eterogeneo principalmente costituito da streptococchi alfa-emolitici. Tali microrganismi colonizzano alla nascita le vie respiratorie e presentano di solito un basso grado di patogenicità. Questo gruppo di microrganismi include molte specie tra cui: *Streptococcus mitis*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus sobrinus* e il gruppo dello *Streptococcus milleri*. Quest'ultimo gruppo include streptococchi spesso beta-emolitici che sono comuni agenti eziologici di infezioni invasive piogeniche come gli ascessi addominali e cerebrali.

Titolo antistreptolisinico (TAS)

Test laboratoristico eseguito sul sangue in cui vengono ricercati e dosati gli anticorpi antistreptolisina-O al fine di diagnosticare infezioni pregresse o recenti da Streptococchi beta-emolitici di gruppo A. Un TAS elevato non permette da solo la diagnosi di infezione in atto o recente, che è invece indicata da un incremento significativo del titolo in due misurazioni successive, effettuate a 2-3 settimane di distanza.

Riassunto delle raccomandazioni

Prevenzione

Raccomandazione debole	Si dovrebbe comunicare ai genitori che la pulizia della casa con detergenti antibatterici non riduce la frequenza di faringotonsilliti ripetute.
-------------------------------	--

Raccomandazione basata su studi di moderata qualità coerenti nei risultati, senza problemi di trasferibilità alla popolazione di interesse. Il bilancio rischi/benefici dell'utilizzo dei detergenti antibatterici è sfavorevole. Evitare questa misura è fattibile e vantaggioso per le famiglie.

Votazione panel: d'accordo 19/19

Raccomandazione debole	Si dovrebbe raccomandare ai genitori di non esporre i bambini al fumo di sigaretta e agli inquinanti solforici legati alle emissioni delle auto, in quanto questi fattori aumentano il rischio di avere episodi ripetuti di mal di gola.
-------------------------------	--

Raccomandazione basata su uno studio controllato non randomizzato condotto in un paese con clima sub-tropicale (alcuni dubbi sulla trasferibilità alla popolazione di interesse). La riduzione dell'esposizione domestica al fumo di sigaretta dipende direttamente ed esclusivamente dalla famiglia, a differenza della riduzione della esposizione agli inquinanti derivanti dalle auto, rendendo la prima misura sicuramente più fattibile. Ridurre l'esposizione al fumo di sigaretta e agli scarichi delle auto ha un bilancio rischi/benefici favorevole anche in relazione alla prevenzione di altre patologie.

Votazione panel: d'accordo 19/19

Raccomandazione debole	Si dovrebbe comunicare ai genitori che somministrare al bambino immunostimolanti non riduce la frequenza di faringotonsilliti ripetute.
-------------------------------	---

Raccomandazione basata su una revisione sistematica di studi di scarsa qualità non coerenti fra loro, senza problemi di trasferibilità alla popolazione di interesse. Il bilancio rischi/benefici dell'utilizzo degli immunostimolanti è sfavorevole. Evitare questa misura è fattibile e vantaggioso per le famiglie.

Votazione panel: d'accordo 19/19

Diagnosi

Raccomandazione forte	Nessun singolo segno clinico è in grado di diagnosticare correttamente la faringotonsillite streptococcica. Bisognerebbe promuovere l'utilizzo dello <i>score</i> composito di McIsaac, in grado di guidare un percorso diagnostico-terapeutico razionale ed efficiente.
------------------------------	---

Raccomandazione basata su studi di validazione di moderata qualità, i cui risultati sono coerenti e trasferibili alla popolazione di interesse. L'utilizzo dello score non aumenta in maniera significativa il carico di lavoro del professionista, ma lo razionalizza a costi praticamente nulli. È un intervento fattibile, facilitato dagli strumenti sviluppati per implementare la linea guida (pieghevole tascabile con lo schema dello score di McIsaac).

Votazione panel: d'accordo 19/19

Raccomandazione forte	Nel valutare un bambino con sospetta faringotonsillite streptococcica, in caso di <i>score</i> di McIsaac >1, il professionista dovrebbe utilizzare un test rapido per <i>S. pyogenes</i> (RAD), di sensibilità e specificità note, prima di decidere la strategia terapeutica.
------------------------------	---

Raccomandazione basata su studi di validazione di qualità moderata, i cui risultati sono coerenti e trasferibili alla popolazione di interesse. L'utilizzo del RAD, pur aumentando il carico di lavoro del professionista, consente una razionalizzazione della gestione dei casi di mal di gola. Il bilancio rischi/benefici dell'utilizzo del RAD è favorevole. Si tratta di un intervento fattibile, facilitato dagli strumenti sviluppati per implementare la linea guida (promozione della fornitura dei RAD ai professionisti, pieghevole tascabile con lo schema dello score di McIsaac e dell'algoritmo diagnostico-terapeutico).

Votazione panel: d'accordo 19/19

Raccomandazione forte	In caso di sospetta faringotonsillite streptococcica, l'esame colturale non è sempre necessario. La diagnosi dovrebbe basarsi su: <ul style="list-style-type: none"> • <i>score</i> di McIsaac • RAD in caso di <i>score</i> >1 (a giudizio del medico se <i>score</i> = 5) • esame colturale di conferma in caso di RAD negativo quando: <ul style="list-style-type: none"> - lo <i>score</i> è pari a 3-4 se c'è un alto sospetto streptococcico (contatto stretto con un paziente infetto, o <i>rash</i> scarlattiniforme, o periodo dell'anno in cui si registra un numero di infezioni streptococciche superiore all'atteso) - lo <i>score</i> è pari a 5
------------------------------	--

Raccomandazione basata su studi di validazione di moderata qualità, i cui risultati sono coerenti e trasferibili alla popolazione di interesse. L'utilizzo di questo algoritmo diagnostico-terapeutico è caratterizzato da un bilancio rischi/benefici favorevole. Si tratta di un intervento fattibile, facilitato dagli strumenti sviluppati per implementare la linea guida (promozione della fornitura dei RAD ai professionisti, pieghevole tascabile con lo schema dello score di McIsaac e dell'algoritmo diagnostico- terapeutico). Il ricorso razionalizzato all'esame colturale tiene inoltre in considerazione le esigenze delle famiglie e intende ridurre l'onere (economico, organizzativo, di tempo) che l'esecuzione dell'esame colturale rappresenta per loro. La possibilità di risolvere la situazione in tempi brevi, già dopo la consulenza con il pediatra, si ritiene possa aumentare il grado di soddisfazione delle famiglie e la loro adesione alle scelte terapeutiche suggerite dal professionista.

Votazione panel: d'accordo 19/19

Trattamento: antibioticoterapia

Raccomandazione forte	Nel caso di un bambino con mal di gola, il medico dovrebbe iniziare una terapia antibiotica solo se l'eziologia da <i>S. pyogenes</i> è ragionevolmente certa (clinica + RAD positivo, o clinica + esame colturale positivo, o score di McIsaac = 5).
------------------------------	---

Raccomandazione basata su studi di moderata qualità, i cui risultati sono coerenti e applicabili alla popolazione di interesse. Il rapporto rischi/benefici dell'applicazione di questa raccomandazione è molto favorevole. La misura è fattibile purché venga garantita una buona comunicazione con i genitori. Per facilitare l'implementazione di questa raccomandazione sono stati sviluppati degli strumenti ad hoc (schede e opuscoli informativi per i genitori, poster esplicativi).

Votazione panel: d'accordo 19/19

Raccomandazione forte	In un bambino con faringotonsillite streptococcica certa o sospetta, si dovrebbe utilizzare amoxicillina. In pazienti con allergia alla penicillina si dovrebbero utilizzare i macrolidi. L'elevata percentuale di resistenze del piogene ai macrolidi registrata in Emilia-Romagna impone un più attento <i>follow up</i> in questi casi.
------------------------------	--

Raccomandazione basata su studi di elevata qualità. Le prove di efficacia rispetto alla prevenzione delle complicanze non suppurative derivano indirettamente da studi che utilizzano penicillina IM mentre quelli relativi alla guarigione clinica ed eradicazione batteriologica del piogene derivano direttamente da studi che utilizzano amoxicillina. I risultati di questi studi sono coerenti e applicabili alla popolazione di interesse. Il rapporto rischi/benefici dell'utilizzo di amoxicillina è molto favorevole. La misura è fattibile.

Votazione panel: d'accordo 19/19

Raccomandazione forte	<p>In caso di faringotonsillite streptococcica somministrare amoxicillina al dosaggio di 50 mg/Kg/die suddivisa in due dosi al giorno (ogni 12 ore) per 6 giorni.</p> <p>Al termine della terapia non è indicato eseguire alcun test di laboratorio per confermare l'eradicazione del piogene [vedi <i>raccomandazione portatore cronico</i>].</p>
------------------------------	--

Raccomandazione basata su studi di elevata qualità i cui risultati sono applicabili alla popolazione di interesse. Il bilancio rischi/benefici dell'utilizzo di questo schema posologico è largamente favorevole, la somministrazione in due dosi per sei giorni è efficace e assicura una maggiore adesione terapeutica. La ripetizione del test di laboratorio a fine terapia non è indicata perché può innescare una serie di trattamenti inutili e dannosi nel caso in cui si tratti di un portatore cronico. La misura è fattibile.

Votazione panel: d'accordo 19/19

Trattamento: terapia di supporto

Raccomandazione forte	<p>In caso di faringotonsillite la prescrizione di paracetamolo o ibuprofene è raccomandata per il sollievo dei sintomi acuti.</p>
------------------------------	--

Raccomandazione basata su studi sia sperimentali che osservazionali, coerenti nei risultati e trasferibili alla popolazione di interesse. Il bilancio rischi/benefici dell'utilizzo di analgesici è favorevole. L'intervento è fattibile e può essere molto rilevante per la famiglia e il bambino qualora la sintomatologia sia dolorosa.

Votazione panel: d'accordo 19/19

Invio in ospedale

Raccomandazione forte	<p>In caso il mal di gola si associ a stridore, dispnea, trisma, scialorrea, o all'impossibilità a deglutire liquidi, inviare immediatamente il bambino in ospedale.</p>
------------------------------	--

Raccomandazione basata su studi di bassa qualità (opinione di esperti). L'elevata letalità delle condizioni che possono causare la sintomatologia sopra descritta, oltre che la loro rarità, rendono conto dell'importanza di un immediato invio in ospedale nel caso questi segni e sintomi vengano rilevati. La misura è fattibile.

Votazione panel: d'accordo 19/19

Gestione del portatore cronico di *S. pyogenes*

Raccomandazione forte	<p>Sospettare lo stato di portatore cronico di piogene quando:</p> <ul style="list-style-type: none"> • non si osservi una pronta risposta (dopo 24 ore) alla terapia antibiotica pur in presenza di clinica suggestiva di faringotonsillite streptococcica e RAD positivo; • si manifestino frequenti episodi di faringotonsillite con RAD positivo (tre o più episodi in 12 mesi); • si ottenga un RAD positivo in fase di benessere del bambino.
------------------------------	--

Raccomandazione basata su studi di moderata qualità i cui risultati sono coerenti e applicabili alla popolazione di interesse. Il bilancio derivante dall'applicazione di questa raccomandazione è favorevole. Il riconoscimento dello stato di portatore sano, attualmente sottostimato, e della possibilità che l'episodio di mal di gola sia di eziologia virale, oltre a ridurre l'utilizzo inappropriato di antibiotici, potrebbe far modificare l'atteggiamento dei genitori rispetto al bambino, che non sarebbe più considerato "sempre malato" ma diventerebbe un "bambino sano con qualche episodio di mal di gola". Questo potrebbe sia aumentare la tranquillità della famiglia sia ridurre il ricorso inappropriato al curante. L'intervento è fattibile.

Votazione panel: d'accordo 17/19

Raccomandazione forte	<p>Dopo un episodio di faringotonsillite, a fine terapia non eseguire l'esame "di controllo" (RAD, esame colturale, titolo anti-streptolisinico). Questo è inutile e può generare la prescrizione di trattamenti inefficaci.</p>
------------------------------	--

Raccomandazione basata su studi di moderata qualità i cui risultati sono coerenti e applicabili alla popolazione di interesse. Il bilancio rischi/benefici della non esecuzione dell'esame "di controllo" è favorevole; i bambini inutilmente trattati perché positivi all'esame "di controllo" sono portatori cronici di piogene e come tali non devono essere trattati. L'applicazione di questa raccomandazione può aumentare la tranquillità della famiglia e ridurre il ricorso frequente e inutile al curante e alla terapia antibiotica. L'intervento è fattibile.

Votazione panel: d'accordo 19/19

Raccomandazione debole	<p>Un portatore cronico di piogene che abbia un episodio di mal di gola dovrebbe essere trattato solo in caso di sintomatologia francamente suggestiva di infezione da piogene (score di McIsaac 4 o 5). In assenza di un netto miglioramento clinico dopo 24 ore dall'inizio del trattamento, questo va sospeso.</p>
-------------------------------	---

Raccomandazione basata su studi di scarsa qualità i cui risultati sono coerenti. Il bilancio rischi/benefici non è chiaramente né a favore né contro l'opzione trattamento, dal momento che è impossibile identificare nel portatore cronico un vero episodio di faringotonsillite esclusivamente sulla base clinica e del RAD. È comunque ragionevole

accettare di trattare una quota di bambini inutilmente a fronte del rischio di non curarne una quota che invece ne trarrebbe giovamento. La misura è fattibile ma richiede un'attenta valutazione clinica del paziente per evitare un eccesso di trattamenti inutili.

Votazione panel: d'accordo 18/19

Raccomandazione forte	<p>Il portatore cronico non deve essere trattato al fine di eradicare il piogene, tranne che nei seguenti casi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • convivenza con persona affetta da febbre reumatica • ripetute infezioni da piogene in famiglia • la famiglia vive con ansia questa situazione • lo stato di portatore è l'unica indicazione alla tonsillectomia
------------------------------	--

Raccomandazione basata su studi di qualità moderata e scarsa i cui risultati sono coerenti e applicabili alla popolazione di interesse. Il bilancio rischi/benefici della non eradicazione di routine è favorevole, perchè caratterizzato da un utilizzo più razionale degli antibiotici e da una gestione meno aggressiva di bambini sani. L'intervento è fattibile e non rappresenta un rischio per il portatore cronico.

Votazione panel: d'accordo 19/19

Raccomandazione debole	<p>In caso sussista l'indicazione ad eradicare lo <i>S. pyogenes</i>, si può utilizzare clindamicina, penicillina benzatina + rifampicina, o una cefalosporina orale.</p>
-------------------------------	---

Raccomandazione basata su studi di qualità moderata i cui risultati sono applicabili alla popolazione di interesse. La scelta degli antibiotici non ha a supporto molte prove di efficacia: mancano studi di confronto fra le diverse opzioni terapeutiche. Inoltre i meccanismi fisiopatologici alla base dello stato di portatore cronico non sono ancora chiariti. Il curante dovrà, in quei casi selezionati in cui opterà per l'eradicazione, valutare quale schema presenti il miglior rapporto costo/benefici.

Votazione panel: d'accordo 19/19

Prevenzione malattia reumatica

Raccomandazione debole	<p>La malattia reumatica è attualmente rara nei paesi ricchi. Sembra che, in presenza di una faringotonsillite streptococcica, per prevenire la malattia reumatica sia sufficiente iniziare la terapia antibiotica entro 9 giorni dall'inizio dei sintomi.</p>
-------------------------------	--

Raccomandazione basata sulle evidenze indirette di uno studio con alcune limitazioni relative alla validità esterna dello studio (studio condotto negli anni '50 in USA). La raccomandazione è comunque applicabile alla popolazione di interesse e ha un bilancio rischi/benefici positivo. L'intervento è fattibile, ma richiede un'adeguata comunicazione con i genitori.

Votazione panel: d'accordo 17/19

Raccomandazione debole	In presenza di faringotonsillite streptococcica è possibile che ritardare l'inizio della terapia di 48 ore dall'esordio dei sintomi, riduca il rischio di ricadute e ricorrenze della faringotonsillite.
-------------------------------	--

Raccomandazione basata su prove di efficacia di scarsa qualità. La raccomandazione è applicabile alla popolazione di interesse e ha un bilancio rischi/benefici positivo, soprattutto se inserita in un contesto più ampio che prevede l'educazione delle famiglie a non portare il bambino dal curante subito ai primi segni di malattia, a meno di situazioni gravi. L'intervento è fattibile, ma richiede un'adeguata comunicazione con i genitori.

Votazione panel: d'accordo 17/19

Comunicazione con la famiglia

Raccomandazione forte	I medici dovrebbero informare chi si prende cura del bambino delle cause e della storia naturale della faringotonsillite, dei rischi e dei vantaggi della terapia antibiotica e della possibilità di ricorrere a terapie di supporto efficaci. L'informazione va fatta anche tramite l'utilizzo di materiale scritto, per aumentare l'adesione alle scelte terapeutiche proposte e per garantire un buon grado di soddisfazione dei genitori.
------------------------------	---

Raccomandazione basata su studi di elevata qualità, coerenti nei risultati e trasferibili alla popolazione di interesse. L'aspetto della comunicazione e dell'alleanza terapeutica medico-paziente (in questo caso anche famiglia del paziente) è rilevante. L'applicazione di questa raccomandazione, che è ritenuta cruciale ai fini dell'implementazione delle linee guida, dipende dall'organizzazione dei singoli ambulatori (presenza di uno spazio/tempo da dedicare alla comunicazione senza interruzioni esterne), e dal tipo di rapporto esistente fra medico, paziente, famiglia del paziente.

Votazione panel: d'accordo 19/19

1. Introduzione

Razionale

Il mal di gola, con oltre 19 milioni di visite all'anno negli Stati Uniti (ICSI, 2005), rappresenta una fra le più frequenti cause di visite ambulatoriali. Pur essendo generalmente una malattia benigna, autolimitante e che non necessita di antibioticoterapia (SIGN, 1999), anche in Italia è fra le prime cause di accesso alle cure ambulatoriali e di utilizzo di antibiotici (Bonati, 2004; Campi *et al.*, 2002; Cazzato *et al.*, 2001; Pandolfini *et al.*, 2005).

Dal momento che gli antibiotici rappresentano la categoria di farmaci più frequentemente prescritti in età pediatrica, con una quota pari a 56,7% di tutte le prescrizioni (Bonati, 2004), un loro utilizzo più appropriato, basato su prove di efficacia, è auspicabile. L'inappropriato uso di antibiotici è infatti associato a:

- un aumento dei casi di antibioticoresistenza a livello del singolo bambino (Avorn *et al.*, 2001; Bogaert *et al.*, 2004; Gagliotti *et al.*, 2006b; Nasrin *et al.*, 2002);
- un aumento dei casi di antibioticoresistenza a livello della comunità (Bergman *et al.*, 2004; Boccia, 2004);
- un ricorso inappropriato alle cure del pediatra, con maggiore aspettativa di ricevere una prescrizione di antibiotici per ogni episodio di infezione banale successivo alla prima prescrizione (Little *et al.*, 1997);
- un aumento degli effetti collaterali, anche gravi, nei bambini (Erich *et al.*, 2002);
- un aumento delle spese per l'acquisto dei farmaci, che grava sia sul Sistema sanitario nazionale che sulle singole famiglie (Bonati, 2004).

Uno studio regionale sulla prescrizione degli antibiotici in pediatria, ProBA (Progetto Bambini e Antibiotici) promosso dall'Agenzia sanitaria regionale dell'Emilia-Romagna (http://www.regione.emilia-romagna.it/agenziasan/aree/rischio_inf/proba/index.htm), ha confermato che il problema delle resistenze agli antibiotici è ritenuto importante dai professionisti e dai genitori, ma ha anche evidenziato una generale disinformazione sui comportamenti alla base dell'incremento del livello di resistenza (Milandri *et al.*, 2005). Lo studio ha inoltre rilevato un'eccessiva fiducia dei genitori nell'effetto degli antibiotici, che vengono ritenuti in grado di curare ogni patologia, anche quando di natura virale. Lo studio ha identificato nella gestione dell'otite media acuta (OMA) e della faringotonsillite le due aree che necessitano di un intervento prioritario.

I dati regionali di prescrizione degli antibiotici nella fascia di età pediatrica (*Figure 1.1 e 1.2 in Allegato 1*) rilevano per l'anno 2004 un tasso di prescrizione di 1.192 per 1.000 bambini-anno e un tasso di trattamento (insieme di prescrizioni comprese nell'arco di 10 giorni) di 1.055 per 1.000 bambini-anno (Gagliotti *et al.*, 2006a) che, anche se lievemente inferiori ai tassi registrati in regione nei tre anni precedenti, rimangono comunque superiori a quelli di molti paesi europei (Gagliotti *et al.*, 2004).

Dal rapporto del 2006 emerge che in Emilia-Romagna le penicilline associate a inibitore delle beta-lattamasi sono gli antibiotici maggiormente prescritti in generale, mentre nei bambini più piccoli si registra un maggior utilizzo delle penicilline ad ampio spettro. Nei bambini più grandi aumenta l'utilizzo dei macrolidi. Si osserva una tendenza in riduzione del tasso di trattamento a partire dal 2002 (tendenza che attende conferma nelle future rilevazioni). Nel periodo di tempo dal 2000 al 2004 si è osservata una sostanziale riduzione della proporzione di trattamenti che includono cefalosporine o macrolidi e un incremento corrispondente della proporzione di trattamenti con penicilline associate ad inibitori delle beta-lattamasi. Non è apprezzabile invece una variazione della proporzione di trattamenti che includono penicilline ad ampio spettro, considerati antibiotici di scelta per le principali infezioni pediatriche in ambito comunitario (*Allegato 1*) (Gagliotti *et al.*, 2006a).

Scopo

Scopo di questa linea guida è ridurre l'uso eccessivo e inappropriato degli antibiotici in età pediatrica attraverso il miglioramento della gestione dei casi di faringotonsillite, e aumentare le conoscenze delle famiglie nella gestione dei bambini con mal di gola. In particolare questo documento intende affrontare i seguenti quesiti clinici:

1. quali misure preventive possono essere implementate per ridurre l'incidenza di faringotonsillite streptococcica nella popolazione pediatrica?
2. in un bambino con mal di gola, quale supporto alla diagnosi di faringotonsillite streptococcica può derivare dal solo esame clinico anamnestico?
3. in un bambino con mal di gola, quale supporto alla diagnosi di faringotonsillite streptococcica può derivare dall'utilizzo di un test rapido (RAD)?
4. quando è necessario l'esame colturale in un bambino con mal di gola?
5. quando è necessario trattare con antibiotico un bambino con mal di gola?
6. in un bambino con faringotonsillite streptococcica, qual è la molecola di prima scelta da utilizzare?
7. in un bambino con faringotonsillite streptococcica, quale deve essere il dosaggio, il numero di somministrazioni e la durata della terapia antibiotica?
8. quali terapie di supporto possono essere utili nella gestione di un bambino con mal di gola?
9. quando è necessario inviare in ospedale un bambino con mal di gola?
10. quando sospettare che un bambino è portatore cronico di *S. pyogenes*?
11. quando trattare il portatore cronico?
12. è necessario eradicare il piogene nel portatore cronico?
13. le complicanze reumatiche: quanto sono frequenti? come prevenirle?
14. come e cosa comunicare ai genitori di un bambino con mal di gola?

A chi si rivolge la linea guida

Questa linea guida si rivolge ai professionisti che assistono i bambini con mal di gola, quindi ai pediatri ospedalieri, in particolare quelli che operano nei dipartimenti di emergenza, ai pediatri di libera scelta, ai pediatri di comunità, ai medici di medicina generale che assistono pazienti in età pediatrica, ai medici di guardia medica, agli specialisti in otorinolaringoiatria.

Un documento divulgativo contenente le stesse informazioni della linea guida ma specificatamente realizzato per un utilizzatore non medico, è stato predisposto per essere distribuito tramite i professionisti ai genitori o a chi si prende cura del bambino (Moro *et al.*, 2007; vedi anche *Allegato 2*).

Popolazione *target*

In questa linea guida vengono fornite indicazioni basate su prove di efficacia per la gestione dei casi di mal di gola in pazienti di età compresa fra i 3 e i 14 anni (al di fuori di questa fascia d'età l'infezione da *S. pyogenes* è rara) senza altre patologie di base severe e senza precedenti episodi di malattia reumatica.

Questa linea guida non affronta il problema della gestione delle faringotonsilliti ricorrenti né dell'indicazione alla tonsillectomia.

2. Metodologia

La linea guida è stata sviluppata da un gruppo di professionisti (clinici ed epidemiologi) della Regione Emilia-Romagna, che hanno identificato una serie di quesiti clinici relativi alla diagnosi e trattamento del mal di gola in età pediatrica. La linea guida elaborata sulla base di prove di efficacia è stata poi sottoposta a un gruppo multidisciplinare di revisori esterni.

L'elaborazione della linea guida è uno dei risultati del progetto ProBA per indagare sui determinanti di prescrizione in età pediatrica e di migliorare l'appropriatezza nell'uso degli antibiotici nelle più comuni infezioni delle alte vie respiratorie in questa fascia di età (Milandri *et al.*, 2005). Il progetto, iniziato nel 2003 con un'indagine conoscitiva svolta presso i pediatri e i genitori, ha determinato nel 2006 la costituzione di un *panel* di lavoro regionale composto da pediatri di famiglia, ospedalieri e di comunità la cui attività si è concentrata su tre temi identificati come prioritari dallo stesso *panel*: la gestione del bambino con otite media acuta, la gestione del bambino con faringotonsillite, la comunicazione con le famiglie. In relazione a questa ultima area il *panel* ha lavorato, in collaborazione con un gruppo di genitori, all'elaborazione di materiale informativo per un pubblico non medico.

Conflitto di interessi: formalmente interpellati (modulo della dichiarazione in *Allegato 3*), i componenti del gruppo di lavoro hanno dichiarato l'assenza di conflitto d'interessi.

Strategia di ricerca delle prove di efficacia

La linea guida si basa su una revisione sistematica delle prove di efficacia per fornire risposte ai quesiti clinici individuati dal gruppo di lavoro.

Il processo della ricerca delle prove di efficacia ha seguito una strategia di selezione gerarchica, secondo il principio di saturazione teoretica (Khan, 2004; Lilford, 2001): è partita cioè dall'identificazione di linee guida (studi terziari) pubblicate su questo argomento, selezionate sulla base di criteri di qualità, come indicato dalla metodologia AGREE (Grilli, 2002). La ricerca ha condotto all'identificazione delle seguenti linee guida, basate su prove di efficacia, che sono state utilizzate come riferimento nella stesura di questo documento:

- Scottish Intercollegiate Guidelines Network. *Management of sore throat and indication for tonsillectomy. A National Clinical Guideline*. Edinburgh (Scotland), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). January 1999. SIGN publication n. 34.
- Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). *Acute pharyngitis. Health care guideline*. May 2005. 6th edition.

- Finnish Medical Society Duodecim. Tonsillitis and pharyngitis in children. In *EBM Guidelines. Evidence-Based Medicine* [CD-ROM]. Helsinki, Finland, Duodecim Medical Publications Ltd., Oct 30, 2005.

La ricerca è poi proseguita con l'identificazione di studi primari e secondari. Questa ulteriore fase si è resa necessaria sia perché le linee guida facevano riferimento a una bibliografia non aggiornata, sia perché alcuni dei quesiti clinici identificati dal gruppo di lavoro non erano stati affrontati nelle linee guida considerate.

Gli studi primari e secondari sono stati selezionati e inclusi in base al principio di saturazione teoretica, partendo quindi da quelli di livello superiore (revisioni sistematiche) e interrompendo la selezione al livello gerarchico più elevato al quale è stata identificata una prova di efficacia rilevante. In altri termini, sono stati inizialmente consultati la *Cochrane Library* e *Clinical Evidence*. Per gli argomenti ai quali questi strumenti non hanno fornito risposte o nel caso in cui il dato fornito non fosse recente, la ricerca è proseguita in *PubMed - Medline*, (strategia di ricerca della letteratura in *Allegato 4*) dando priorità agli studi controllati randomizzati (RCT). In assenza di RCT si è proseguito con l'inclusione di studi di livello progressivamente più basso (studi controllati non randomizzati, studi osservazionali, opinione di esperti), fino a trovare una risposta per ognuno dei quesiti identificati dal gruppo di lavoro. In questo modo si è riusciti a fornire le risposte ai quesiti utilizzando il più elevato livello di prova di efficacia disponibile.

In relazione alla descrizione degli studi inclusi nella linea guida, si è proceduto come segue:

- per gli studi tratti dalle tre linee guida di riferimento si rimanda al testo delle linee guida stesse;
- per gli studi aggiuntivi, identificati sulla base della ricerca bibliografica sopra descritta, sono state sviluppate tabelle di evidenza che ne riassumono le principali caratteristiche e risultati (*Allegato 5*).

Questa linea guida è il risultato del processo sistematico di valutazione delle prove di efficacia descritto, aggiornato a marzo 2007. La linea guida sarà periodicamente aggiornata (prossimo aggiornamento previsto nel 2010). Ogni sostanziale modifica sarà segnalata sul sito <http://asr.regione.emilia-romagna.it/>.

Livello delle prove di efficacia

Nell'attribuzione del livello delle prove di efficacia e del grado delle raccomandazioni, si è fatto riferimento ai principi adottati dal gruppo di lavoro del GRADE - *Grades of Recommendation Assessment, Development and Evaluation* (Atkins *et al.*, 2004) che includono la semplicità (due gradi di raccomandazioni, forte o debole) e la trasparenza delle valutazioni alla base dell'attribuzione del livello delle prove di efficacia e del grado delle raccomandazioni. L'aspetto caratterizzante del GRADE, rispetto agli altri sistemi di attribuzione del livello delle prove di efficacia e della forza delle raccomandazioni,

è che non si tratta di un metodo di valutazione automatica; non assume quindi una corrispondenza diretta ed esclusiva fra il disegno dello studio, il livello di prova di efficacia e il grado di raccomandazione.

In particolare si è utilizzata una versione semplificata del GRADE, adottata a partire dal 2006 dall'*American College of Chest Physicians* (Guyatt *et al.*, 2006). Le prove di efficacia possono ricevere i seguenti livelli di qualità:

A	Qualità elevata
B	Qualità moderata
C	Qualità scarsa

Coerentemente con le indicazioni del GRADE (Atkins *et al.*, 2004), il livello delle prove di efficacia viene attribuito a partire dal disegno dello studio (RCT, studio osservazionale).

Prove di efficacia tratte sulla base di RCT vengono inizialmente classificate come livello A (qualità elevata). Fattori che modificano, riducendola, la qualità delle prove basate su RCT sono:

- lo studio ha limitazioni tali (perdite significative al *follow up*, assenza della cecità nel caso in cui la valutazione degli esiti non sia oggettiva) che possono influire sull'attendibilità dei risultati (possibilità di *bias*). Nel sospetto di presenza di *bias*, il livello della prova di efficacia si riduce (da qualità elevata a moderata);
- i vari RCT considerati hanno risultati eterogenei in assenza di una spiegazione plausibile. In presenza di eterogeneità non spiegabile fra i risultati di diversi RCT, il livello della prova di efficacia si riduce (da qualità elevata a moderata);
- lo studio è condotto su una popolazione differente da quella in cui la raccomandazione verrà applicata (problema di validità esterna dello studio). Nel caso in cui questo possa limitare la fiducia nell'effetto conseguente all'applicazione della raccomandazione nella popolazione di interesse, il livello della prova di efficacia si riduce (da qualità elevata a moderata);
- lo studio, pur essendo ben condotto, include un numero di pazienti limitato e registra un numero di eventi basso, portando a risultati non informativi. In presenza di osservazioni limitate, il livello della prova di efficacia si riduce (da qualità elevata a moderata).

Se più limitazioni sono contemporaneamente presenti nello stesso RCT o in più RCT riferiti allo stesso intervento, il livello della prova di efficacia si riduce di due gradi, passando da qualità elevata a scarsa (livello C).

Prove di efficacia tratte sulla base di studi osservazionali vengono inizialmente classificate come livello C (qualità scarsa). Fattori che modificano, incrementandola, la qualità delle prove basate su studi osservazionali sono:

- l'effetto rilevato nello studio è molto forte e coerente nei diversi studi. Anche se in generale gli studi osservazionali tendono a sovrastimare l'effetto, se questo è molto evidente non può essere attribuito soltanto al disegno dello studio. In presenza di un effetto molto evidente e coerente fra più studi, il livello della prova di efficacia viene aumentato (da qualità scarsa a moderata);
- c'è un effetto dose-risposta fra intervento ed esito. La presenza del gradiente dose-risposta rende l'associazione osservata più affidabile, anche se rilevata in uno studio osservazionale. In presenza di un effetto dose-risposta, il livello della prova di efficacia viene aumentato (da qualità scarsa a moderata);
- tutti i possibili *bias* presenti nello studio avrebbero il risultato di sottostimare l'effetto misurato. In questo caso il livello della prova di efficacia viene aumentato (da qualità scarsa a moderata).

La contemporanea presenza di due condizioni migliorative in uno studio osservazionale o in più studi osservazionali riferiti allo stesso intervento, fa incrementare livello della prova di efficacia di due gradi, passando da qualità scarsa a elevata (livello A).

Prove di efficacia derivanti da opinione di esperti vengono sempre classificate come scarsa qualità (livello C).

Il livello delle prove di efficacia viene presentato lateralmente al testo in cui viene descritto lo studio, ad esempio:

Due studi controllati, di cui uno solo randomizzato (Larson et al., 2004) hanno valutato la possibilità di prevenire episodi ripetuti di faringotonsillite tramite l'applicazione di misure speciali di igiene ambientale: né la pulizia della casa con detergenti antibatterici (Larson et al., 2004) né il cambio degli spazzolini da denti, delle lenzuola e il lavaggio dei giochi (Falck et al., 1998) hanno dimostrato alcun vantaggio rispetto alle normali misure di pulizia.

B

Grado delle raccomandazioni

Il grado della raccomandazione (forte o debole) è un giudizio finale basato sulla valutazione di diverse componenti il cui valore deve essere esplicitato contestualmente alla raccomandazione (Guyatt *et al.*, 2006). In questa linea guida si è deciso di presentare le raccomandazioni con il grado (forte o debole) in evidenza nel testo della raccomandazione stessa; la raccomandazione è poi corredata da un paragrafo che descrive le componenti che hanno portato al giudizio finale (vedi *Riassunto delle raccomandazioni*). Queste componenti sono (Guyatt *et al.*, 2006):

- livello delle prove di efficacia (disegno dello studio, coerenza dei risultati, validità esterna, forza dell'associazione, gradiente dose-risposta, previsione della presenza e direzione di eventuali *bias*, numerosità delle osservazioni)
- rilevanza clinica dell'esito considerato
- bilancio rischi/benefici
- fattibilità della raccomandazione

Viene inoltre riportato il risultato della votazione relativa ad ogni raccomandazione eseguita nel corso di una riunione del *panel* regionale in cui erano presenti 19 professionisti. Ogni componente ha espresso in maniera palese il suo voto a favore o contro la raccomandazione formulata. Era inoltre possibile optare per l'astensione in caso di dubbio.

La raccomandazione, con i criteri che ne hanno determinato l'attribuzione del grado e la votazione del *panel*, viene presentata come nell'esempio seguente:

Raccomandazione debole	Si dovrebbe comunicare ai genitori che la pulizia della casa con detergenti antibatterici non riduce la frequenza di faringotonsilliti ripetute.
-------------------------------	--

Raccomandazione basata su studi di moderata qualità coerenti nei risultati, senza problemi di trasferibilità alla popolazione di interesse. Il bilancio rischi/benefici dell'utilizzo dei detergenti antibatterici è sfavorevole. Evitare questa misura è fattibile e vantaggioso per le famiglie.

Votazione panel: d'accordo 19/19

3. Epidemiologia e clinica

Il mal di gola è comunemente causato da un'infezione virale; fra gli agenti eziologici l'Adenovirus è il più frequente. Altri virus coinvolti sono Rhinovirus, Parainfluenzavirus, Herpes simplex virus 1 e 2, Virus respiratorio sinciziale, Epstein-Barr virus, Influenza virus, Coxsackie virus, Enterovirus, Coronavirus e Citomegalovirus (Finnish Medical Society Duodecim, 2005). Fra i batteri implicati nella genesi della faringotonsillite lo *S. pyogenes* è quello più frequentemente isolato: fino a 30% dei casi di mal di gola nei bambini di età maggiore di tre anni (Linder *et al.*, 2005).

Degli agenti eziologici più comunemente implicati nella genesi del mal di gola, solo lo *S. pyogenes* deve essere individuato ed eventualmente trattato: le altre forme infatti non solo guariscono spontaneamente, ma, a differenza del piogene, non causano complicanze. Le infezioni da *S. pyogenes* possono essere associate a complicanze suppurative (otite, sinusite, ascesso peritonsillare) e non suppurative (malattia reumatica, glomerulonefrite acuta poststreptococcica) (Del Mar *et al.*, 2006).

Le faringotonsilliti streptococciche seguono un andamento stagionale: l'incidenza è più elevata durante l'autunno-inverno e minore in primavera-estate (Rubinstein *et al.*, 2005).

Uno studio ha dimostrato che in un periodo di osservazione di tre anni circa l'1% dei bambini di età compresa fra 4 e 15 anni ha episodi ripetuti di faringotonsillite streptococcica (tre o più episodi l'anno con isolamento del piogene tramite RAD o esame colturale con un intervallo di almeno un mese uno dall'altro); il dato sale al 2% nella fascia di età compresa fra i 4 e i 6 anni (St Sauver *et al.*, 2006).

Non è possibile differenziare, sulla base dei segni clinici e dell'evoluzione della malattia, le forme di faringotonsilliti batteriche da quelle virali e ancora meno riuscire ad identificare le faringotonsilliti causate da *S. pyogenes* (Finnish Medical Society Duodecim, 2005; ICSI, 2005; SIGN, 1999). In particolare, risulta difficile distinguere le infezioni da piogene da quelle causate dal virus di Epstein Barr. Dato che una quota variabile fra 6% e 40% della popolazione è comunque portatrice cronica di *S. pyogenes* (ICSI, 2005; Martin *et al.*, 2004; Shet, Kaplan, 2004; SIGN, 1999), si deve prevedere che in un numero rilevante di episodi di faringite non causati da piogene venga isolato questo germe.

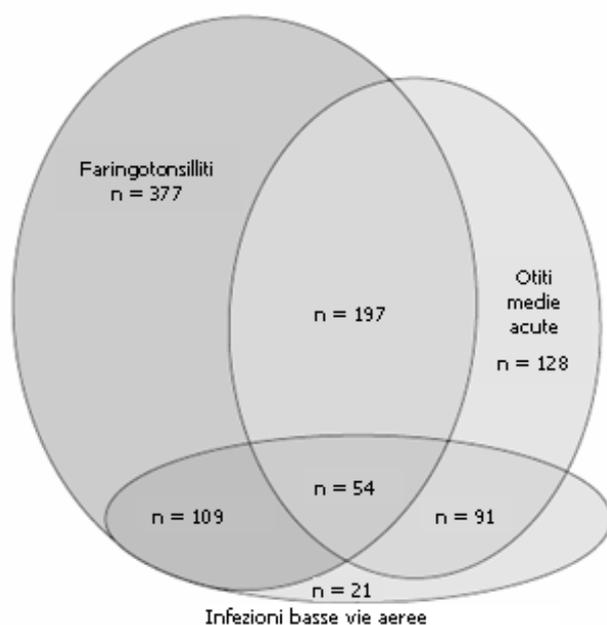
Non sono stati reperiti studi italiani relativi all'incidenza di faringotonsillite in età pediatrica, né alla prevalenza di infezioni da piogene, né alla prevalenza di portatori sani. Da una rilevazione fatta a livello nazionale utilizzando i dati dei ricoveri, è noto tuttavia che nell'anno 2000 sono stati eseguiti 44.000 interventi di tonsillectomia, il 45% dei quali motivato da faringotonsilliti. Il tasso di incidenza più elevato è stato registrato nella fascia di età fra i 4 e i 9 anni (94,3/10.000), con un gradiente nord sud (10/10.000 in Piemonte contro 3,5/10.000 in Basilicata) non spiegabile unicamente sulla base del diverso clima (Materia *et al.*, 2004).

Quesito 1.**Quali misure preventive possono essere implementate per ridurre l'incidenza di faringotonsillite streptococcica nella popolazione pediatrica?**

Uno studio di coorte condotto in Norvegia (*Oslo birth cohort*) ha dimostrato che a 10 anni circa il 21% dei bambini ha almeno un episodio di faringotonsillite/anno; il rischio di soffrire di faringotonsillite aumenta in presenza di episodi di OMA e/o di infezioni delle basse vie aeree (comorbidità fra faringotonsillite, OMA e infezioni bronco-polmonari, *Figura 1*). Lo studio ha identificato come fattori di rischio per faringotonsillite la presenza di umidità in casa (OR 1,4, 95%CI 1,1-1,6) e la costituzione atopica (OR 1,4, 95%CI 1,1-1,7) (Karevold *et al.*, 2006).

B

Figura 1. Comorbidità nelle infezioni respiratorie acute: i bambini che presentano faringotonsillite spesso soffrono anche di otite media acuta e di infezioni delle basse vie respiratorie (modificata da Karevold *et al.*, 2006)



Due studi controllati, di cui uno solo randomizzato (Larson *et al.*, 2004) hanno valutato la possibilità di prevenire episodi ripetuti di faringotonsillite tramite l'applicazione di misure speciali di igiene ambientale: né la pulizia della casa con detergenti antibatterici (Larson *et al.*, 2004) né il cambio degli spazzolini da denti, delle lenzuola e il lavaggio dei giochi (Falck *et al.*, 1998) hanno dimostrato alcun vantaggio rispetto alle normali misure di pulizia.

B

Raccomandazione debole	Si dovrebbe comunicare ai genitori che la pulizia della casa con detergenti antibatterici non riduce la frequenza di faringotonsilliti ripetute.
-------------------------------	--

Raccomandazione basata su studi di moderata qualità coerenti nei risultati, senza problemi di trasferibilità alla popolazione di interesse. Il bilancio rischi/benefici dell'utilizzo dei detergenti antibatterici è sfavorevole. Evitare questa misura è fattibile e vantaggioso per le famiglie.

Votazione panel: d'accordo 19/19

La ridotta esposizione all'inquinamento dell'ambiente esterno (in particolare all'emissione dei solfuri dalle autovetture) e la non esposizione al fumo di sigaretta (Peters *et al.*, 1996) si sono invece dimostrate efficaci nel ridurre gli episodi di faringotonsillite ripetuti. L'esposizione ai solfuri è infatti associata ad un maggior rischio di faringotonsillite con un OR 1,2 (95%CI 1,1-1,4).

Anche il fumo di sigaretta si associa a una maggiore frequenza di faringotonsillite e di altri sintomi respiratori, con un evidente effetto dose-risposta: in caso di un fumatore in famiglia l'OR è pari a 1,2 (95%CI 1,1-1,4), in caso di due o più fumatori in famiglia l'OR sale a 1,7 (95%CI 1,4-2,1) (Peters *et al.*, 1996). L'associazione fra esposizione al fumo di sigaretta in casa e faringotonsillite è più forte rispetto a quella con l'esposizione all'inquinamento dell'aria.

B

Raccomandazione debole	Si dovrebbe raccomandare ai genitori di non esporre i bambini al fumo di sigaretta e agli inquinanti solforici legati alle emissioni delle auto, in quanto questi fattori aumentano il rischio di avere episodi ripetuti di mal di gola.
-------------------------------	--

Raccomandazione basata su uno studio controllato non randomizzato condotto in un paese con clima sub-tropicale (alcuni dubbi sulla trasferibilità alla popolazione di interesse). La riduzione dell'esposizione domestica al fumo di sigaretta dipende direttamente ed esclusivamente dalla famiglia, a differenza della riduzione della esposizione agli inquinanti derivanti dalle auto, rendendo la prima misura sicuramente più fattibile. Ridurre l'esposizione al fumo di sigaretta e agli scarichi delle auto ha un bilancio rischi/benefici favorevole anche in relazione alla prevenzione di altre patologie.

Votazione panel: d'accordo 19/19

L'efficacia degli immunostimolanti nella prevenzione degli episodi ripetuti di faringotonsillite è stata valutata in alcuni studi (due RCT e una serie di casi) gravati da problemi metodologici (Nakatani, 1998; Roos *et al.*, 1996; Schaad *et al.*, 2002). Gli immunostimolanti agirebbero ristabilendo l'equilibrio nella flora orale con l'aumento

B

del livello di alfa streptococchi (in grado di inibire selettivamente la crescita dello *S. pyogenes*) ma mancano studi definitivi sull'argomento. Una revisione sistematica pubblicata nel 2006 (Del Rio Navarro 2006) che includeva 34 RCT e che valutava l'efficacia degli immunostimolanti (batterici, di sintesi, prodotti erboristici come l'echinacea ed estratti timici) rispetto alla prevenzione di qualunque episodio di infezione respiratoria acuta (incluso quindi anche le faringotonsilliti), conclude per una sostanziale carenza di prove di efficacia: solo sei dei 34 studi erano adeguatamente randomizzati, in cieco e riportavano informazioni rispetto alla perdita al *follow up*. Si evidenziava inoltre un *bias* di pubblicazione che metteva ulteriormente in discussione le conclusioni degli studi identificati.

A

Raccomandazione debole	Si dovrebbe comunicare ai genitori che somministrare al bambino immunostimolanti non riduce la frequenza di faringotonsilliti ripetute.
-------------------------------	---

Raccomandazione basata su una revisione sistematica di studi di scarsa qualità non coerenti fra loro, senza problemi di trasferibilità alla popolazione di interesse. Il bilancio rischi/benefici dell'utilizzo degli immunostimolanti è sfavorevole. Evitare questa misura è fattibile e vantaggioso per le famiglie.

Votazione panel: d'accordo 19/19

4. Diagnosi

La faringotonsillite streptococcica è generalmente caratterizzata da:

- esordio dei sintomi improvviso,
- essudato tonsillare,
- linfadenopatia cervicale anteriore,
- febbre,
- cefalea,
- dolori addominali.

Sintomi meno tipici ma che possono associarsi all'infezione da *S. pyogenes* sono:

- vomito,
- malessere,
- anoressia,
- *rash* o orticaria.

Quesito 2.

In un bambino con mal di gola, quale supporto alla diagnosi di faringotonsillite streptococcica può derivare dal solo esame clinico anamnestico?

La sintomatologia della faringotonsillite non differisce in maniera significativa in relazione ai diversi agenti patogeni; per questo motivo le linee guida internazionali di riferimento escludono la possibilità di eseguire una diagnosi basata esclusivamente sull'esame clinico (Finnish Medical Society Duodecim, 2005; ICSI, 2005; SIGN, 1999). Alcuni studi che hanno quantificato il valore predittivo dei segni/sintomi associati alla faringotonsillite hanno concluso che nessun segno/sintomo è in grado di identificare o escludere con certezza l'infezione da piogene (Ebell *et al.*, 2000; Lin *et al.*, 2003). Diversi tentativi sono stati fatti per delineare un algoritmo clinico, cioè un insieme di sintomi e segni, in grado di orientare il sospetto verso il piogene. I due *score* validati in ambito pediatrico sono quello di Attia (Attia *et al.*, 2001) e quello di Centor modificato (Centor *et al.*, 1981), anche detto *score* di McIsaac (McIsaac *et al.*, 2000, 2004).

B

Il gruppo di lavoro regionale ha deciso di adottare come riferimento per la gestione del bambino con mal di gola lo *score* di McIsaac, in quanto più estesamente studiato a livello internazionale e più largamente utilizzato dai pediatri (*Tabella 1*).

Tabella 1. *Score* di McIsaac per il sospetto clinico di faringotonsillite streptococcica

McIsaac	Score
temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$	1
assenza di tosse	1
adenopatia dolente laterocervicale anteriore	1
tumefazione o essudato tonsillare	1
età 3-14 anni	1
<i>totale</i>	<i>0-5</i>

Si assegna un punto per il criterio dell'età e uno a ogni segno e sintomo presentato dal bambino, si sommano tutti i punti e si ottiene uno *score* finale che può variare da 0 a 5. In caso di punteggio basso (0-1) è improbabile che ci sia un'infezione da *S. pyogenes*, in caso di punteggio elevato invece (4-5) la diagnosi di faringotonsillite streptococcica è molto più probabile. L'utilizzo dello *score* da solo non serve quindi a porre una diagnosi definitiva (il giudizio del clinico può al massimo raggiungere una sensibilità dell'80%) (Gerber, Shulman, 2004), ma a quantificare il sospetto di infezione, anche detta probabilità pre-test di avere l'infezione e a guidare quindi la scelta successiva di fare o meno un test laboratoristico per porre la diagnosi.

B

Raccomandazione forte	<p>Nessun singolo segno clinico è in grado di diagnosticare correttamente la faringotonsillite streptococcica.</p> <p>Bisognerebbe promuovere l'utilizzo dello <i>score</i> composito di McIsaac, in grado di guidare un percorso diagnostico-terapeutico razionale ed efficiente.</p>
------------------------------	--

*Raccomandazione basata su studi di validazione di moderata qualità, i cui risultati sono coerenti e trasferibili alla popolazione di interesse. L'utilizzo dello score non aumenta in maniera significativa il carico di lavoro del professionista, ma lo razionalizza a costi praticamente nulli. È un intervento fattibile, facilitato dagli strumenti sviluppati per implementare la linea guida (pieghevole tascabile con lo schema dello score di McIsaac).
Votazione panel: d'accordo 19/19*

Quesito 3.

In un bambino con mal di gola, quale supporto alla diagnosi di faringotonsillite streptococcica può derivare dall'utilizzo di un test rapido (RAD)?

Le linee guida di riferimento, confermando che la sola valutazione clinica non è sufficiente a porre diagnosi certa di faringotonsillite streptococcica, raccomandano di eseguire l'esame colturale (Finnish Medical Society Duodecim, 2005; ICSI, 2005; SIGN, 1999). Dal momento che l'esame colturale necessita di almeno 24-48 ore prima di fornire il risultato, già a partire dagli anni '80 sono stati sviluppati e studiati dei test alternativi rapidi (RAD, *rapid antigen detection test*), in grado di identificare la presenza del piogene in pochi minuti. La prima generazione di test rapidi utilizzava metodiche di agglutinazione su latex ed era caratterizzata da una bassa sensibilità.

B

I test attualmente più diffusi sono quelli di seconda generazione e si basano su una metodica immuno-enzimatica (EIA *enzyme immunoassay*); sono di facile esecuzione, rapidi, non richiedono alcuna attrezzatura specifica e sono dotati di una sensibilità e specificità migliori rispetto ai test su latex. L'ultima generazione di test, che in singoli studi di validazione ha mostrato - oltre che una elevata specificità - anche una sensibilità praticamente equivalente all'esame colturale, si basa invece su metodica immuno-ottica (OIA, *optical immunoassay*), ma al momento non è ancora estesamente utilizzata nella pratica quotidiana (Gerber, Shulman, 2004). In letteratura sono disponibili numerosi studi di validazione, alcuni dei quali condotti dalle stesse ditte produttrici, dei diversi RAD in commercio. Due revisioni sistematiche li hanno raccolti e comparati, dimostrando che la sensibilità e specificità dei test varia significativamente nei diversi studi (Gerber Shulman, 2004; MHRA, 2005). L'accuratezza del test dipende infatti da:

B

- esperienza di chi esegue il test e collaborazione del bambino. Il test infatti deve essere fatto strofinando energicamente il tampone sulle tonsille e nella parete posteriore del faringe, senza toccare la lingua;
- *gold standard* contro cui si compara la performance del test rapido (modalità di esecuzione dell'esame colturale);
- tipo di test utilizzato (a parità di metodica le varie ditte producono test con sensibilità e specificità diverse).

In sintesi comunque la maggior parte dei test attualmente utilizzati presenta una sensibilità inferiore al 95% e una specificità superiore al 95% (Gerber, Shulman, 2004; MHRA, 2005). Questo vuol dire che in presenza di un test rapido con risultato negativo, il rischio di non identificare una malattia da piogene, invece presente, è superiore al 5%; in questi casi può essere necessario confermare con un esame colturale la diagnosi. Al contrario, quando il RAD risulta positivo, si può essere sufficientemente sicuri della diagnosi (il rischio di falso positivo è infatti inferiore al 5%).

B

Raccomandazione forte	Nel valutare un bambino con sospetta faringotonsillite streptococcica, in caso di <i>score</i> di McIsaac >1 il professionista dovrebbe utilizzare un test rapido per <i>S. pyogenes</i> (RAD) di sensibilità e specificità note, prima di decidere la strategia terapeutica.
------------------------------	---

Raccomandazione basata su studi di validazione di qualità moderata, i cui risultati sono coerenti e trasferibili alla popolazione di interesse. L'utilizzo del RAD, pur aumentando il carico di lavoro del professionista, consente una razionalizzazione della gestione dei casi di mal di gola. Il bilancio rischi/benefici dell'utilizzo del RAD è favorevole. Si tratta di un intervento fattibile, facilitato dagli strumenti sviluppati per implementare la linea guida (promozione della fornitura dei RAD ai professionisti, pieghevole tascabile con lo schema dello score di McIsaac e dell'algoritmo diagnostico-terapeutico).

Votazione panel: d'accordo 19/19

Quesito 4.

Quando è necessario l'esame colturale in un bambino con mal di gola?

I RAD attualmente in uso non raggiungono quasi mai una sensibilità diagnostica superiore al 95%; per questo motivo la letteratura ha tradizionalmente indicato, quasi all'unanimità, l'esame colturale come test di conferma da eseguire sempre nei casi in cui, in presenza di un sospetto clinico, il RAD risulti negativo (Gerber, Shulman, 2004; ICSI, 2005; McIsaac *et al.*, 2000; MHRA, 2005).

B

Questa visione non è però condivisa da tutti: gli Scozzesi, ad esempio, ritengono che sia l'esame colturale che i RAD siano poco informativi e quindi ne sconsigliano l'uso nella gestione del bambino con mal di gola (SIGN, 1999). I Finlandesi, invece, ritengono che i due test possano essere utilizzati indifferentemente e non prevedono quindi l'esame di conferma in caso di RAD negativo (Finnish Medical Society Duodecim, 2005). L'utilità del ricorso all'esame colturale di conferma dipende dalla metodica di esecuzione dell'esame nella propria realtà lavorativa. La letteratura infatti ci dice che l'esame colturale è più accurato del RAD di seconda generazione nell'identificare l'infezione da *S. pyogenes* quando eseguita secondo una metodica che prevede arricchimento del prelievo su brodo di Todd-Hewitt; negli altri casi la sensibilità dell'esame colturale può essere pari o inferiore a quella del RAD (MHRA, 2005). Il ricorso all'esame colturale in Emilia-Romagna è bassa; la metodica di esecuzione non prevede l'arricchimento su brodo di Todd-Hewitt e i tempi di risposta sono variabili. Sulla base di queste considerazioni il gruppo di lavoro regionale ha stilato un algoritmo decisionale proprio, applicabile ai bambini con mal di gola, che meglio si adatta alla realtà locale (disponibilità di risorse, preferenze dei genitori e degli operatori, situazione epidemiologica). L'algoritmo parte dall'applicazione accurata dello *score* di McIsaac (vedi *Tabella 1*): a punteggio più elevato corrisponde un rischio maggiore di avere un'infezione da *S. pyogenes*. Quindi, sulla base del punteggio ottenuto, sono possibili differenti decisioni:

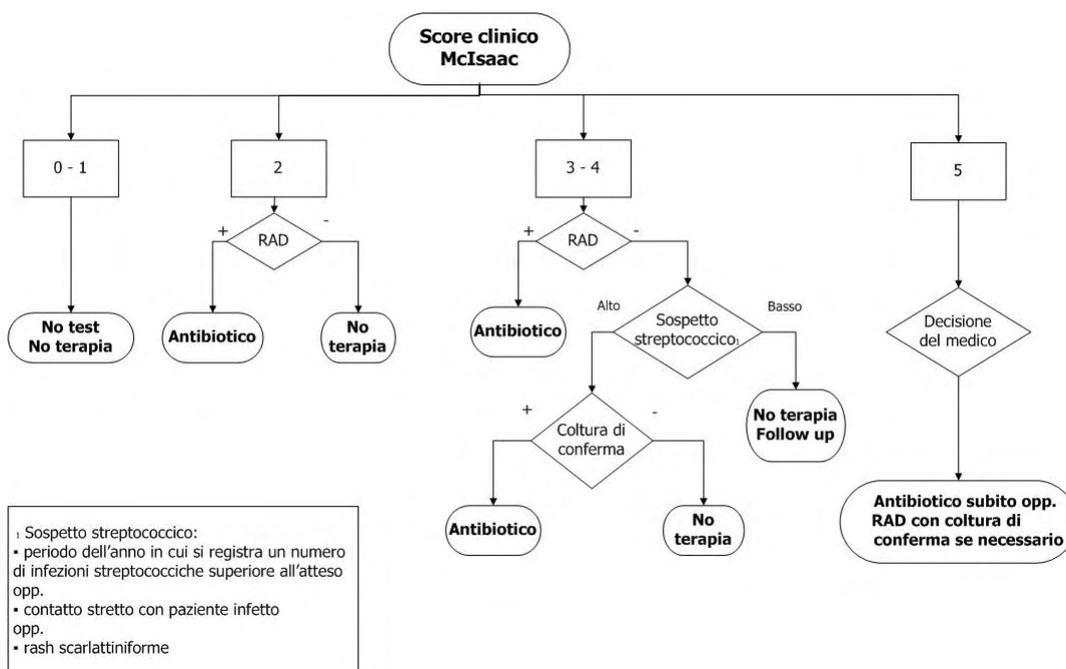
B

B

- in caso di punteggio basso (0-1) il rischio di avere un'infezione è trascurabile e quindi non si procede ulteriormente: il curante può indicare misure di supporto (analgesici al bisogno) e tranquillizzare i genitori;
- in caso di punteggio pari a 2 si esegue il RAD, che, se positivo, indicherà la necessità di istituire una terapia antibiotica adatta, se negativo, per il basso rischio correlato a questo punteggio, non necessiterà di esami di conferma: il curante potrà indicare misure di supporto (analgesici al bisogno) e tranquillizzare i genitori;
- in caso di punteggio pari a 3-4 si esegue il RAD. In questo caso se il RAD risulta negativo si distinguono due situazioni: alto o basso sospetto streptococcico. Il sospetto streptococcico si definisce alto quando ci si trova in un periodo dell'anno in cui si registra un numero di infezioni streptococciche superiore all'atteso, oppure quando c'è stato un contatto con persona infetta, o in presenza di rash scarlattiniforme. In caso di alto sospetto streptococcico, pur in presenza di un RAD negativo, sarà opportuno richiedere un esame colturale perché il rischio di non identificare un paziente infetto (falso negativo al RAD) potrebbe essere significativo. In caso di basso sospetto streptococcico questo non sarà invece necessario, essendo il rischio di falso negativo più basso;
- in caso di punteggio massimo (score 5) il medico potrà decidere se trattare immediatamente senza procedere con alcun test (in questo caso effettuerà un numero trascurabile di trattamenti inutili) oppure procedere eseguendo un RAD. Nel caso il RAD risultasse negativo, per l'elevato rischio di avere l'infezione, sarà comunque opportuno richiedere un esame colturale di conferma (il rischio di avere dei falsi negativi al RAD sarebbe infatti elevato).

Di seguito viene riportato l'algoritmo decisionale.

Figura 2. Algoritmo decisionale



Raccomandazione forte	<p>In caso di sospetta faringotonsillite streptococcica, l'esame colturale non è sempre necessario.</p> <p>La diagnosi dovrebbe basarsi su:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>score</i> di McIsaac • RAD in caso di <i>score</i> >1 (a giudizio del medico se <i>score</i> = 5) • esame colturale di conferma in caso di RAD negativo quando: <ul style="list-style-type: none"> - lo <i>score</i> è pari a 3-4 se c'è un alto sospetto streptococcico (contatto stretto con un paziente infetto, o <i>rash</i> scarlattiniforme, o periodo dell'anno in cui si registra un numero di infezioni streptococciche superiore all'atteso) - lo <i>score</i> è pari a 5
------------------------------	---

Raccomandazione basata su studi di validazione di moderata qualità, i cui risultati sono coerenti e trasferibili alla popolazione di interesse. L'utilizzo di questo algoritmo diagnostico-terapeutico è caratterizzato da un bilancio rischi/benefici favorevole. Si tratta di un intervento fattibile, facilitato dagli strumenti sviluppati per implementare la linea guida (promozione della fornitura dei RAD ai professionisti, pieghevole tascabile con lo schema dello score di McIsaac e dell'algoritmo diagnostico-terapeutico). Il ricorso razionalizzato all'esame colturale tiene inoltre in considerazione le esigenze delle famiglie e intende ridurre l'onere (economico, organizzativo, di tempo) che l'esecuzione dell'esame colturale rappresenta per loro. La possibilità di risolvere la situazione in tempi brevi, già dopo la consulenza con il pediatra, si ritiene possa aumentare il grado di soddisfazione delle famiglie e la loro adesione alle scelte terapeutiche suggerite dal professionista.

Votazione panel: d'accordo 19/19

5. Trattamento

Quesito 5.

Quando è necessario trattare con antibiotico un bambino con mal di gola?

Come riportato nell'algoritmo decisionale (*Figura 2*), la terapia antibiotica va riservata ai bambini che si presentano al curante con mal di gola e in cui il sospetto di infezione da *S. pyogenes* sia supportato da uno *score* clinico suggestivo, da un RAD positivo ed eventualmente, laddove necessario, da un esame colturale di conferma positivo. In tutti gli altri casi, in presenza di infezione virale, la terapia antibiotica non trova indicazione (Finnish Medical Society Duodecim, 2005; ICSI, 2005; SIGN, 1999). Va ricordato che le faringotonsilliti streptococciche sono destinate a guarire da sole dopo 3-4 giorni dall'esordio (AA.VV., 2004) e che la terapia antibiotica dunque ha, rispetto alla risoluzione dei sintomi acuti, un valore aggiuntivo limitato (Del Mar *et al.*, 2006; Robertson *et al.*, 2005; Spurling *et al.*, 2004).

A

B

A

Un obiettivo della terapia antibiotica in corso di infezione da piogene è la prevenzione delle complicanze non suppurative, cioè la malattia reumatica e la glomerulonefrite poststreptococcica (Del Mar *et al.*, 2006; ICSI, 2005; Finnish Medical Society Duodecim, 2005). Questo peraltro non è uniformemente condiviso da tutte le linee guida di riferimento (SIGN 1999). Anche i ricercatori non supportano sempre questa convinzione (Del Mar, 2002; Howie, Foggio, 1985; Little, 2005; Sharland *et al.*, 2005) (vedi anche *Capitolo 8*). In particolare uno studio condotto su tutta la popolazione pediatrica inglese ha dimostrato che il dimezzamento delle prescrizioni di antibiotici in età pediatrica registrato nel decennio fra il 1993 e il 2003, non si è associato all'aumento del tasso di ricoveri per le complicanze suppurative e non della faringotonsillite (Sharland *et al.*, 2005). Sulla base di queste considerazioni, le linee guida scozzesi e altri autori (Del Mar, 2002; Howie, Foggio, 1985; Little, 2005; Sharland *et al.*, 2005; SIGN, 1999; Zwart *et al.*, 2003) suggeriscono maggiore prudenza nell'utilizzo degli antibiotici in corso di faringiti streptococciche, dal momento che gli effetti collaterali legati all'uso dell'antibiotico potrebbero essere maggiori del rischio di sviluppare la malattia reumatica.

B

C

B

C

Raccomandazione forte	Nel caso di un bambino con mal di gola, il medico dovrebbe iniziare una terapia antibiotica solo se l'eziologia da <i>S. pyogenes</i> è ragionevolmente certa (clinica + RAD positivo, o clinica + esame colturale positivo, o <i>score</i> di McIsaac = 5).
------------------------------	--

Raccomandazione basata su studi di moderata qualità, i cui risultati sono coerenti e applicabili alla popolazione di interesse. Il rapporto rischi/benefici dell'applicazione di questa raccomandazione è molto favorevole. La misura è fattibile purché venga garantita una buona comunicazione con i genitori. Per facilitare l'implementazione di questa

raccomandazione sono stati sviluppati degli strumenti ad hoc (schede e opuscoli informativi per i genitori, poster esplicativi).

Votazione panel: d'accordo 19/19

Quesito 6.

In un bambino con faringotonsillite streptococcica, qual è la molecola di prima scelta da utilizzare?

In caso di faringotonsillite streptococcica le linee guida di riferimento indicano la penicillina V (orale) come terapia di prima scelta (Finnish Medical Society Duodecim, 2005; ICSI, 2005; SIGN, 1999). In Italia la produzione di questo farmaco è stata sospesa a partire dalla fine 2002 e dal 2004 il farmaco non si trova più nelle farmacie.

A

Due RCT hanno dimostrato che in caso di faringotonsillite streptococcica, amoxicillina è più efficace della penicillina V, sia sulla risoluzione dei sintomi sia sulla capacità di eradicare il germe (Feder *et al.*, 1999; Gophicand *et al.*, 1998). I dati sulla sensibilità dello *S. pyogenes* ai diversi antibiotici supportano la raccomandazione di utilizzare sempre come prima scelta l'amoxicillina, dal momento che le resistenze a questo antibiotico risultano essere in Italia - come nel resto del mondo - inesistenti (NCCLS, 2002).

A

B

Per quanto riguarda le cefalosporine, non ci sono prove di efficacia robuste che ne supportino l'utilizzo nella cura della faringotonsillite streptococcica. Una metanalisi ha analizzato 35 studi relativi a oltre 7000 pazienti di età inferiore ai 18 anni (Casey, Pichichero, 2004). La metanalisi comparava l'efficacia delle cefalosporine orali rispetto alla penicillina V in termini di guarigione (clinica e batteriologica) della faringotonsillite streptococcica. I risultati della metanalisi deponevano a favore di una maggiore efficacia delle cefalosporine nella cura della faringotonsillite streptococcica, riportando una OR di 2,3 (95%CI 1,8-3,0) per l'efficacia clinica e una OR di 3,0 (95%CI 2,5-3,7) per l'efficacia batteriologica. Queste conclusioni però sono state criticate (Shulman, Gerber, 2004). Un'analisi degli studi analizzati rivela infatti che solo 10 dei 35 *trial* inclusi era di buona qualità (punteggio nella scala di Jadad, che valuta la qualità degli RCT, superiore a 2) (Jadad *et al.*, 1996) e di questi soltanto 6 erano in doppio cieco. Considerando i 10 studi di buona qualità, la presunta superiorità delle cefalosporine nei confronti della penicillina orale in termini di guarigione clinica si riduce, OR 1,88 (95%CI 1,03-3,21), fino ad annullarsi quando si considerino solo i 6 studi in doppio cieco, OR 1,33 (95%CI 0,62-3,21). Rimane invece significativa l'efficacia in termini di eradicazione. In considerazione quindi dei dati di efficacia clinica e della differenza in termini di costi, le cefalosporine orali non trovano indicazione nella terapia della faringotonsillite streptococcica.

B

In caso di allergia alle penicilline, la linea guida statunitense raccomanda di utilizzare l'eritromicina (ICSI, 2005), mentre quella finlandese indica una cefalosporina (Finnish Medical Society Duodecim, 2005). Quest'ultima indicazione non è però condivisibile dal

momento che è possibile che, in caso di anafilassi alla penicillina, si verifichi una reazione crociata alle cefalosporine. La frequenza di reazioni allergiche è variabile nei diversi studi da 2% a 10% (AA.VV., 1991; Borch *et al.*, 2006; Kerr, 1994). Gli studi sottolineano l'importanza della corretta identificazione dei casi di allergia alla penicillina. Si stima infatti che, rispetto al numero di pazienti che si ritiene o viene definito dai familiari allergico alle penicilline, meno del 15% lo sia realmente (Kerr, 1994). La definizione di allergico alla penicillina causa un eccesso di prescrizioni, di ricoveri e di costi (Borch *et al.*, 2006; Kerr, 1994; Kraemer *et al.*, 1987).

B

In Emilia-Romagna l'eritromicina è poco utilizzata, sia perchè il suo uso provoca più frequenti effetti collaterali a livello gastroenterico, sia per la minore maneggevolezza (somministrazione ogni 8 ore) rispetto agli altri macrolidi. A giudizio del curante si può quindi prescrivere, quando necessario, un macrolide alternativo. Bisogna considerare d'altro canto che sia studi ecologici relativi al piogene (Granizo *et al.*, 2000), che studi caso-controllo sullo pneumococco (Vanderkooi *et al.*, 2005), indicano che i macrolidi somministrabili in una o due dosi giornaliere creano più facilmente resistenze rispetto ai macrolidi che si somministrano ogni 8 ore. L'esposizione ai macrolidi è ormai riconosciuta come il fattore di rischio più importante per lo sviluppo di resistenze a questa classe di antibiotici: un RCT condotto su volontari sani ha infatti ribadito il legame fra utilizzo di claritromicina e azitromicina e lo sviluppo, nei 6 mesi successivi, di streptococchi resistenti (Malhotra-Kumar *et al.*, 2007).

B

In regione il tasso di resistenza del piogene all'eritromicina (*Allegato 6*), che include sia i pazienti con germe resistente sia i pazienti con germi con resistenza intermedia, è di 21% (Gagliotti *et al.*, 2006a), quindi elevata. La resistenza del piogene all'eritromicina indica una resistenza equivalente anche agli altri macrolidi; questo dato regionale deve suggerire una maggiore attenzione quando, in presenza di un episodio di faringotonsillite streptococcica, si debba ricorrere ai macrolidi per trattare un paziente allergico alla penicillina.

B

Raccomandazione forte	In un bambino con faringotonsillite streptococcica certa o sospetta, si dovrebbe utilizzare amoxicillina. In pazienti con allergia alla penicillina si dovrebbero utilizzare i macrolidi. L'elevata percentuale di resistenze del piogene ai macrolidi registrata in Emilia-Romagna impone un più attento <i>follow up</i> in questi casi.
------------------------------	--

Raccomandazione basata su studi di elevata qualità. Le prove di efficacia rispetto alla prevenzione delle complicanze non suppurative derivano indirettamente da studi che utilizzano penicillina IM mentre quelli relativi alla guarigione clinica ed eradicazione batteriologica del piogene derivano direttamente da studi che utilizzano amoxicillina. I risultati di questi studi sono coerenti e applicabili alla popolazione di interesse. Il rapporto rischi/benefici dell'utilizzo di amoxicillina è molto favorevole. La misura è fattibile.

Votazione panel: d'accordo 19/19

Quesito 7.**In un bambino con faringotonsillite streptococcica, quale deve essere il dosaggio, il numero di somministrazioni e la durata della terapia antibiotica?**

Studi clinici randomizzati hanno comparato diverse strategie per l'uso di amoxicillina nella terapia della faringotonsillite streptococcica. Si è dimostrato che amoxicillina al dosaggio di 50 mg/Kg/die somministrata ogni 12 ore è efficace quanto amoxicillina o penicillina somministrate ogni 8 ore. (Aguilar *et al.*, 2000, Clegg *et al.*, 2006; Cohen *et al.*, 1996, Shvartzman *et al.*, 1993). Il ciclo di trattamento breve (6 giorni) è parimenti efficace in termini di risoluzione clinica ed eradicazione batterica di un ciclo tradizionale di 10 giorni (Aguilar *et al.*, 2000; Cohen *et al.*, 1996); il trattamento breve inoltre garantisce una maggiore adesione terapeutica (Cohen *et al.*, 1996).

A

L'indicazione alla terapia in due somministrazioni giornaliere, oltre che dagli studi sperimentali sopra citati, è anche supportata da ricerche di farmacocinetica e farmacodinamica (Canafax *et al.*, 1998; Craig, Andes, 1996; Fonseca *et al.*, 2003). Dal momento che la concentrazione minima inibente (MIC) di amoxicillina per il *S. pyogenes* è molto bassa, inferiore a 0,5 µg/ml, (NCCLS, 2002), e che è sufficiente che la concentrazione plasmatica del farmaco sia superiore alla MIC per il 40-50% dell'intervallo fra due dosi perché questo raggiunga un'eradicazione batterica dell'80-85% (Craig, Andes, 1996), allora, vista la curva cinetica di amoxicillina (Canafax *et al.*, 1998), si può concludere che le due dosi di amoxicillina somministrate ogni 12 ore sono da considerarsi sempre efficaci nell'eradicazione del piogene (*Allegato 7*).

C

C

Raccomandazione forte	<p>In caso di faringotonsillite streptococcica somministrare amoxicillina al dosaggio di 50 mg/Kg/die suddivisa in due dosi al giorno (ogni 12 ore) per 6 giorni.</p> <p>Al termine della terapia non è indicato eseguire alcun test di laboratorio per confermare l'eradicazione del piogene [vedi <i>raccomandazione portatore cronico</i>].</p>
------------------------------	--

Raccomandazione basata su studi di elevata qualità i cui risultati sono applicabili alla popolazione di interesse. Il bilancio rischi/benefici dell'utilizzo di questo schema posologico è largamente favorevole, la somministrazione in due dosi per sei giorni è efficace e assicura una maggiore adesione terapeutica. La ripetizione del test di laboratorio a fine terapia non è indicata perché può innescare una serie di trattamenti inutili e dannosi nel caso in cui si tratti di un portatore cronico. La misura è fattibile.

Votazione panel: d'accordo 19/19

Quesito 8.

Quali terapie di supporto possono essere utili nella gestione di un bambino con mal di gola?

Una revisione sistematica ha valutato l'efficacia di terapie non basate sull'utilizzo di antibiotici sulla risoluzione dei sintomi acuti della faringotonsillite (Thomas *et al.*, 2000). L'utilizzo di farmaci antinfiammatori non steroidei (paracetamolo e ibuprofene) è efficace nel ridurre i sintomi della faringotonsillite a tre giorni dall'esordio.

A

Raccomandazione forte	In caso di faringotonsillite la prescrizione di paracetamolo o di ibuprofene è raccomandata per il sollievo dei sintomi acuti.
------------------------------	--

Raccomandazione basata su studi sia sperimentali che osservazionali, coerenti nei risultati e trasferibili alla popolazione di interesse. Il bilancio rischi/benefici dell'utilizzo di analgesici è favorevole. L'intervento è fattibile e può essere molto rilevante per la famiglia e il bambino qualora la sintomatologia sia dolorosa.

Votazione panel: d'accordo 19/19

6. Invio in ospedale

Quesito 9.

Quando è necessario inviare in ospedale un bambino con mal di gola?

Non sempre un bambino è in grado di descrivere esattamente la localizzazione e il tipo di dolore. A volte il mal di gola potrebbe essere indice di una situazione più complessa e grave della faringotonsillite, come l'epiglottite o l'ascesso retro/peritonsillare: le linee guida raccomandano di inviare in ospedale, con urgenza, bambini con mal di gola associato a stridore, dispnea (SIGN, 1999) trisma, scialorrea o impossibilità a deglutire liquidi, (ICSI 2005). In questi casi non si deve tentare di visualizzare la gola. Le linee guida americane suggeriscono inoltre di ricorrere allo specialista per la gestione della faringotonsillite streptococcica in caso il bambino sia HIV positivo, immunodepresso, diabetico, o abbia avuto una storia di febbre reumatica (ICSI, 2005).

C

Raccomandazione forte	In caso il mal di gola si associ a stridore, dispnea, trisma, scialorrea, o all'impossibilità a deglutire liquidi, inviare immediatamente il bambino in ospedale.
------------------------------	---

Raccomandazione basata su studi di bassa qualità (opinione di esperti). L'elevata letalità delle condizioni che possono causare la sintomatologia sopra descritta, oltre che la loro rarità, rendono conto dell'importanza di un immediato invio in ospedale nel caso questi segni e sintomi vengano rilevati. La misura è fattibile.

Votazione panel: d'accordo 19/19

7. Il portatore cronico di *S. pyogenes*

Si definisce portatore una persona che, pur albergando lo *S. pyogenes* in gola come evidenziato dal RAD o dall'esame colturale, non ha un'infezione in corso (non presenta un aumento del titolo antistreptolisinico -TAS- in due rilevazioni successive). Gli studi indicano che questi soggetti, oltre a non presentare una sintomatologia acuta legata al piogene, non hanno praticamente alcun rischio di sviluppare le complicanze suppurative e non suppurative; presentano inoltre un basso o nessun rischio di diffondere l'infezione (ICSI, 2005; Tanz, Shulman, 2007).

B
C

La prevalenza di portatore di piogene varia dal 6% al 40% nei diversi studi (ICSI, 2005; Martin *et al.*, 2004; Shet, Kaplan, 2004; SIGN, 1999; Tanz, Shulman, 2007); anche se mancano dati italiani, si può ragionevolmente pensare che almeno il 20% dei bambini siano portatori cronici. La causa alla base dello stato di portatore cronico di streptococco non è ancora nota; fra le ipotesi, nessuna delle quali confermata, c'è la non adesione alla terapia, la presenza di una flora orale produttrice di beta lattamasi che inattiva il trattamento con penicilline, l'internalizzazione del piogene nelle cellule epiteliali (Tanz, Shulman, 2007).

B
C

C

Quesito 10.

Quando sospettare che un bambino è portatore cronico di *S. pyogenes*?

Si deve sospettare lo stato di portatore quando, in corso di un episodio di mal di gola e in presenza di un esame diagnostico positivo per piogene, il bambino non presenti un netto miglioramento dei sintomi dopo 24 ore dall'istituzione della terapia antibiotica, oppure quando tre o più episodi di mal di gola con test positivo si verifichino in 12 mesi (ICSI, 2005; Tanz, Shulman, 2007). In questi casi si deve eseguire un test diagnostico (RAD) durante una fase di benessere: se il test risulta positivo il bambino può essere classificato come portatore cronico di piogene (ICSI, 2005; Tanz, Shulman, 2007).

B
C

Raccomandazione forte	<p>Sospettare lo stato di portatore cronico di piogene quando:</p> <ul style="list-style-type: none"> • non si osservi una pronta risposta (dopo 24 ore) alla terapia antibiotica pur in presenza di clinica suggestiva di faringotonsillite streptococcica e RAD positivo; • si manifestino frequenti episodi di faringotonsillite con RAD positivo (tre o più episodi in 12 mesi); • si ottenga un RAD positivo in fase di benessere del bambino.
------------------------------	--

Raccomandazione basata su studi di moderata qualità i cui risultati sono coerenti e applicabili alla popolazione di interesse. Il bilancio derivante dall'applicazione di questa raccomandazione è favorevole. Il riconoscimento dello stato di portatore sano, attualmente sottostimato, e della possibilità che l'episodio di mal di gola sia di eziologia virale, oltre a ridurre l'utilizzo inappropriato di antibiotici, potrebbe far modificare l'atteggiamento dei genitori rispetto al bambino, che non sarebbe più considerato "sempre malato" ma diventerebbe un "bambino sano con qualche episodio di mal di gola". Questo potrebbe sia aumentare la tranquillità della famiglia, sia ridurre il ricorso inappropriato al curante. L'intervento è fattibile.

Votazione panel: d'accordo 17/19

È necessario eseguire l'esame "di controllo" a fine terapia?

A volte si può instaurare un meccanismo non virtuoso che causa la prescrizione inappropriata e ripetuta di antibiotici; è il caso dell'esecuzione di esami (RAD, esame colturale, titolo antistreptolisinico) cosiddetti "di controllo" a fine terapia antibiotica, dopo un episodio di faringotonsillite. In una percentuale consistente dei casi il test risulterà positivo solo perchè fatto su un portatore cronico di piogene non ancora identificato come tale. I tentativi di trattare questi casi, etichettandoli erroneamente come fallimenti terapeutici, sono inutili oltre che potenzialmente dannosi per il bambino. Si sconsiglia quindi di eseguire esami di controllo (RAD, esame colturale, TAS) a fine terapia.

C

Raccomandazione forte	Dopo un episodio di faringotonsillite, a fine terapia non eseguire l'esame "di controllo" (RAD, esame colturale, titolo antistreptolisinico). Questo è inutile e può generare la prescrizione di trattamenti inefficaci.
------------------------------	--

Raccomandazione basata su studi di moderata qualità i cui risultati sono coerenti e applicabili alla popolazione di interesse. Il bilancio rischi/benefici della non esecuzione dell'esame "di controllo" è favorevole; i bambini inutilmente trattati perché positivi all'esame "di controllo" sono portatori cronici di piogene e come tali non devono essere trattati. L'applicazione di questa raccomandazione può aumentare la tranquillità della famiglia e ridurre il ricorso frequente e inutile al curante e alla terapia antibiotica. L'intervento è fattibile.

Votazione panel: d'accordo 19/19

Quesito 11.**Quando trattare il portatore cronico?**

Il portatore cronico di piogene potrebbe infettarsi con un piogene di sierotipo differente e sviluppare quindi una sintomatologia suggestiva di faringotonsillite. Non ci sono studi controllati che abbiano affrontato questo argomento; sulla base di studi descrittivi (Martin *et al.*, 2004; Tanz, Shulman, 2007) si può suggerire di sospettare una nuova infezione in un portatore cronico di piogene quando questi presenti una sintomatologia fortemente suggestiva per faringotonsillite da piogene (score 4-5 del McIsaac). In questi casi è indicato il trattamento con amoxicillina come per tutti gli altri bambini (50 mg/Kg/*die* in due somministrazioni per 6 giorni). Dal momento che i test diagnostici in questo caso non saranno di ausilio (il RAD sarà comunque positivo), l'unico criterio che dovrà guidare l'inizio della terapia è il sospetto clinico: per evitare inutili trattamenti, potenzialmente dannosi, si raccomanda di applicare accuratamente lo *score* di McIsaac, trattare esclusivamente i bambini con *score* elevato (4-5) e comunque sospendere la terapia se dopo 24 ore non si dovesse osservare un sostanziale miglioramento della sintomatologia.

C

Raccomandazione debole	Un portatore cronico di piogene che abbia un episodio di mal di gola dovrebbe essere trattato solo in caso di sintomatologia francamente suggestiva di infezione da piogene (<i>score</i> di McIsaac 4 o 5). In assenza di un netto miglioramento clinico dopo 24 ore dall'inizio del trattamento, questo va sospeso.
-------------------------------	--

Raccomandazione basata su studi di scarsa qualità i cui risultati sono coerenti. Il bilancio rischi/benefici non è chiaramente né a favore né contro l'opzione trattamento, dal momento che è impossibile identificare nel portatore cronico un vero episodio di faringotonsillite esclusivamente sulla base clinica e del RAD. È comunque ragionevole accettare di trattare una quota di bambini inutilmente a fronte del rischio di non curarne una quota che invece ne trarrebbe giovamento. La misura è fattibile ma richiede un'attenta valutazione clinica del paziente per evitare un eccesso di trattamenti inutili.

Votazione panel: d'accordo 18/19

Quesito 12.**È necessario eradicare il piogene nel portatore cronico?**

Il piogene albergato nel faringe del portatore cronico nella maggior parte dei casi non deve essere eradicato. Come già visto, gli studi indicano che questi soggetti, oltre a non presentare una sintomatologia acuta legata al piogene, non hanno praticamente alcun rischio di sviluppare le complicanze (suppurative e non suppurative) e un basso o nessun rischio di diffondere l'infezione (ICSI, 2005; Tanz, Shulman, 2007). Le uniche indicazioni all'eradicazione sono: la convivenza con una persona a rischio di malattia reumatica, il verificarsi di ripetute infezioni in famiglia da piogene, o quando la condizione di portatore sia causa di notevole ansia familiare o rappresenti l'unica indicazione alla tonsillectomia (ICSI, 2005; Tanz, Shulman, 2007).

B
CB
C

Raccomandazione forte	<p>Il portatore cronico non deve essere trattato al fine di eradicare il piogene, tranne che nei seguenti casi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • convivenza con persona affetta da malattia reumatica • ripetute infezioni da piogene in famiglia • la famiglia vive con ansia questa situazione • lo stato di portatore è l'unica indicazione alla tonsillectomia
------------------------------	--

Raccomandazione basata su studi di qualità moderata e scarsa i cui risultati sono coerenti e applicabili alla popolazione di interesse. Il bilancio rischi/benefici della non eradicazione di routine è favorevole, perchè caratterizzato da un utilizzo più razionale degli antibiotici e da una gestione meno aggressiva di bambini sani. L'intervento è fattibile e non rappresenta un rischio per il portatore cronico.

Votazione panel: d'accordo 19/19

In caso sia necessario eradicare il piogene i farmaci tradizionalmente indicati sono la clindamicina (20 mg/Kg/die in 3 dosi per 10 gg) oppure la penicillina benzatina IM (una dose) + la rifampicina orale (10 mg/Kg due volte al giorno per 4 giorni) (ICSI, 2005; Tanz, Shulman, 2007). È stata inoltre segnalata l'efficacia delle cefalosporine orali per l'eradicazione batterica del piogene (Casey, Pichichero, 2004); non vi sono però prove definitive basate su RCT che mettano a confronto le diverse opzioni terapeutiche citate nell'eradicazione del piogene.

B
C

B

Raccomandazione debole	In caso sussista l'indicazione ad eradicare lo <i>S. pyogenes</i> , si può utilizzare clindamicina, penicillina benzatina + rifampicina, o una cefalosporina orale.
-----------------------------------	---

Raccomandazione basata su studi di qualità moderata e scarsa i cui risultati sono applicabili alla popolazione di interesse. La scelta degli antibiotici non ha a supporto molte prove di efficacia: mancano studi di confronto fra le diverse opzioni terapeutiche. Inoltre i meccanismi fisiopatologici alla base dello stato di portatore cronico non sono ancora chiariti. Il curante dovrà, in quei casi selezionati in cui opterà per l'eradicazione, valutare quale schema presenti il miglior rapporto costo/benefici.

Votazione panel: d'accordo 19/19

8. Le complicanze reumatiche

Quesito 13.

Le complicanze reumatiche: quanto sono frequenti? come prevenirle?

Le complicanze non suppurative dell'infezione da *S. pyogenes* sono ormai estremamente rare nei paesi ricchi, tanto che alcuni ritengono che la loro prevenzione non sia più un'indicazione valida per la terapia antibiotica in corso di faringotonsillite streptococcica (Danchin *et al.*, 2002; Del Mar *et al.*, 2006; Ohlsson, Clark, 2004; Sharland *et al.*, 2005; SIGN, 1999).

C
B

Uno studio condotto negli Stati Uniti ha comparato la frequenza di ceppi di *S. pyogenes* reumatogeni isolati negli anni '60 con quelli isolati dopo il 2000, evidenziando come la frequenza sia significativamente ridotta (Shulman *et al.*, 2006). Questo spiegherebbe la notevole riduzione dei casi di malattia reumatica nei paesi ricchi. Rimane ancora da spiegare invece la causa della riduzione dei ceppi di *S. pyogenes* reumatogeni.

B

In realtà è ancora poco chiaro il meccanismo che lega l'infezione da streptococco allo sviluppo della malattia reumatica. Quello che è certo è che alcuni gruppi etnici come gli Aborigeni d'Australia, ed in generale le popolazioni che vivono nei paesi poveri, hanno un più elevato tasso di malattia reumatica. Diverse ipotesi sono state fatte; oltre alle condizioni ambientali, potrebbero essere implicati anche fattori di tipo genetico dell'ospite, ma ancora non si è giunti a dati conclusivi (Carapetis *et al.*, 2000; Roberts-Thomson, Roberts-Thomson, 1999; Roberts-Thomson *et al.*, 2005).

C

Quando è meglio iniziare la terapia antibiotica?

Sulla base di uno studio che risale agli anni '50, si ritiene che l'istituzione della terapia antibiotica entro 9 giorni dall'inizio dei sintomi possa essere sufficiente a prevenire lo sviluppo della malattia reumatica (Catanzaro *et al.*, 1954). Questa informazione, benché datata, suggerirebbe che non è necessario essere precipitosi nell'avviare la terapia antibiotica ai fini di prevenire le complicanze non suppurative dell'infezione da piogene.

B

Inoltre una revisione sistematica indicherebbe che, un ritardo nell'instaurare la terapia antibiotica di 48-72 ore rispetto all'esordio dei sintomi, potrebbe essere vantaggioso in termini di minori ricadute e fallimenti terapeutici (Spurling *et al.*, 2004). Nella revisione venivano comparate due strategie terapeutiche in caso di infezioni delle alte vie respiratorie: una in cui la terapia antibiotica veniva instaurata immediatamente e una in cui la terapia antibiotica veniva instaurata dopo 48-72 ore dall'esordio dei sintomi (Spurling *et al.*, 2004). La revisione includeva studi condotti sia sulla popolazione

A

pediatrica che adulta, e diverse patologie delle prime vie aeree come l'OMA, la faringotonsillite e la bronchite. Il trattamento antibiotico immediato non sembra presentare vantaggi rispetto ad una strategia di ritardo della terapia stessa.

In due dei quattro studi che riguardavano bambini con faringotonsillite, si è registrato un minor tasso di ricadute (nuovo episodio di mal di gola entro 7 giorni dal completamento della terapia) e di ricorrenze (nuovo episodio di mal di gola con laboratorio positivo dopo 7 giorni ed entro 4 settimane dal completamento della terapia antibiotica) nel gruppo che cominciava la terapia dopo 48-72 ore (el Daher *et al.*, 1991; Pichichero *et al.*, 1987); in un altro studio non sono state trovate, invece, differenze fra le due strategie (Gerber *et al.*, 1990). È stato ipotizzato che il ritardo di 48-72 ore prima di instaurare una terapia antibiotica permetta all'organismo di sviluppare una risposta anticorpale contro lo streptococco, che invece non avrebbe modo di instaurarsi quando la terapia venga cominciata immediatamente (Pichichero *et al.*, 1999). Sembra inoltre possibile che il ritardo di 48-72 ore, non riducendo immediatamente l'infiammazione e quindi l'ipervascolarizzazione a livello del faringe e delle tonsille, permetta una maggiore penetrazione dell'antibiotico e una sua maggiore efficacia (Pichichero *et al.*, 1999).

B

C

Raccomandazione debole	La malattia reumatica è attualmente rara nei paesi ricchi. Sembra che, in presenza di una faringotonsillite streptococcica, per prevenire la malattia reumatica sia sufficiente iniziare la terapia antibiotica entro 9 giorni dall'inizio dei sintomi.
-------------------------------	---

Raccomandazione basata sulle evidenze indirette di uno studio con alcune limitazioni relative alla validità esterna dello studio (studio condotto negli anni '50 in USA). La raccomandazione è comunque applicabile alla popolazione di interesse e ha un bilancio rischi/benefici positivo. L'intervento è fattibile, ma richiede un'adeguata comunicazione con i genitori.

Votazione panel: d'accordo 17/19

Raccomandazione debole	In presenza di faringotonsillite streptococcica è possibile che ritardare l'inizio della terapia di 48 ore dall'esordio dei sintomi riduca il rischio di ricadute e ricorrenze della faringotonsillite.
-------------------------------	---

Raccomandazione basata su prove di efficacia di scarsa qualità. La raccomandazione è applicabile alla popolazione di interesse e ha un bilancio rischi/benefici positivo, soprattutto se inserita in un contesto più ampio che prevede l'educazione delle famiglie a non portare il bambino dal curante subito ai primi segni di malattia, a meno di situazioni gravi. L'intervento è fattibile, ma richiede un'adeguata comunicazione con i genitori.

Votazione panel: d'accordo 17/19

9. Implementazione della linea guida e monitoraggio

Sulla base degli studi condotti sull'implementazione di raccomandazioni per l'utilizzo appropriato degli antibiotici in corso di infezioni delle alte vie respiratorie (Butler *et al.*, 1998; Freeman, Sweeney, 2001; Flottorp, Oxman, 2003; Flottorp *et al.*, 2003; Kozyrskyi *et al.*, 2004; Kumar *et al.*, 2003) e di un'analisi informale del contesto in cui queste raccomandazioni verrebbero applicate, sono state individuate alcune possibili implicazioni di natura organizzativa, relazionale e clinica, da tenere in considerazione in fase di adozione delle raccomandazioni. Rimane peraltro imprescindibile l'analisi più accurata del contesto locale in cui le raccomandazioni verranno applicate, che avrà l'obiettivo, in ogni realtà aziendale, di individuare i fattori che possono ostacolare l'implementazione della linea guida e i fattori che al contrario possono facilitarla. Questo potrà essere fatto in maniera più accurata ed efficiente da un gruppo di professionisti dell'Azienda, che coinvolga le diverse figure coinvolte nell'implementazione della linea guida.

C
B

Implicazioni organizzative

L'implementazione della linea guida prevede che la prescrizione dell'antibiotico debba essere quasi sempre conseguente alla positività del RAD o dell'esame colturale di conferma; questo richiede alcune "soluzioni" di carattere organizzativo.

Il RAD, il cui utilizzo è risultato avere un rapporto costo/efficacia positivo in diversi studi (Edmonson *et al.*, 2005, Gerber, Shulman, 2004; Mayes, Pichichero, 2001), può essere eseguito in qualsiasi *setting* (ambulatorio, domicilio, pronto soccorso); la diffusione di questo approccio diagnostico non dovrebbe sollevare particolari problemi di esecuzione. La Regione Emilia-Romagna ha in progetto di promuovere l'utilizzo dei test.

La necessità di effettuare un esame colturale di conferma in caso di *score* di McIsaac >3, RAD negativo e alto sospetto streptococcico, andrebbe accompagnata con una modalità "agevolata" di accesso alla prestazione che preveda facilità di prenotazione, tempi rapidi di prestazione, tempi rapidi di refertazione e pronta comunicazione del risultato al medico curante. Anche se le raccomandazioni prevedono che la terapia antibiotica non debba essere avviata con urgenza nei bambini positivi ai test, un *iter* diagnostico eccessivamente lungo potrebbe compromettere l'adesione di genitori e medici alla raccomandazione.

Da notare infine che un diverso percorso diagnostico tra ambulatorio e ospedale (per esempio nel pronto soccorso pediatrico) potrebbe a lungo termine indurre un ricorso inappropriato alle strutture ospedaliere. Sarebbe comunque opportuno che l'ambito ospedaliero e l'ambito territoriale concordassero e si rendessero vicendevolmente consapevoli delle diverse modalità di attuazione della diagnosi e del trattamento della

faringite. Potrebbe in questo senso essere utile avere a disposizione alcuni dati di prescrizione e poter quantificare, anche in maniera approssimativa, la quota di bambini con mal di gola che si rivolgono al Pronto soccorso rispetto a quelli che si recano in ambulatorio e a quelli che infine vengono gestiti in entrambi i servizi.

Diffusione e condivisione delle raccomandazioni

La linea guida necessita di una capillare diffusione e di una disseminazione in grado di prevedere la discussione delle raccomandazioni con i clinici, finalizzata all'acquisizione dei risultati della ricerca sulla prevalenza di faringiti streptococciche, sull'approccio diagnostico, sull'uso degli antibiotici, e alla condivisione delle raccomandazioni. L'implementazione di questa linea guida prevede pertanto la formazione di formatori centralizzata a livello regionale. I formatori saranno responsabili, nell'anno successivo alla diffusione della linea guida, della disseminazione-discussione delle linee guida fra i pediatri ospedalieri e i pediatri di libera scelta a livello aziendale. In particolare potrebbe essere utile discutere i criteri indicativi di possibili rischi di complicanze, considerazioni di carattere sociale che possono influenzare il giudizio sullo stato di rischio del bambino e l'uso e gestione dei farmaci anti-dolorifici, ancora poco diffusi. Le raccomandazioni della linea guida e l'algoritmo decisionale, inoltre, sono stati sintetizzati in una guida tascabile che sarà distribuita ai professionisti contestualmente alle linee guida, per facilitarli nella consultazione rapida delle raccomandazioni durante la pratica clinica. L'utilizzo della guida rapida non è raccomandato senza una previa lettura del testo integrale della linea guida.

Potrebbe essere utile, ai fini del rafforzamento dell'adesione all'algoritmo diagnostico-terapeutico suggerito, una valutazione su campione rappresentativo di pazienti con faringodinia dell'iter adottato e dell'evoluzione della patologia (studio di coorte) con conseguente ritorno informativo agli stessi professionisti; ogni realtà locale dovrà valutare la possibilità di praticare questo tipo di valutazione.

Implicazioni di carattere relazionale

La letteratura suggerisce di informare adeguatamente i genitori del percorso diagnostico terapeutico che si vuole intraprendere e delle motivazioni che guidano tali decisioni (Little *et al.*, 2001; McCormick *et al.*, 2005; Pshetizky *et al.*, 2003). La scheda informativa predisposta (vedi *Capitolo 10 e Allegato 2*) è un importante strumento di ausilio per i medici e genitori per meglio "fissare" le informazioni. Maggiore tempo potrebbe rendersi necessario per informare i genitori di bambini con mal di gola ricorrente, che in precedenza hanno già utilizzato antibiotici senza previo ricorso ad alcun test diagnostico, e non hanno quindi familiarità con il nuovo iter diagnostico raccomandato. Se da una parte la comunicazione di tale strategia nel breve termine allunga i tempi della visita, nel lungo termine ridurrà la tendenza a richiedere al medico la prescrizione di un antibiotico per diverse condizioni o problemi (Little *et al.*, 1997).

B
C

B

Monitoraggio

L'applicazione e l'efficacia delle raccomandazioni contenute nella linea guida sarà monitorizzato grazie al rilievo periodico dei seguenti indicatori:

- grado di soddisfazione/informazione dei genitori in relazione alle schede sulla gestione della faringotonsillite ricevute dai pediatri,
- n. di RAD/pediatra/anno utilizzati,
- distribuzione dei RAD utilizzati per periodo dell'anno e *score* clinico,
- prescrizione e tipo di antibiotico in relazione al risultato del RAD,
- tasso di prescrizioni di antibiotici nella fascia di età 0-14 anni (dato regionale e dato per ogni singola Azienda),
- tasso di trattamenti antibiotici nella fascia di età 0-14 anni (dato regionale e dato per ogni singola Azienda),
- distribuzione percentuale di prescrizioni di antibiotici nella fascia di età 0-14 anni (dato regionale e dato per ogni singola Azienda) suddiviso per classe di antibiotici.

In particolare ci si aspetta che l'applicazione delle raccomandazioni contenute in queste linee guida portino le seguenti modifiche:

- maggiore collaborazione fra pediatra e famiglia rispetto alla gestione degli episodi di mal di gola,
- aumento del ricorso al RAD in caso di sospetta faringotonsillite streptococcica,
- utilizzo del risultato del RAD per decidere se iniziare o meno la terapia antibiotica,
- riduzione del tasso di prescrizioni e trattamenti nella fascia di età 0-14 anni,
- riduzione del tasso di prescrizioni di amoxicillina associata ad inibitore delle beta lattamasi, di cefalosporine e di macrolidi nella fascia di età 0-14 anni,
- aumento relativo nella % di prescrizione di penicilline ad ampio spettro.

Il rilievo dei dati di prescrizione è assicurato dal sistema di controllo delle prescrizioni regionale, con pubblicazione annuale del rapporto regionale. Il grado di soddisfazione dei genitori, in relazione alle schede ricevute dal pediatra, e l'impatto che questo ha sul grado di informazione dei genitori, dovrà essere rilevato con indagini ad hoc su campione rappresentativo nell'anno successivo alla diffusione del materiale. Il ricorso al RAD e la sua interpretazione per guidare la terapia verrà monitorizzato con cadenza annuale; in *Allegato 8* viene riportato un esempio di possibile scheda di rilevazione agile e non *time consuming*; la compilazione della scheda richiede circa 10 secondi per bambino testato.

10. Comunicazione ai genitori

Quesito 14.

Come e cosa comunicare ai genitori di un bambino con mal di gola?

La gestione delle faringotonsillite in età pediatrica prevede il coinvolgimento e l'informazione attiva dei genitori dei bambini con mal di gola anche tramite l'utilizzo di materiale scritto. La comprensione delle scelte proposte dal curante da parte dei genitori è infatti cruciale per garantire l'adesione alla scelta proposta e assicurare un buon grado di soddisfazione dei genitori stessi, come più ampiamente studiato nel caso della gestione dell'OMA (Little *et al.*, 2001; McCormick *et al.*, 2005; Pshetizky *et al.*, 2003). A questo scopo l'Agenzia sanitaria regionale ha predisposto lo sviluppo e distribuzione di poster da affiggere nei punti di assistenza dei bambini (consultori familiari, punti vaccinali, ospedali). Sono inoltre stati prodotti degli opuscoli informativi e delle schede per ogni patologia o sintomo che contengono le stesse informazioni contenute in questa linea guida, in un linguaggio adattato per il pubblico generale. La comprensibilità dell'opuscolo e delle schede è stata testata con un gruppo di genitori che ne ha valutato la chiarezza e completezza. La scheda relativa alla faringotonsillite (*Allegato 2*) verrà distribuita negli ambulatori dei pediatri di libera scelta e deve essere consegnata ai genitori nel momento in cui si diagnostica un caso di mal di gola.

C
B

Raccomandazione forte	I medici dovrebbero informare chi si prende cura del bambino delle cause e della storia naturale della faringotonsillite, dei rischi e dei vantaggi della terapia antibiotica e della possibilità di ricorrere a terapie di supporto efficaci. L'informazione va fatta anche tramite l'utilizzo di materiale scritto, per aumentare l'adesione alle scelte terapeutiche proposte e per garantire un buon grado di soddisfazione dei genitori.
------------------------------	---

Raccomandazione basata su studi di elevata qualità, coerenti nei risultati e trasferibili alla popolazione di interesse. L'aspetto della comunicazione e dell'alleanza terapeutica medico-paziente (in questo caso anche famiglia del paziente) è rilevante. L'applicazione di questa raccomandazione, che è ritenuta cruciale ai fini dell'implementazione delle linee guida, dipende dall'organizzazione dei singoli ambulatori (presenza di uno spazio/tempo da dedicare alla comunicazione senza interruzioni esterne), e dal tipo di rapporto esistente fra medico, paziente, famiglia del paziente.

Votazione panel: d'accordo 19/19

Bibliografia

- AA.VV. Allergic reactions to long-term benzathine penicillin prophylaxis for rheumatic fever. International Rheumatic Fever Study Group. *Lancet*, 337: 1308-1310, 1991.
- AA.VV. Antibiotics for acute group A streptococcal pharyngitis. *Prescrire Int*, 13: 227-232, 2004.
- Aguilar A., Tinoco J.C., Macias M., Huicho L., Levy J., Trujillo H., Lopez P., Pereira M., Maqbool S., Bhutta Z.A., Sacy R.A., Deacon S. Clinical and bacteriologic efficacy of amoxicillin b.d. (45 mg/kg/day) versus amoxicillin t.d.s (40 mg/kg/day) in children with group A beta-hemolytic streptococcal tonsillopharyngitis. *J Chemother*, 12: 396-405, 2000.
- Atkins D., Best D., Briss P.A., Eccles M., Falck-Ytter Y., Flottorp S., Guyatt G.H., Harbour R.T., Haugh M.C., Henry D., Hill S., Jaeschke R., Leng G., Liberati A., Magrini N., Mason J., Middleton P., Mrukowicz J., O'Connell D., Oxman A.D., Phillips B., Schunemann H.J., Edejer T.T., Varonen H., Vist G.E., Williams J.W. Jr, Zaza S.; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*, 328: 1490, 2004.
- Attia M.W., Zaoutis T., Klein J.D., Meier F.A. Performance of a predictive model for Streptococcal Pharyngitis in Children. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 155: 687-691, 2001.
- Avorn J.L., Barrett J.F., Davey P.G., McEwen S.A., O'Brien T.F., Levy S.B. *Antibiotic resistance: synthesis of recommendations by expert policy groups. Alliance for the prudent use of antibiotics*. Boston, World Health Organization, Geneva, WHO/CDS/CSR/DRS/2001.10, 2001
- Bergman M., Huikko S., Pihlajamäki M., Laippala P., Palva E., Huovinen P., Seppälä H.; Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance (FiRe Network). Effect of macrolide consumption on erythromycin resistance in *Streptococcus pyogenes* in Finland in 1997-2001. *Clin Infect Dis*, 38: 1251-1256, 2004.
- Boccia D. The geographic relationship between the use of antimicrobial drugs and the pattern of resistance for *Streptococcus pneumoniae* in Italy. *Eur J Clin Pharmacol*, 60: 115-119, 2004.
- Bogaert D., De Groot R., Hermans P.W. *Streptococcus pneumoniae* colonisation: the key to pneumococcal disease. *Lancet Infect Dis*, 4: 144-154, 2004.
- Bonati M. Progetto ARNO - Osservatorio sulla prescrizione farmaceutica pediatrica. Rapporto 2003. *Il profilo prescrittivo della popolazione pediatrica italiana nelle cure primarie*. Monografia di Ricerca & Pratica, n. 6. Roma, Il Pensiero Scientifico Editore, novembre 2004.
- Borch J.E., Andersen K.E., Bindslev-Jensen C. The prevalence of suspected and challenge-verified penicillin allergy in a university hospital population. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 98: 357-362, 2006.

- Butler C.C., Rollnick S., Pill R., Maggs-Rapport F., Stott N. Understanding the culture of prescribing: qualitative study of general practitioners' and patients' perceptions of antibiotics for sore throats. *BMJ*, 317: 637-642, 1998.
- Campi R., Garattini L., Tediosi F., Bonati M. Pharmacoeconomic analysis of prescriptions in Italian pediatric general practice. *Eur J Health Econ*, 3: 261-266, 2002.
- Canafax D.M., Yuan Z., Chonmaitree T., Deka K., Russlie H.Q., Giebink G.S. Amoxicillin middle ear fluid penetration and pharmacokinetics in children with acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J*, 17: 149-156, 1998.
- Carapetis J.R., Currie B.J., Mathews J.D. Cumulative incidence of rheumatic fever in an endemic region: a guide to the susceptibility of the population? *Epidemiol Infect*, 124: 239-244, 2000.
- Casey J.R., Pichichero M.E. Meta-analysis of cephalosporin versus penicillin treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis in children. *Pediatrics*, 113: 866-882, 2004.
- Catanzaro F.I., Stetson C.A., Morris A.J., Chamovitz R., Rammelkamp C.H. Jr, Stolzer B.L., Perry W.D. The role of streptococcus in the pathogenesis of rheumatic fever. *Am J Med*, 17: 749-756, 1954.
- Cazzato T., Pandolfini C., Campi R., Bonati M. Drug prescribing in out-patient children in southern Italy. *Eur J Clin Pharmacol*, 57: 611-616, 2001.
- Centor R.M., Witherspoon J.M., Dalton H.P., Brody C.E., Link K. The diagnosis of strep throat in adults in the emergency room. *Med Decis Making*, 1: 239-246, 1981.
- Clegg H.W., Ryan A.G., Dallas S.D., Kaplan E.L., Johnson D.R., Norton H.J., Roddey O.F., Martin E.S., Swetenburg R.L., Koonce E.W., Felkner M.M., Giftos P.M. Treatment of streptococcal pharyngitis with once-daily compared with twice-daily amoxicillin: a noninferiority trial. *Pediatr Infect Dis J*, 25: 761-767, 2006.
- Cohen R., Levy C., Doit C., De La Rocque F., Boucherat M., Fitoussi F., Langue J., Bingen E. Six-day amoxicillin vs ten-day penicillin V therapy for group A streptococcal tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J*, 15: 678-682, 1996.
- Craig W., Andes D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in otitis media. *Pediatr Infect Dis J*, 15: 255-259, 1996.
- Danchin M.H., Curtis N., Nolan T.M., Carapetis J.R. Treatment of sore throat in light of the Cochrane verdict: is the jury still out? *Med J Aust*, 177: 512-515, 2002.
- Del Mar C.B. A clinical prediction model did well in diagnosing pediatric group A β -hemolytic streptococcal pharyngitis. *ACP J Club*, 136: 37, 2002.
- Del Mar C.B., Glasziou P.P., Spinks A.B. Antibiotics for sore throat. Cochrane Database of Systematic Reviews. Issue 4. Art. No.: CD000023, 2006.
- Del-Rio-Navarro B.E., Espinosa Rosales F., Flenady V., Sienna-Monge J.J. Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children. Cochrane Database of Systematic Reviews. Issue 4. Art. No.:CD004974, 2006.
- Ebell M.H., Smith M.A., Barry H.C., Ives K., Carey M. Does this patient have strep throat? *JAMA*, 284: 2912-2918, 2000.

- Edmonson M.B., Farwell K.R. Relationship between the clinical likelihood of group A streptococcal pharyngitis and the sensitivity of a rapid antigen-detection test in a pediatric practice. *Pediatrics*, 115: 280-285, 2005.
- el-Daher N.T., Hijazi S.S., Rawashdeh N.M., al-Khalil I.A., Abu-Ektaish F.M., Abdel-Latif D.I. Immediate versus delayed treatment of Group A beta-haemolytic streptococcal pharyngitis with penicillin V. *Pediatr Infect Disease J*, 10: 126-130, 1991.
- Ehrlich J.E., Demopoulos B.P., Daniel K.R. Jr, Ricarte M.C., Glied S. Cost-effectiveness of treatment options for prevention of rheumatic heart disease from group A streptococcal pharyngitis in a pediatric population. *Prev Med*, 35: 250-257, 2002.
- Falck G., Kjellander J., Schwan A. Recurrence rate of streptococcal pharyngitis related to hygienic measures. *Scand J Prim Health Care*, 16: 8-12, 1998.
- Feder H.M. Jr, Gerber M.A., Randolph M.F., Stelmach P.S., Kaplan E.L. Once-daily therapy for streptococcal pharyngitis with amoxicillin. *Pediatrics*, 103 (1): 47-51, 1999.
- Finnish Medical Society Duodecim. Tonsillitis and pharyngitis in children. In: EBM Guidelines. Evidence-Based Medicine [CD-ROM]. Helsinki, Finland: Duodecim Medical Publications Ltd. Oct 30, 2005. Disponibile in formato conciso all'URL: http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=8815&nbr=004861&string=sore+AND+throat (ultimo accesso 25/6/2007)
- Flottorp S., Oxman A.D. Identifying barriers and tailoring interventions to improve the management of urinary tract infections and sore throat: a pragmatic study using qualitative methods. *BMC Health Serv Res*, 3: 3, 2003.
- Flottorp S., Havelsrud K., Oxman A.D. Process evaluation of a cluster randomized trial of tailored interventions to implement guidelines in primary care. Why is it so hard to change practice? *Fam Pract*, 20: 333-339, 2003.
- Fonseca W., Hoppu K., Rey L.C., Amaral J., Qazi S. Comparing pharmacokinetics of amoxicillin given twice or three times per day to children older than 3 months with pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother*, 47: 997-1001, 2003.
- Freeman A.C., Sweeney K. Why general practitioners do not implement evidence: qualitative study. *BMJ*, 323: 1100-1102, 2001.
- Gagliotti C., Morsillo F., Milandri M., Resi D., Buttazzi R., Moro M.L. *Antibiotici sistemici in età pediatrica. Prescrizioni in Emilia-Romagna*. Dossier 102. Bologna, Agenzia sanitaria regionale dell'Emilia-Romagna, novembre 2004. Disponibile all'URL http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/collana_dossier/doss102.htm (ultimo accesso 25/6/2007)
- Gagliotti C., Buttazzi R., Nobilio L., Tomesani A., Alboresi S., Moro M.L. Uso di antibiotici sistemici e resistenze antibiotiche nella popolazione pediatrica dell'Emilia-Romagna. Rapporto. Bologna, Agenzia sanitaria regionale dell'Emilia-Romagna, ottobre 2006a. Disponibile all'URL http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/aree_di_programma/rischioinfettivo/pr_antibres/stpr_sorve_usoantib/pubblicazioni/antibiotici_pediatria/link/antibiotici_pediatria.pdf (file pdf, 131 Kb - ultimo accesso 25/6/2007)

- Gagliotti C., Nobile L., Milandri M., Moro M.L.; Emilia-Romagna Antibiotic Resistance Study Group. Macrolide prescriptions and erythromycin resistance of *Streptococcus pyogenes*. *Clin Infect Dis*, 42: 1153-1156, 2006b.
- Gerber M.A., Randolph M.F., DeMeo K.K., Kaplan E.L. Lack of impact of early antibiotic therapy for streptococcal pharyngitis on recurrence rates. *J Pediatr*, 117: 853-858, 1990.
- Gerber M.A., Shulman S.T. Rapid diagnosis of pharyngitis caused by group A streptococci. *Clin Microbiol Rev*, 17: 571-580, 2004.
- Gopichand I., Williams G.D., Medendorp S.V., Saracusa C., Sabella C., Lampe J.B., Garcia R.E., Lebrun L., Goldfarb J. Randomized, single-blinded comparative study of the efficacy of amoxicillin (40 mg/Kg/day) versus standard-dose penicillin V in the treatment of group A streptococcal pharyngitis in children. *Clin Pediatr (Phila)*, 37: 341-346, 1998.
- Granizo J.J., Aguilar L., Casal J., Dal-Re R., Baquero F. *Streptococcus pyogenes* resistance to erythromycin in relation to macrolide consumption in Spain (1986-1997). *J Antimicrob Chemother*, 46: 959-964, 2000.
- Grilli R. *AGREE. Uno strumento per la valutazione della qualità delle linee guida*. Dossier 60. Bologna, Agenzia sanitaria regionale dell'Emilia-Romagna, 2002. Disponibile all'URL: http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/collana_dossier/doss060.htm (ultimo accesso 25/6/2007)
- Guyatt G., Gutterman D., Baumann M.H., Addrizzo-Harris D., Hylek E.M., Phillips B., Raskob G., Lewis S.Z., Schunemann H. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an American college of chest physicians task force. *Chest*, 129: 174-181, 2006.
- Howie J.G., Foggo B.A. Antibiotics, sore throats and rheumatic fever. *J R Coll Gen Pract*, 35: 223-224, 1985.
- ICSI. Institute for Clinical Systems Improvement. *Acute pharyngitis. Health care guideline*. May 2005. Sixth edition. Disponibile all'URL http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=7324 (ultimo accesso 25/6/2007)
- Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D., Jenkinson C., Reynolds D.J., Gavaghan D.J., McQuay H.J. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*, 17: 1-12, 1996.
- Karevold G., Kvestad E., Nafstad P., Kværner K.J. Respiratory infections in schoolchildren: co-morbidity and risk factors. *Arch Dis Child*, 91: 391-395, 2006.
- Kerr J.R. Penicillin allergy: a study of incidence as reported by patients. *Br J Clin Pract*, 48: 5-7, 1994.
- Khan K.S., Coomarasamy A. Searching for evidence to inform clinical practice. *Current Obstetrics & Gynaecology*, 14: 142-146, 2004.
- Kozyrskyj A.L., Dahl M.E., Chateau D.G., Mazowita G.B., Klassen T.P., Law B.J. Evidence-based prescribing of antibiotics for children: role of socioeconomic status and physician characteristics. *CMAJ*, 171: 139-145, 2004.

- Kraemer M.J., Caprye-Boos H., Berman H.S. Increased use of medical services and antibiotics by children who claim a prior penicillin sensitivity. *West J Med*, 146: 697-700, 1987.
- Kumar S., Little P., Britten N. Why do general practitioners prescribe antibiotics for sore throat? Grounded theory interview study. *BMJ*, 326: 138, 2003.
- Larson E.L., Lin S.X., Gomez-Pichardo C., Della-Latta P. Effect of antibacterial home cleaning and handwashing products on infectious disease symptoms: a randomized, double-blind trial. *Ann Intern Med*, 140: 321-329, 2004.
- Lilford R.J., Richardson A., Stevens A., Fitzpatrick R., Edwards S., Rock F., Hutton J.L. Issues in methodological research: perspectives from researchers and commissioners. *Health Technol Assess*, 5: 1-57, 2001.
- Lin M.H., Fong W.K., Chang P.F., Yen C.W., Hung K.L., Lin S.J. Predictive value of clinical features in differentiating group A Beta hemolytic streptococcal pharyngitis in children. *J Microbiol Immunol Infect*, 36: 21-25, 2003.
- Linder J.A., Bates D.W., Lee G.M., Finkelstein J.A. Antibiotic Treatment of Children With Sore Throat. *JAMA*, 294: 2315-2322, 2005.
- Little P. Delayed prescribing of antibiotics for upper respiratory tract infection. *BMJ*, 331: 301-302, 2005.
- Little P., Gould C., Williamson I., Warner G., Gantley M., Kinmonth A.L. Reattendance and complications in a randomised trial of prescribing strategies for sore throat: the medicalising effect of prescribing antibiotics. *BMJ*, 315: 350-352, 1997.
- Little P., Gould C., Williamson I., Moore M., Warner G., Dunleavy J. Pragmatic randomised controlled trial of two prescribing strategies for childhood acute otitis media. *BMJ*, 322: 336-342, 2001.
- Malhotra-Kumar S., Lammens C., Coenen S., Van Herck K., Goossens H. Effect of azithromycin and clarithromycin therapy on pharyngeal carriage of macrolide-resistant streptococci in healthy volunteers: a randomised, double blind, placebo-controlled study. *Lancet*, 369: 482-490, 2007.
- Martin J.M., Green M., Barbadora K.A., Wald E.R. Group A streptococci among school-aged children: clinical characteristics and the carrier state. *Pediatrics*, 114: 1212-1219, 2004.
- Materia E., Di Domenicantonio R., Baglio G., Marchisio P., Perletto L., Lispi L., Mele A., Guasticchi G. Epidemiologia della tonsillectomia e/o adenoidectomia in Italia. *Pediatr Med Chir*, 26: 179-186, 2004.
- Mayes T., Pichichero M.E. Are follow-up throat cultures necessary when rapid antigen detection tests are negative for group A streptococci? *Clin Pediatr (Phila)*, 40: 191-195, 2001.
- McCormick D.P., Chonmaitree T., Pittman C., Saeed K., Friedman N.R., Uchida T., Baldwin C.D. Nonsevere acute otitis media: a clinical trial comparing outcomes of watchful waiting versus immediate antibiotic treatment. *Pediatrics*, 115:1455-1465, 2005.

- McIsaac W.J., Goel V., Low D.E. The validity of a sore throat score in family practice. *CMAJ*, 163: 811-815, 2000.
- McIsaac W.J., Kellner J.D., Aufricht P., Vanjaka A., Low DE. Empirical validation of guidelines for the management of pharyngitis in children and adults. *JAMA*, 291: 1587-1595, 2004.
- MHRA. Medicine and Healthcare products Regulatory Agency. *Group A streptococcus rapid antigen detection test kits: a review of evaluation literature*. Department of Health. Jan 2005.
- Milandri M., Marchi M., Resi D., Moro M.L. *ProBA - Progetto Bambini e antibiotici. I determinanti della prescrizione nelle infezioni delle alte vie respiratorie*. Dossier 115. Bologna, Agenzia sanitaria regionale dell'Emilia-Romagna, 2005. Disponibile all'URL http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/collana_dossier/doss115.htm (ultimo accesso 25/6/2007)
- Moro M.L., Asciano M., Gagliotti C., Milandri M., Sarti F., Vivoli V., Brunelli A., Dallacasa P., Ferrari A., Lugli N. *Antibiotici. Quando sì quando no*. Estratto 3/2007. Bologna, Agenzia sanitaria regionale dell'Emilia-Romagna, 2007. Disponibile all'URL http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/collana_estratti/estr003.htm (ultimo accesso 20/7/2007)
- Nakatani M. On the treatment of recurrent tonsillitis by vaccination. *Curr Med Res Opin*, 14: 111-116, 1998.
- Nasrin D., Collignon P.J., Roberts L., Wilson E.J., Pilotto L.S., Douglas R.M. Effect of beta lactam antibiotic use in children on pneumococcal resistance to penicillin: prospective cohort study. *BMJ*, 324: 28-30, 2002.
- NCCLS. National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Performance standards for antimicrobial susceptibility testing*. Twelfth informational supplement. Wayne PA, NCCLS (NCCLS document M100-S12, Vol. 22, No. 1), 2002.
- Ohlsson A., Clark K. Antibiotics for sore throat to prevent rheumatic fever: yes or no? How the Cochrane Library can help. *CMAJ*, 171: 721-723, 2004.
- Pandolfini C., Campi R., Clavenna A., Cazzato T., Bonati M. Italian paediatricians and off-label prescriptions: loyal to regulatory or guideline standards? *Acta Paediatr*, 94: 753-757, 2005.
- Peters J., Hedley A.J., Wong C.M., Lam T.H., Ong S.G., Liu J., Spiegelhalter D.J. Effects of an ambient air pollution intervention and environmental tobacco smoke on children's respiratory health in Hong Kong. *Int J Epidemiol*, 25: 821-828, 1996.
- Pichichero M., Disney F., Talpey W., Green J., Francis A., Roghmann K., Hoekelman R.A. Adverse and beneficial effects of immediate treatment of Group A beta-haemolytic streptococcal pharyngitis with penicillin. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 6: 635-643, 1987.
- Pichichero M.E., Hoeger W., Marsocci S.M., Murphy A.M., Francis A.B., Dragalin V. Variables influencing penicillin treatment outcome in streptococcal tonsillopharyngitis. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 153: 565-570, 1999.

- Pshetizky Y., Naimer S., Shvartzman P. Acute otitis media. A brief explanation to parents and antibiotic use. *Fam Pract*, 20: 417-419, 2003.
- Robertson K.A., Volmink J.A., Mayosi B.M. Antibiotics for primary prevention of acute rheumatic fever: a meta-analysis. *BMC cardiovascular disorders*, 5: 11, 2005.
- Roberts-Thomson R.A., Roberts-Thomson P.J. Rheumatic disease and the Australian aborigine. *Ann Rheum Dis*, 58: 266-270, 1999.
- Roberts-Thomson P.J., Roberts-Thomson R.A., Nikoloutsopoulos T., Gillis D. Immune dysfunction in Australian Aborigines. *Asian Pac J Allergy Immunol*, 23: 235-244, 2005.
- Roos K., Holm S.E., Grahn-Hakansson E., Lagergren L. Recolonization with selected alpha-streptococci for prophylaxis of recurrent streptococcal pharyngotonsillitis. A randomized placebo-controlled multicentre study. *Scand J Infect Dis*, 28: 459-462, 1996.
- Rubinstein G., Bavdaz B., De Bunder S., Blazquez N. Incidence of Streptococcus pyogenes pharyngitis in Bariloche, Argentina. *Rev Argent Microbiol*, 37: 84-86, 2005.
- Schaad U.B., Mutterlein R., Goffin H.; BV-Child Study Group. Immunostimulation with OM-85 in children with recurrent infections of the upper respiratory tract: a double-blind, placebo-controlled multicenter study. *Chest*, 122: 2042-2049, 2002.
- SIGN. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. *Management of sore throat and indication for tonsillectomy. A National Clinical Guideline*. Edinburgh (Scotland), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN); January 1999. SIGN publication n. 34. Disponibile all'URL <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign34.pdf> (file pdf, 450 Kb - ultimo accesso 25/6/2007)
- Sharland M., Kendall H., Yeates D., Randall A., Hughes G., Glasziou P., Mant D. Antibiotic prescribing in general practice and hospital admissions for peritonsillar abscess, mastoiditis, and rheumatic fever in children: time trend analysis. *BMJ*, 331: 328-329, 2005.
- Shet A., Kaplan E. Addressing the burden of group A streptococcal disease in India. *Indian J Pediatr*, 71 (1): 41-48, 2004.
- Shulman S.T., Gerber M.A. So what's wrong with penicillin for strep throat? *Pediatrics*, 113: 1816-1819, 2004.
- Shulman S.T., Stollerman G., Beall B., Dale J.B., Tanz R.R. Temporal changes in streptococcal M protein types and the near-disappearance of acute rheumatic fever in the united states. *Clin Infect Dis*, 42: 441-447, 2006.
- Shvartzman P., Tabenkin H., Rosentzwaig A., Dolginov F. Treatment of streptococcal pharyngitis with amoxicillin once a day. *BMJ*, 306: 1170-1172, 1993.
- Spurling G.K., Del Mar C.B., Dooley L., Foxlee R. Delayed antibiotics for symptoms and complications of respiratory infections. Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 4. Art. No.: CD004417, 2004.
- St Sauver J.L., Weaver A.L., Orvidia L.J., Jacobson R.M., Jacobsen S.J. Population-based prevalence of repeated group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis episodes. *Mayo Clin Proc*, 81: 1172-1176, 2006.

- Tanz R.R., Shulman S.T. Chronic pharyngeal carriage of group A streptococci. *Pediatr Infect Dis J*, 26: 175-176, 2007.
- Thomas M., Del Mar C., Glasziou P. How effective are treatments other than antibiotics for acute sore throat? *Br J Gen Pract*, 50: 817-820, 2000.
- Vanderkooi O.G., Low D.E., Green K., Powis J.E., McGeer A; Toronto Invasive Bacterial Disease Network. Predicting antimicrobial resistance in invasive pneumococcal infections. *Clin Infect Dis*, 40: 1288-1297, 2005.
- Zwart S., Rovers M.M., de Melker R.A., Hoes A.W. Penicillin for acute sore throat in children: randomised, double blind trial. *BMJ*, 327: 1324-1328, 2003.

Allegati

Allegato 1. Dati di prescrizione regionali

Figura 1.1. Tasso di trattamento con antibiotici sistemici per classi di età e anno di calendario in Emilia-Romagna (popolazione 0-14 anni)

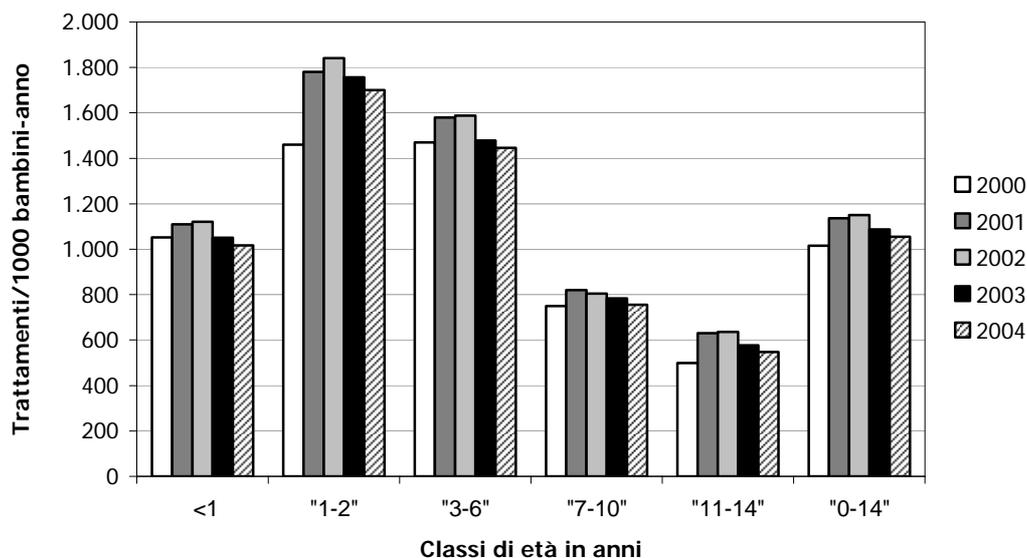
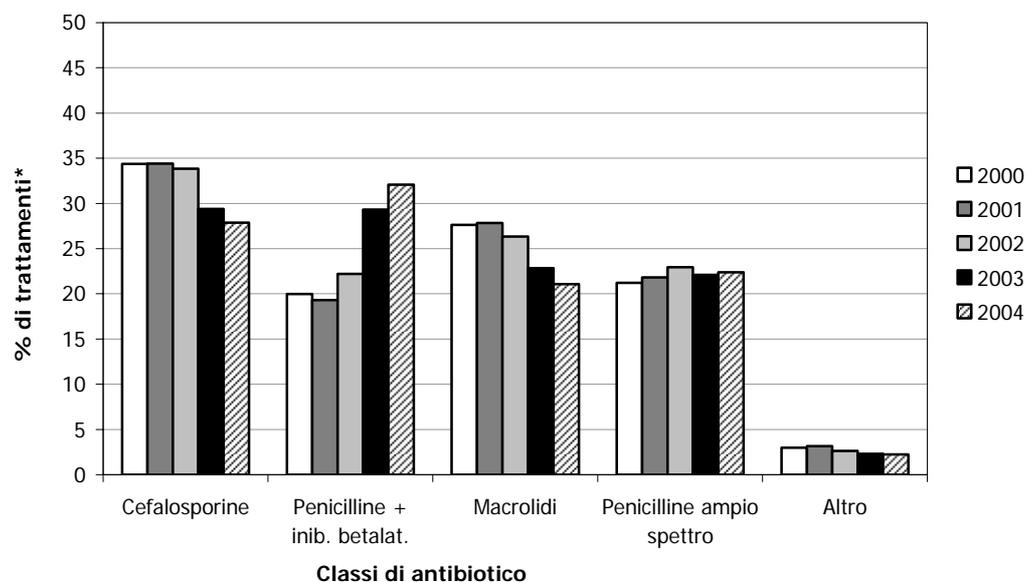


Figura 1.2. Distribuzione percentuale dei trattamenti per classe di antibiotico in ciascun anno del periodo considerato (Emilia-Romagna, popolazione 0-14 anni)



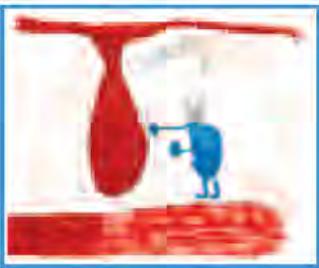
* La somma delle percentuali eccede il 100% poiché alcuni trattamenti comprendono più di una classe di antibiotico.

Allegato 2. Scheda informativa per i genitori



Antibiotici: quando sì, quando no

Il mal di gola (faringite)



- Il mal di gola si associa spesso al raffreddore. Molti episodi di mal di gola sono causati da virus.
- Gli antibiotici non servono quando il mal di gola è causato da un virus.
- Alcuni episodi di mal di gola possono essere causati da un batterio chiamato Streptococco. Le faringiti streptococciche si verificano più spesso in bambini di età superiore ai 3 anni.
- Il vostro medico non può riconoscere con certezza se si tratta di una faringite streptococcica semplicemente guardando la gola e valuterà l'opportunità di eseguire il tampone faringeo quando ci siano le condizioni che lo indichino.

PER PREVENIRE

- Evitate che vostro figlio sia esposto al fumo di sigaretta.

SINTOMI

- Dolore in gola e alla deglutizione.
- Febbre.
- Ingrossamento dei linfonodi del collo.

IL TAMPONE FARINGEO

- Il pediatra potrebbe ritenere necessario eseguire un tampone faringeo per verificare se il mal di gola è causato da un virus o da un batterio.
- Sulla base del risultato del tampone, il pediatra deciderà se iniziare o meno una terapia antibiotica.
- In alcuni casi potrebbe inoltre essere indicato il ricorso ad ulteriori esami.
- Normalmente non è necessario che gli altri membri della famiglia eseguano un tampone faringeo.

16

Tratto da Moro *et al.*, 2007.

Disponibile all'URL http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/collana_estratti/estr003.htm



Antibiotici: quando sì, quando no

L'indagine ProBA in Emilia-Romagna

Quando il bambino ha mal di gola, più di 1 genitore su 5 si aspetta che il pediatra gli prescriba un antibiotico.

PER FARLO STARE MEGLIO

- Date da bere spesso al vostro bambino: liquidi come brodo o latte, caldi e non densi, allevieranno il mal di gola.
- Somministrate paracetamolo o ibuprofene per la febbre e il dolore (evitate la somministrazione contemporanea dei due farmaci).
- Eventualmente per i bambini più grandi possono essere di aiuto gargarismi con acqua salata calda per ridurre il mal di gola.

IL PARACETAMOLO

- È consigliabile usare il paracetamolo per bocca (le supposte sono preferibili solo nel caso in cui il bambino vomiti).
- La dose corretta si calcola in base al peso del bambino: è importante seguire le indicazioni del vostro pediatra perché in commercio ci sono prodotti e preparazioni (gocce, sciroppo, compresse e supposte) con concentrazioni diverse.
- I farmaci a uso pediatrico contenenti esclusivamente paracetamolo attualmente in commercio in Italia sono Acetamol, Efferalgan, Levadol, Minofen os, Paracetamolo, Puernol, Sanipirina e Tachipirina.

L'IBUPROFENE

- L'ibuprofene è un farmaco ad azione antidolorifica, antinfiammatoria e anti-febbrile.
- Per il dosaggio seguite sempre le indicazioni del vostro pediatra.
- Attualmente in Italia è disponibile in commercio in varie formulazioni, di cui le seguenti in sospensione orale ad uso pediatrico: Antalfebal e Nureflex. (Altri farmaci in compresse contengono ibuprofene in concentrazioni più elevate, e quindi sono adatti solo per i bambini più grandi e per gli adolescenti: Algofen, Antalgil, Antalisin, Buscofen, Calmine, Cibalgina, Ibuprofene Pliva, Moment, Nurofen).

QUANDO PREOCCUPARSI

- Portate il vostro bambino al Pronto soccorso se ha uno qualsiasi dei seguenti sintomi:
 - difficoltà respiratoria non dovuta al naso chiuso
 - labbra di colore blu
 - impossibilità a deglutire

Allegato 3. Modulo per la dichiarazione del conflitto d'interessi

Agenzia sanitaria regionale Emilia-Romagna

Titolo dell'incontro/evento formativo/lavoro (da ora in avanti **evento**) che l'esperto/consulente (da ora in avanti **esperto**) è chiamato a svolgere e a cui si riferisce la dichiarazione (specificare la tematica dell'evento e la data/luogo):

L'obiettivo dell'**Agenzia sanitaria regionale dell'Emilia-Romagna** è la salvaguardia della salute pubblica e dell'individuo. È importante porre in essere tutte le misure necessarie ad assicurare che le decisioni in merito all'efficacia e alla necessità di adottare interventi diagnostico-terapeutici si basi sulle migliori prove di efficacia possibile e su considerazione di opportunità/fattibilità che siano il più possibile indipendenti da pressioni dirette/indirette. Per questo è necessario evitare o rendere esplicite le situazioni in cui interessi di natura economica o altra possano influire sull'esito del lavoro.

Si richiede pertanto ad ogni esperto di dichiarare qualunque condizione che possa rappresentare un **reale** o **apparente conflitto di interessi**, rispetto al suo coinvolgimento nell'evento a cui è chiamato a partecipare, fra (1) entità commerciale (compagnie, produttori, ditte) e l'esperto stesso in prima persona, e (2) entità commerciale (compagnie, produttori, ditte) e l'unità amministrativa per cui l'esperto lavora (ospedale, ambulatorio, clinica, università, ecc.).

La presenza di un conflitto di interesse non è di per sé pregiudiziale alla partecipazione all'evento purché sia chiaramente esplicitata e valutabile quindi dagli altri partecipanti al lavoro e/o dai fruitori ultimi dello stesso.

In cosa consiste il conflitto d'interesse?

Il conflitto d'interesse si verifica quando l'esperto o l'unità amministrativa in cui egli lavora ha una collaborazione di lavoro, un interesse economico o di altra natura che potrebbe influenzare la sua posizione rispetto all'argomento considerato nell'evento.

Il conflitto d'interesse apparente si verifica quando il conflitto pur non influenzando la posizione dell'esperto potrebbe però dare luogo alla messa in dubbio dell'obiettività dell'esperto da parte di terzi.

TIPO D'INTERESSE DA DICHIARARE:

1. un interesse di proprietà (brevetto) rispetto ad un farmaco o ad una tecnologia soggetto d'interesse dell'evento;
2. un interesse economico (condivisione di titoli/azioni) in un entità commerciale soggetto d'interesse dell'evento;
3. una relazione di lavoro, consulenza, come dirigente o in altra posizione assunta negli ultimi 4 anni, sia remunerata che non, in qualunque entità commerciale soggetta d'interesse dell'evento;
4. espletamento negli ultimi 4 anni di qualunque tipo di lavoro o di ricerca commissionata e pagata da un'entità commerciale soggetta d'interesse dell'evento;
5. pagamento o supporto negli ultimi 4 anni da un'entità commerciale soggetta d'interesse dell'evento anche se questo non porta alcun beneficio diretto all'esperto ma soltanto all'unità amministrativa a cui appartiene come nel caso di una borsa di studio, un finanziamento per una ricerca, l'acquisto di materiale o altre forme di pagamento.

Come completare la dichiarazione (per favore completi questa dichiarazione)

Dichiarare ogni conflitto sia che riguardi lei in prima persona che la sua unità amministrativa. Riporti il tipo di interesse (*vedere riquadro*) ed il nome dell'entità commerciale (ditta/compagnia), non è richiesto di esplicitare la quantità ricevuta ma ciascuno può farlo se lo ritiene importante. **Rispetto ai punti 1 e 2 riportati sopra devono essere dichiarati solo se in essere al momento dell'espletamento della consulenza per la Regione. Rispetto ai punti 3, 4 e 5 devono essere dichiarati se occorsi negli ultimi 4 anni; in questo caso specificare l'anno in cui la situazione si è verificata.**

Valutazione della dichiarazione

Le informazioni fornite verranno utilizzate per decidere se costituiscono un conflitto d'interesse reale o apparente. In presenza di conflitto di interesse (reale o apparente), l'esperto riceverà la richiesta di partecipare all'intero lavoro dietro il consenso a rendere esplicito al pubblico il conflitto d'interessi.

Dichiarazione

Esistono le condizioni per cui Lei possa avere un conflitto d'interessi reale o apparente rispetto all'oggetto dell'evento considerato?

sì no

Se sì, per favore compili la scheda seguente.

Tipo d'interesse	Nome dell'entità commerciale	Interesse in atto? Se cessato, scrivere quando	Dettagli
1. Interesse di proprietà (brevetto) sì <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>			
2. Interesse economico (condivisione di titoli/azioni) sì <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>			
3. Relazione di lavoro/consulenza (ultimi 4 anni) sì <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>			
4. Lavoro o ricerca commissionata (ultimi 4 anni) sì <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>			
5. Pagamento o supporto (ultimi 4 anni) sì <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>			

C'è altro che potrebbe alterare la sua partecipazione obiettiva all'evento in corso?

Dichiaro che quanto scritto è corretto e mi impegno ad informare prontamente di ogni nuova condizione che dovesse mutare nel corso dell'espletamento dell'evento.

Firma

Data

Nome

Istituzione

L'Agenzia sanitaria regionale dell'Emilia Romagna attribuisce particolare rilievo al tema del conflitto di interessi nell'ambito delle attività svolte dalla stessa. La ringraziamo per l'attenzione e la collaborazione.

Allegato 4. Strategia di ricerca della letteratura

Limiti temporali 2000-2006

Revisioni sistematiche

1. Pharyngitis [*MeSH*]
 2. Pharyngitis [*Title/Abstract*]
 3. sore throat [*Title/Abstract*]
 4. radt [*Title/Abstract*]
 5. rapid streptococcal rapid antigen [*Title/Abstract*]
 6. throat culture [*Title/Abstract*]
 7. **1-6 OR**
 8. cochrane database syst rev [*TA*]
 9. search [*Title/Abstract*]
 10. meta analysis [*Publication Type*]
 11. meta analysis [*Title/Abstract*]
 12. medline [*Title/Abstract*]
 13. PubMed [*Title/Abstract*]
 14. Systematic [*Title/Abstract*]
 15. **8-14 OR**
 16. review [*Text Word*]
 17. meta analysis [*publication type*]
 18. **16-17 OR**
 19. **15 AND 18**
 20. **7 AND 19**
- 

Lineeguida

21. Practice Guideline [*ptyp*]
22. **7 AND 21**

Randomized controlled trials

23. Randomized Controlled Trials [*ptyp*]
24. **7 AND 23**

Allegato 5. Tabelle di evidenze

Prevenzione						
Studio	Popolazione/ <i>setting</i>	Obiettivi	Gruppi di comparazione	Variabile di esito	Risultato	Commenti
Karevold <i>et al.</i> , 2006 studio trasversale osservazionale	3.406 bambini di 10 anni (inclusi nella Oslo Birth Cohort) Norvegia	Valutare prevalenza e comorbidità fra OMA, faringotonsillite e infezioni respiratorie delle basse vie. Individuare i fattori di rischio associati alle infezioni sopra citate Questionario postale	prevalenza faringotonsillite (≥1 episodio negli ultimi 12 mesi)/totale bambini co-presenza di faringotonsillite + OMA/totale faringotonsillite co-presenza di faringotonsillite + infezioni respiratorie basse/totale faringotonsillite co-presenza di faringotonsillite + OMA + infezioni respiratorie basse/totale faringotonsillite fattori di rischio per faringotonsillite: costituzione atopica umidità in casa		22% 27% 15% 7% OR 1.4 (1.1, 1.7) OR 1.4 (1.1, 1.6)	
Larson <i>et al.</i> , 2004 RCT	238 famiglie di origine ispanica con almeno un bambino in età prescolare per un totale di 1.178 componenti USA	Valutare l'efficacia di prodotti antibatterici per la pulizia della casa ed il lavaggio delle mani nella prevenzione delle infezioni respiratorie	Famiglie che utilizzano prodotti antibatterici <i>vs</i> famiglie che utilizzano prodotti non antibatterici	Prevalenza di episodi di mal di gola Rischio di mal di gola (intervento <i>vs</i> controllo)	10.2% famiglie/ mese OR 0.95 (0.71, 1.26)	Studio in doppio cieco

Prevenzione (continua)						
Studio	Popolazione/ setting	Obiettivi	Gruppi di comparazione	Variabile di esito	Risultato	Commenti
Falck <i>et al.</i> , 1998 RCT	6 centri di salute. 114 pazienti (età media 21 anni) con faringotonsilliti frequenti e 289 familiari Svezia	Valutare l'efficacia del cambio degli spazzolini da denti, cambio delle lenzuola e lavaggio dei giochi nella prevenzione degli episodi di faringotonsillite ricorrente	3 centri di salute gruppo intervento (istruzioni scritte sulle misure igieniche da adottare) e 3 centri di salute gruppo di controllo (nessun intervento educativo)	Ricorrenza (clinica o batteriologica)	RR 1.03 (0.87, 1.22)	Studio interrotto prima del tempo per l'elevato tasso di ricorrenze registrato (fra il 15-20% a 5 giorni e circa il 35% a 35 giorni).
Peters <i>et al.</i> , 1996 CCT	3.521 bambini delle scuole elementari Hong Kong	Valutare l'effetto dell' inquinamento ambientale da SO ₂ e del fumo di sigaretta sui sintomi respiratori. Nel 1990 il governo emana una legge per ridurre il contenuto di zolfo nei combustibili	Bambini delle scuole elementari di due distretti con elevato inquinamento dell'aria ambientale (distretti I) comparati con quelli di due distretti non inquinati (distretti II)	Fattori di rischio per mal di gola vivere nei distr. I pre-1990 vivere nei distr. I post-1990 1 fumatore in casa 2-4 fumatori in casa	OR 1.22 (1.04, 1.43) OR 0.92 (0.73, 1.15) OR 1.20 (1.04, 1.40) OR 1.67 (1.36, 2.06)	L'effetto dell'esposizione al fumo di sigaretta è di tipo dose risposta e non si modifica dopo le misure per ridurre l'inquinamento ambientale.

Prevenzione (continua)						
Studio	Popolazione/ setting	Obiettivi	Gruppi di comparazione	Variabile di esito	Risultato	Commenti
Roos <i>et al.</i> , 1996 RCT	130 pazienti di età compresa fra 3 e 59 anni con almeno due episodi di faringotonsillite da SBA negli ultimi mesi Svezia	Valutare l'efficacia in vivo di un pool di 4 streptococchi di tipo alfa , con capacità inibitorie verso lo streptococco di gruppo beta	Trattamento: 3 <i>puff</i> di <i>spray</i> con sospensione di alfa streptococchi/2 volte al giorno per 10 giorni entro 2 ore dopo l'ultima dose di antibiotico (51 pazienti) <i>vs spray</i> placebo (61 pazienti) <i>Follow up</i> di due mesi	Ricorrenza clinica Fallimento terapeutico (ricorrenza: nuovo episodio di faringotonsillite da <i>S. pyogenes</i> confermato dal RAD o coltura; fallimento: clinica positiva + RAD o coltura entro 5 giorni dall'inizio del trattamento con lo <i>spray</i>)	Tratt. Placebo p 6% 28% 0.004 22% 38% 0.064	Nessuna descrizione della popolazione sotto studio per cui non si sa quanti di questi 130 pazienti erano in età pediatrica.
Nakatani, 1998 Serie di casi	82 pazienti 5-67 anni (mediana 30 anni) con faringotonsilliti, definite esclusivamente su base clinica, ricorrenti (almeno tre episodi in un anno) Giappone	Valutare l'effetto di un vaccino batterico parenterale (Broncasma Berna) contenente diversi tipi di batteri inattivati nel prevenire gli episodi di faringotonsilliti	Vaccino parenterale (una somministrazione ogni 4-14 giorni) per un totale di 3-20 dosi. <i>Follow up</i> variabile fra 1-11 anni	Ricorrenza degli episodi clinici di faringotonsillite	7/82 (9%)	Il reclutamento di 82 pazienti è durato 16 anni. Nessuna definizione dei casi, dei fallimenti terapeutici, schema trattamento variabile, campione piccolo, studio non controllato.

Prevenzione (<i>continua</i>)						
Studio	Popolazione/ <i>setting</i>	Obiettivi	Gruppi di comparazione	Variabile di esito	Risultato	Commenti
Schaad <i>et al.</i> , 2002 RCT	232 pazienti 3-8 anni con infezioni respiratorie ricorrenti (≥ 3 episodi in 12 mesi) delle alte vie (rinite, tosse, faringite, voce roca, febbre) giunti in ospedale. Svizzera, Germania	Valutare l'effetto dell'OM 85, <i>immunostimolante, estratto liofilizzato di 8 batteri</i> sulla frequenza degli episodi di infezioni respiratorie delle alte vie (IRA)	120 pazienti trattati con OM 85 (1 capsula al giorno per un mese e poi per 10 giorni al mese per tre mesi), 100 pazienti placebo	Episodi di IRA (media cumulativa) Numero di episodi a 6 mesi	-0.4 episodi in 6 mesi nessuna differenza	La differenza rilevata non ha significato clinico. Estremamente eterogenee le patologie considerate. Conclusioni poco informative.
Del Rio Navarro <i>et al.</i> , 2006 RS	3.819 partecipanti di età 6 mesi - 18 anni (58 studi di cui solo 34 metanalizzati, gli altri non fornivano la media e deviazione standard del numero di episodi)	Valutare l'efficacia degli <i>immunostimolanti</i> (batterici, chimici, estratti timici, interferone, echinacea e aglio) nella prevenzione delle IRA	Immunostimolanti vs placebo	Infezioni respiratorie acute: differenza delle medie (95%CI) differenza dei tassi (95%CI)	-1.3% (-1.6, -1) -39.7% (-47.3, -32.1)	Risultati da valutare con cautela: solo 5 studi di qualità A, il resto di bassa qualità. Inoltre eterogeneità fra gli studi e <i>publication bias</i> rilevate dagli autori.

Diagnosi					
Studio	Popolazione/setting	Obiettivi	Segni clinici	Risultato	Commenti
Lin <i>et al.</i> , 2003 studio trasversale	442 bambini (1-15 anni) con eritema del faringe, ambulatorio ospedaliero Taiwan	Calcolare la predittività (VPP) dei sintomi/segni clinici per la faringite da streptococco (<i>gold standard</i> esame colturale)	Mal di gola Edema tonsillare Adenopatia cervicale anteriore <i>Rash</i> scarlattiniforme	VPP 39% VPP 40% VPP 38% VPP 49%	Nonostante la forte associazione di alcuni sintomi/segni, nessuno di essi mostra un VPP superiore al 50%
Ebell <i>et al.</i> , 2000 RS di studi di validazione	9 studi di validazione (prospettici con oltre 300 pazienti ognuno), 5.453 pazienti (adulti e bambini) in totale con mal di gola. Studi condotti fra il 1961 e il 1998 USA, Canada, UK, Norvegia, Danimarca	Calcolare la predittività (RV) dei sintomi/segni clinici per la faringite da streptococco (<i>gold standard</i> esame colturale)	Essudato tonsillare Essudato faringeo Contatto (2 settimane precedenti) con SBA Assenza di linfonodi anteriori	RV+ 3.4 (1.8, 6.0) RV+ 2.1 (1.4, 3.1) RV+ 1.9 (1.3, 2.8) RV- 0.6 (0.5, 0.7)	Nessun segno ha un RV neanche moderata (RV+ di moderato significato se fra 5-10; RV- di moderato significato se fra 0.1-0.2).
Attia <i>et al.</i> , 2001 studio di validazione	587 pazienti di età 1-18 anni arrivati in PS e ambulatorio con mal di gola USA	Calcolare la predittività (RV) di uno score clinico per l'identificazione dell'infezione da streptococco (<i>gold standard</i> esame colturale)	<i>Score</i> 0 <i>Score</i> 1-3 <i>Score</i> ≥4	RV- 0.2 (0.1, 0.8) RV+ 0.9 (0.8, 1.0) RV+ 5.9 (3.9, 11.5)	Esclusi i bambini che nei 5 giorni precedenti avevano assunto antibiotici. <i>Score</i> basato su ipertrofia tonsillare, linfoadenopatia cervicale, <i>rash</i> scarlattiniforme, assenza di corizza.

Diagnosi (<i>continua</i>)					
Studio	Popolazione/ Setting	Obiettivi	Variabile testata	Risultato	Commenti
Mclsaac <i>et al.</i> , 2000 studio di validazione	167 bambini con mal di gola, ambulatorio Canada	Calcolare la predittività (RV) di uno score clinico per l'identificazione dell'infezione da streptococco (<i>gold standard</i> esame colturale)	<i>Score</i> 0 <i>Score</i> 4-5	RV+ 0.05 RV+ 4.9	Lo studio comprendeva anche adulti, analisi separata
Mclsaac <i>et al.</i> , 2004 studio di validazione	454 bambini (3-17 anni) con mal di gola, ambulatorio Canada	Calcolare la predittività (VPP) di uno score clinico per l'identificazione dell'infezione da streptococco (<i>gold standard</i> esame colturale)	<i>Score</i> 2 <i>Score</i> 3 <i>Score</i> 4-5	VPP 20.5 (12.6-30.4) VPP 27.5 (22.4-33.2) VPP 67.8 (57.1-77.2)	Lo studio comprendeva anche adulti, analisi separata
Gerber, Shulman, 2004 revisione narrativa studi di validazione	29 studi di validazione di RAD (metodo OIA; EIA e molecolare)	Valutare l'accuratezza dei RAD per individuare le infezioni da streptococco (<i>gold standard</i> esame colturale)	Sensibilità (<i>range</i>) Specificità (<i>range</i>)	52.6% - 98.9% 62% - 100%	La sensibilità dipende dal <i>gold standard</i> di comparazione (usati 9 diverse tecniche in questi studi). Rispetto all'esame colturale tradizionale (non arricchita su brodo di Todd- Hewitt) il RAD è più sensibile.
MHRA, 2005 RS studi di validazione	27 studi pubblicati dal 1985 al 2003 su 16 RAD diversi.	Valutare l'accuratezza dei RAD per individuare le infezioni da streptococco (<i>gold standard</i> esame colturale)	Sensibilità (<i>range</i>) Specificità (<i>range</i>)	48% - 98.9% 62% - 100%	

Trattamento						
Studio	Popolazione/ <i>setting</i>	Obiettivi	Gruppi di comparazione	Variabile di esito	Risultato	Commenti
Spurling <i>et al.</i> , 2004 RS di RCT	7 studi inclusi	Valutare l' effetto della somministrazione ritardata degli antibiotici in caso di sintomi di infezioni acute delle alte vie respiratorie	Trattamento antibiotico ritardato vs trattamento antibiotico immediato	Diversi esiti a seconda dello studio considerato (febbre, dolore, malessere generale, vomito, diarrea)	Per la maggior parte degli esiti non è stata osservata differenza fra i gruppi di confronto	Metanalisi non effettuata a causa di dati mancanti ed eterogeneità degli studi inclusi
Del Mar <i>et al.</i> , 2006 RS di RCT	12.835 casi di mal di gola prevalentemente in pazienti adulti (27 studi inclusi), ambulatorio	Valutare l' efficacia del trattamento antibiotico nel mal di gola	Trattamento antibiotico vs non trattamento o placebo	Sintomi a 3 giorni Sintomi a 7 giorni Malattia reumatica (a 2 mesi) Glomerulonefrite (a 1 mese) OMA (a 14 giorni) Sinusite acuta (a 14 giorni) Ascesso peritonsillare (a 2 mesi)	NNT 6 (4.9, 7) NNT 21 (13.2, 47.9) OR 0.27 (0.18, 0.41) OR NS OR 0.23 (0.12, 0.44) OR NS OR 0.16 (0.07, 0.35)	L'uso degli antibiotici ha un modesto beneficio nel contesto dei paesi occidentali. Gli studi che dimostrano efficacia nella prevenzione della malattia reumatica risalgono agli anni '50.
Robertson <i>et al.</i> , 2005 RS di RCT	7.665 casi di mal di gola prevalentemente in pazienti adulti (10 studi inclusi), ambulatorio	Valutare l' efficacia del trattamento antibiotico nel mal di gola nella prevenzione della malattia reumatica	Trattamento antibiotico vs non trattamento o placebo	Malattia reumatica	RR 0.32 (0.21, 0.48) RAR 1.7% NNT 53	Tutti gli studi sono stati condotti nel periodo 1950-1961 ed in 8 casi su dieci includevano esclusivamente reclute militari USA.

Trattamento (continua)						
Studio	Popolazione/ setting	Obiettivi	Gruppi di comparazione	Variabile di esito	Risultato	Commenti
Del Mar, 2002 commento	Lo <i>score</i> di Attia migliora la capacità di individuare una faringotonsillite da streptococco con una predittività quasi pari a quella di un RAD. Ma è così necessario essere in grado di identificare il piogene? <i>In alcune zone, dove la malattia reumatica è rara, il rischio causato dall'utilizzo dell'antibiotico può essere maggiore di quello di avere la malattia reumatica.</i> Solo in <i>setting</i> in cui la malattia reumatica è comune (paesi poveri) o in pazienti in cui il miglioramento dei sintomi è un problema prioritario, si dovrebbe cercare di identificare la faringotonsillite da streptococco.					
Sharland <i>et al.</i> , 2005 studio trasversale	Studio sull'intera popolazione pediatrica nazionale Inghilterra	<i>Confrontare i dati di prescrizione di antibiotici e quelli dei ricoveri per ascesso peritonsillare, mastoidite, febbre reumatica dal 1999 al 2003</i>	Comparazione di flussi correnti (dati di prescrizione e dati di ricovero per patologie selezionate)	Riduzione % della prescrizione di antibiotici Ricoveri (ogni 100.000 bambini) per febbre reumatica per ascesso peritonsillare per mastoidite e mastoidectomia Visite ambulatoriali per mastoidite e mastoidectomia (ogni 100.000 bambini)	-47% RAR 0 RAR -0.4 RAR + 1.3 RAR -1.8	L'aumento dei ricoveri per mastoidite accompagnato dalla riduzione delle visite ambulatoriali per questa causa potrebbe indicare non un aumento dei casi ma una maggiore tendenza a riferire in ospedale i casi ambulatoriali.
Little, 2005 commento	In caso di mal di gola, così come per altre infezioni delle alte vie, <i>si può attendere anche fino a 5 giorni prima di decidere in merito ad una prescrizione antibiotica.</i> Questo ha il vantaggio di ridurre le prescrizioni in caso di malattie autolimitanti, e di evitare quindi sia prescrizioni inutili che ridurre il rischio di effetti collaterali da antibiotici. In base alle prove di efficacia disponibili il ritardo nella prescrizione di antibiotici per infezioni delle alte vie, se il paziente riceve tutte le informazioni chiare e specifiche su quando usare l'antibiotico e quando tornare per farsi rivalutare, è probabilmente sicuro quanto o più di altre strategie ed è accettabile. Questo editoriale non si riferisce esclusivamente alle infezioni respiratorie dei bambini.					

Trattamento (<i>continua</i>)						
Studio	Popolazione/ <i>setting</i>	Obiettivi	Gruppi di comparazione	Variabile di esito	Risultato	Commenti
Howie, Foggo, 1985	Non disponibile					
Casey, Pichichero, 2004 SR	35 RCT (10 con <i>score</i> di Jadad >2) 7.125 ragazzi di età <18 anni con faringotonsillite streptococcica 26 RCT condotti in USA, 24 in ambulatori privati USA	Confrontare l'efficacia del trattamento orale con cefalosporine rispetto a quello con penicillina V per 10 giorni, in corso di faringotonsillite streptococcica (clinica + esame colturale)	Trattamento con cefalosporine orali vs trattamento con penicillina V per 10 giorni	Tutti i <i>trial</i> guarigione clinica (30 studi) cura batteriologica (35 studi) Trial <i>score</i> >2 guarigione clinica (10 studi) cura batteriologica (11 studi) Trial in doppio cieco guarigione clinica (6 studi) cura batteriologica (6 studi)	Cefalo vs penicillina OR 2.33 (1.84, 2.97) OR 3.02 (2.49, 3.67) OR 1.82 (1.03, 3.21) OR 2.50 (1.85, 3.36) OR 1.33 (0.62, 2.83) OR 2.31 (1.39, 3.85)	La maggiore efficacia delle cefalosporine rispetto alla penicillina V nella cura della faringotonsillite streptococcica è negata in studi di buona qualità in doppio cieco.
Gopichand <i>et</i> <i>al.</i> , 1998 RCT	113 bambini (3-18 anni) con faringotonsillite streptococcica (clinica + esame colturale), ambulatorio USA	Valutare l' efficacia della amoxicillina rispetto alla penicillina V	Amoxicillina 40 mg/Kg/die vs penicillina V 125 o 250 mg per 3 somministrazioni/di. Trattamento protratto per 10 giorni	Eradicazione batteriologica Fallimento (esame colturale + clinica)	BR 1.45 (1.10, 1.91) BR 1.15 (0.97, 1.35)	Eradicazione del piogene misurata tramite esame colturale a fine terapia. Risultati espressi in termini di beneficio relativo (BR).

Trattamento (<i>continua</i>)						
Studio	Popolazione/ <i>setting</i>	Obiettivi	Gruppi di comparazione	Variabile di esito	Risultato	Commenti
Feder <i>et al.</i> , 1999 RCT	152 bambini (4-18 anni) con faringotonsillite streptococcica (clinica + esame colturale), ambulatorio USA	Valutare l' efficacia della amoxicillina rispetto alla penicillina V	Amoxicillina (750 mg) in 1 somministrazioni/di <i>vs</i> penicillina V (750 mg) in 3 somministrazioni/di. Trattamento protratto per 10 giorni	Miglioramento clinico (a 18-24 h) Eradicazione batt. (a 18-24 h) Fallimento batt. (a 4-6 gg) Fallimento batt. (a 14-21 gg)	NS NS NS NS	
Cohen <i>et al.</i> , 1996 RCT	321 bambini con infezione da streptococco (clinica + es. laboratoristico) Francia	Valutare l' efficacia della amoxicillina rispetto alla penicillina V	Amoxicillina 50 mg/Kg/ <i>die</i> in 2 somministrazioni per 6 gg <i>vs</i> penicillina V 45 mg/Kg/ <i>die</i> in 3 somministrazioni per 10 gg	Eradicazione batteriologica Ricadute Ricorrenze Effetti collaterali Adesione alla terapia	NS NS NS NS IAB 20%	

Trattamento (continua)						
Studio	Popolazione/ setting	Obiettivi	Gruppi di comparazione	Variabile di esito	Risultato	Commenti
Zwart <i>et al.</i> , 2003 RCT	156 bambini con mal di gola e criteri di Centor (almeno 2) età 4- 15 anni Olanda	Valutare l' efficacia della penicillina orale con schemi terapeutici di diversa durata	Penicillina V x 7 gg vs penicillina V x 3 gg + placebo x 4 gg vs placebo x 7 gg (posologia 250 mg x 3 al di se età <10 anni; 500 mg x 3 al di se età >10 anni)	Durata mal di gola (giorni) Assenza da scuola (giorni) IRA e faringodinia (a 6 mm) Eradicazione piogene Complicanze (n. episodi)	7 gg 3 gg 0 gg 3.8 4.6 3.8 2.4 2.3 2.8 82% 80% 75% 68% 35% 28% 1 2 8	Complicanze: 9 ascessi peritonsillari, 1 scarlattina 1 impetigine. Trattamento non efficace sulla risoluzione dei sintomi, efficace sull'eradicazione del piogene e sulla prevenzione delle complicanze suppurative.
Aguilar <i>et al.</i> , 2000 RCT	517 bambini di età 2-12 anni con clinica e esame colturale + per faringotonsillite streptococcica Multicentrico: Brasile, Colombia, Ecuador, Libano, Messico, Pakistan, Perù, Regno Unito, Venezuela	Valutare l' efficacia dell' amoxicillina somministrata 2 volte al giorno rispetto a quella somministrata 3 volte al giorno nella terapia della faringotonsillite da piogene	Amoxicillina bd 45 mg/Kg/die in 2 somministrazioni (262 bambini) vs amoxicillina tds 40 mg/Kg/die in 3 somministrazioni (255 bambini) Tratt. protratto per 7 giorni. <i>Follow up</i> a 3, 11, 35 gg dall'inizio della terapia	Guarigione clinica Ricorrenza Guarigione batteriologica	Amoxi bd Amoxi tds 94.6% 96% 1% 3% 95% 96.2%	Nessuna differenza è significativa, né statisticamente né clinicamente

Trattamento (<i>continua</i>)						
Studio	Popolazione/ <i>setting</i>	Obiettivi	Gruppi di comparazione	Variabile di esito	Risultato	Commenti
Shvartzman <i>et al.</i> , 1993 RCT	157 pazienti (prevalentemente bambini) con faringotonsillite streptococcica, ambulatorio Israele	Valutare l' efficacia della penicillina V rispetto alla amoxicillina	Penicillina V (750-1000 mg) in 3-4 somministraz/die vs amoxicillina (750 mg o, per i bambini, 50 mg/Kg/ <i>die</i>) in 1 somministr/die . Trattamento protratto per 10 giorni	Risposta clinica Giorni (di lavoro o scuola) perduti Positività colturale (a 2 gg) Positività colturale (a 14 gg)	NS NS NS Differenza dei tassi 6.1% (p = 0.04)	
Clegg <i>et al.</i> , 2006 RCT (di non inferiorità)	652 pazienti (3-18 anni) con faringotonsillite streptococcica, ambulatorio USA	Valutare la non inferiorità della amoxicillina in 1 somministrazione/die rispetto alla amoxicillina in 2 somministrazioni/die	Amoxicillina (750-1000 mg) in 1 somministrazioni/die vs amoxicillina (750-1.000 mg) in 2 somministrazioni/die Trattamento protratto per 10 giorni	Fallimento batt. (a 14-21 gg) Fallimento batt. (a 28-35 gg) Effetti collaterali	Differenza dei tassi NS -4.5% (-7.7, -1) NS	Amoxicillina in unica somministrazione non risulta inferiore ad amoxicillina in 2 somministrazioni

Trattamento (<i>continua</i>)						
Studio	Popolazione/ <i>setting</i>	Obiettivi	Gruppi di comparazione	Variabile di esito	Risultato	Commenti
Craig, Andes, 1996 revisione di studi di farmaco- cinetica/ farmaco- dinamica	5 studi di farmaco-dinamica e 11 di farmaco- cinetica condotti su bambini con otite media	Integrare le informazioni derivanti dalla farmaco- cinetica e dalla farmaco- dinamica per <i>produrre modelli che predicano la capacità di eradicazione batterica dei farmaci</i>		L'attività battericida degli antibiotici beta lattamici è di tipo tempo dipendente. È sufficiente che il farmaco beta lattamico mantenga una concentrazione superiore alla MIC per un germe per il 40-50% dell'intervallo fra due somministrazioni per raggiungere una eradicazione batterica dell'80-85%. La massima capacità di eradicazione si ha quando il farmaco permane sopra MIC per il 60-70% dell'intervallo fra due dosi. Ulteriori incrementi non modificano la capacità battericida.		
Canafax 1998 studio di farmaco- cinetica	34 bambini di età compresa fra 3 mesi e 5 anni con OMA USA	Valutare la <i>farmaco- cinetica dell'amoxicillina</i>	Bambini con OMA trattati con amoxicillina 40 mg/Kg/ <i>die</i> in 3 somministrazioni sottoposti a timpanocentesi e a dosaggi plasmatici del farmaco	La curva plasmatica dell'amoxicillina assunta per os cresce rapidamente, raggiunge il picco dopo 1 - 1.5 ore e poi cala lentamente		

Trattamento (continua)						
Studio	Popolazione/ setting	Obiettivi	Gruppi di comparazione	Variabile di esito	Risultato	Commenti
Fonseca <i>et al.</i> , 2003 RCT	66 bambini di età compresa fra 3 - 59 mesi con polmonite Brasile	Descrivere la farmacocinetica dell'amoxicillina in due somministrazioni giornaliere rispetto a quella in tre somministrazioni giornaliere nei bambini con polmonite	Bambini con polmonite non grave, trattati con amoxicillina 50 mg/Kg/ <i>die</i> in due o tre somministrazioni giornaliere	Per germi con MIC di 1 µg/ml due somministrazioni giornaliere sono sufficienti per mantenere una concentrazione di farmaco sopra MIC per il 50% dell'intervallo fra le dosi. Per germi con MIC di 2 µg/ml due somministrazioni giornaliere non sono sempre sufficienti per mantenere una concentrazione di farmaco sopra MIC per il 50% dell'intervallo fra le dosi; in questi casi è necessario usare le tre somministrazioni.		
El-Daher <i>et al.</i> , 1991 RCT	229 bambini (4-14 anni) con faringotonsillite streptococcica (clinica + laboratorio) Giordania	Valutare l' efficacia nel prevenire le ricadute e le ricorrenze di un trattamento antibiotico non immediato in corso di faringotonsillite da streptococco	Penicillina V 50.000 UI/Kg/ <i>die</i> in 3 somministrazioni subito (111 bambini) <i>vs</i> stesso trattamento dopo 48 ore di placebo (118 bambini) Terapia protratta per 10 giorni	Fallimento terapeutico Ricorrenze precoci Ricorrenze tardive Faringodinia importante in 3 ^a giornata Risposta anticorpale	Txt imm ritard p 7% 2% 0.04 16% 5% 0.006 13% 3% 0.009 1% 52% <0.0001 significativamente minore nel trattamento immediato	Fallimento se esame colturale positivo a 3 settimane. Ricorrenza se esame colturale positivo dopo 3 settimane

Trattamento (<i>continua</i>)						
Studio	Popolazione/ <i>setting</i>	Obiettivi	Gruppi di comparazione	Variabile di esito	Risultato	Commenti
Pichichero <i>et al.</i> , 1987 RCT Solo abstract	114 bambini con faringotonsillite streptococcica (clinica + laboratorio) USA	Valutare l' efficacia nel prevenire le ricadute e le ricorrenze di un trattamento antibiotico non immediato in corso di faringotonsillite streptococcica	Penicillina V 50.000 UI/Kg/ <i>die</i> subito <i>vs</i> stesso trattamento dopo 48 ore di attesa Terapia protratta per 10 giorni	Ricadute precoci Ricadute tardive	<i>Txt immed vs ritard</i> OR 2 OR 8	Precoci: entro un mese dal trattamento, tardive dopo un mese dal trattamento
Gerber <i>et al.</i> , 1990 RCT	113 fra bambini e adulti (2-22 anni) con faringotonsillite streptococcica (clinica + coltura) USA	Valutare l' efficacia nel prevenire le ricadute e le ricorrenze di un trattamento antibiotico non immediato in corso di faringotonsillite streptococcica	Penicillina V 250 mg per 3 volte al giorno subito (50 pazienti) <i>vs</i> stesso trattamento dopo 48 ore di attesa (63 pazienti) Tampone di controllo a 4 giorni, 2 mesi e 4 mesi	Fallimento Ricorrenza	<i>Txt immed vs ritard</i> 12% 14% 24% 27%	Fallimento: piogene dello stesso sierotipo al <i>follow up</i> Ricorrenza: piogene di un nuovo sierotipo al <i>follow up</i>
Pichichero <i>et al.</i> , 1999 RCT	478 pazienti (2-21 anni) con faringotonsillite streptococcica, ambulatorio USA	Valutare i fattori associati al successo terapeutico del trattamento con penicillina orale in caso di faringotonsillite	Penicillina V (750mg) in 3 somministr/ <i>die</i> <i>vs</i> penicillina V (1.000 mg) in 2 somministr/ <i>die</i> Txt per 10 gg	Successo batteriologico a 14-21 gg in base a: schema adottato gg di malattia prima di inizio terapia età	NS OR 1.55 (1.2, 2.1) per giorno di incremento OR 1.14 (1.05-1.25) per anno di incremento	

Trattamento (continua)						
Studio	Popolazione/ setting	Obiettivi	Gruppi di comparazione	Variabile di esito	Risultato	Commenti
Thomas <i>et al.</i> , 2000 RS	17 RCT	Valutare l'efficacia di trattamenti alternativi o complementari alla terapia antibiotica nella cura e prevenzione della faringotonsillite streptococcica	Ibuprofene <i>vs</i> placebo: efficacia del 32-80% nella riduzione del dolore dopo 2-4 ore Morniflumato supposte <i>vs</i> placebo: non efficace nel ridurre il dolore a 3 giorni Migliore comunicazione medico paziente (10 minuti di consulenza + prognosi esplicitata): migliora i sintomi in 3 ^a giornata Vaccinazione antinfluenzale: riduce del 27% episodi futuri Vaccinazione antipneumococcica: riduce del 18% episodi futuri <i>Spray</i> con alfa streptococchi: riduce le ricorrenze			<i>Possibile publication bias</i> riportato dagli autori.

Trattamento, allergia alla penicillina						
Studio	Popolazione/ <i>setting</i>	Obiettivi	Gruppi di comparazione	Variabile di esito	Risultato	Commenti
Borch <i>et al.</i> , 2006 studio trasversale	3.642 pazienti ricoverati: 96 riferiscono storia di allergia alla penicillina Danimarca	Valutare la reale frequenza di allergia alla penicillina e i costi del trattamento dei pazienti etichettati come allergici	Definizione di allergico: sulla base delle cartelle cliniche, anamnesi <i>ad hoc</i> , <i>prick test</i> , <i>challenge</i> con penicillina endovena e penicillina orale, dosaggio IgE, <i>patch test</i>	Allergia riferita Allergia da anamnesi Costo trattamento negli allergici	96/3642 5% 48/3642 2.5% 2.3 volte maggiore	48 dei 96 presunti allergici hanno ricevuto penicillina nel presente o precedenti ricoveri senza avere alcuna reazione avversa. Frequente sopravalutazione del fenomeno. Solo 13 dei 96 pazienti accettano di sottoporsi ai test specifici: solo 1 risulta allergico.
Kerr, 1994 studio trasversale	271 pazienti ricoverati: 21 riferiscono storia di allergia alla penicillina Irlanda	Valutare la reale frequenza di allergia alla penicillina fra i pazienti ospedalizzati che riferiscono una storia di allergia	Definizione di allergico: autoriferita e controllata sulla base di un'anamnesi <i>ad hoc</i>	Allergia riferita Vera allergia (<i>rash</i> generalizzato con dispnea) Veri/riferiti allergici	21/271 8.4% 3/271 1.1% 3/21 14.3%	La definizione di vera allergia si basa sul rilievo anamnestico di reazioni da ipersensibilità di tipo 1. 2 dei 21 presunti allergici hanno ricevuto penicillina senza avere alcuna reazione avversa.

Trattamento, allergia alla penicillina (<i>continua</i>)						
Studio	Popolazione/ <i>setting</i>	Obiettivi	Gruppi di comparazione	Variabile di esito	Risultato	Commenti
AA.VV., 1991 coorte prospettica	1.790 pazienti di età 5-28 anni con storia di malattia reumatica in profilassi con penicillina benzatina IM. Multicentrico. Argentina, Cile, Cina, Corea, India, Jamaica, Kuwait, Nuova Zelanda, Taiwan, Thailandia, USA Venezuela	Valutare <i>l'incidenza di reazione allergiche alla penicillina</i> in pazienti in profilassi per pregressa malattia reumatica.	Definizione di reazione allergica - <i>immediata</i> : al max entro un'ora dalla somministrazione - <i>accelerata</i> : fra 1- 72 ore dalla somministrazione - <i>ritardata</i> : oltre le 72 ore dalla somministrazione	Reazione allergica reazione immediata reazione accelerata reazione ritardata	57/1790 4/57 37/57 16/57 3.2% 7% 65% 28%	Dei 4 pazienti con reazione anafilattica, tutti avevano oltre 12 anni ed erano già in profilassi con penicillina IM da un periodo compreso fra 2 mesi e 7 anni
Kraemer <i>et al.</i> , 1987 studio trasversale	1.497 bambini di età 0-19 anni Compilano un questionario USA	<i>Analizzare le caratteristiche dei bambini</i> per i quali viene <i>riferita allergia alla penicillina e i costi del trattamento</i> in questi pazienti	Bambini per i quali viene riferita allergia alla penicillina (95) e campione di bambini per i quali non viene riferita allergia (187)	Allergia riferita Sintomi da anafilassi Visite mediche/24 mesi Antibiotici prescritti/24 mesi Costo medio per gli antibiotici prescritti/ paziente/24 mesi	95/1497 4/1497 5.5 1.7 4.6 US\$ 63% 0.003% 3.3 0.8 1.7 US\$ <i>allergici vs non allerg</i>	31 cicli di penicillina sono stati somministrati ai 95 allergici e solo in un caso si è avuta una reazione avversa (<i>rash</i>)

Trattamento, resistenze						
Studio	Popolazione/ <i>setting</i>	Obiettivi	Gruppi di comparazione	Variabile di esito	Risultato	Commenti
Granizo <i>et al.</i> , 2000 RS studi ecologici	19 studi sulle resistenze del piogene all'eritromicina e consumi di macrolidi (dal 1986 al 1997) Spagna	Valutare la correlazione fra consumo di macrolidi e sviluppo di resistenza all'eritromicina	Consumo di macrolidi <i>long acting</i> (due o una somministrazione al giorno): aumenta dal 1988 (claritromicina) e poi ulteriormente dal 1993 (azitromicina) La prevalenza di eritromicina resistenza aumenta progressivamente: prima del 1993 inferiore al 6%; nel 1997 arriva al 29% L'aumento delle resistenze correla con l'uso di macrolidi <i>long acting</i> ($r = 0.86$ $p < 0.01$) e non con gli <i>short acting</i> (tre somministrazioni al giorno) ($r = -0.04$ $p = 0.9$)			
Malhotra- Kumar <i>et al.</i> , 2007 RCT	224 volontari sani Belgio	Valutare la correlazione fra consumo di claritromicina e azitromicina e lo sviluppo di resistenze nella flora streptococcica orale.	74 volontari trattati con azitromicina, 74 volontari trattati con claritromicina, 76 volontari trattati con placebo Tampone faringeo prima, dopo il trattamento e per i 6 mesi di <i>follow up</i>	Picco dell'aumento della resistenza Aumento assoluto rischio di resistenza (al momento del picco) L'uso della claritromicina correla con la selezione del gene erm(B) che conferisce elevata resistenza ai macrolidi	Claritro 8° giorno 52% (45, 58) Azitro 4° giorno 60% (54, 67)	A 6 mesi valutazione disponibile solo per 99 volontari (perdite al <i>follow up</i> elevate) Buono il <i>follow up</i> fino a 42 giorni

Trattamento, resistenze (<i>continua</i>)						
Studio	Popolazione/ <i>setting</i>	Obiettivi	Gruppi di comparazione	Variabile di esito	Risultato	Commenti
Gagliotti <i>et al.</i> , 2006b studio coorte retrospettiva	1.225 bambini 0-14 anni sottoposti a tampone faringeo per <i>S.</i> <i>pyogenes</i> Italia	Studiare la correlazione fra prescrizione di macrolidi e successivo isolamento di piogene resistente all'eritromicina	Bambini con tampone positivo per <i>S. pyogenes</i> esposti e non esposti a macrolidi nei 12 mesi precedenti al tampone	<i>S. pyogenes</i> eritromicina resistente (OR aggiustate)	Uso di azitromicina nei 3 mesi precedenti OR 5.0 (2.9, 8.6) Uso di altri macrolidi nei 3 mesi precedenti OR 2.2 (1.5, 3.3)	Il livello di resistenze ritorna al livello di base se il macrolide è prescritto più di 3 mesi prima dell'isolamento da tampone
Vanderkooi <i>et al.</i> , 2005 caso controllo	3.339 pazienti (23% pediatrici) con malattia invasiva da pneumococco Canada	Identificare i fattori di rischio per avere una infezione da germi resistenti alle penicillina, macrolidi, fluorochinoloni	Pazienti con infezione invasiva da pneumococco resistenti comparati con pazienti con infezioni invasive da pneumococco sensibile	Pneumococco R alle penicilline Pneumococco R ai macrolidi Pneumococco R alle penicilline Pneumococco R ai macrolidi Pneumococco R alle penicilline Pneumococco R ai macrolidi Pneumococco R ai macrolidi Pneumoc R ai fluorochinoloni	Precedente uso penicilline OR 2.47 p = 0.006 OR 1.77 p = 0.03 Precedente uso TMP SMX OR 5.97 p < 0.001 OR 2.07 p = 0.04 Precedente uso azitromicina OR 4.7 p < 0.001 OR 9.93 p < 0.001 Preced uso claritromicina OR 3.93 p < 0.001 Precedente uso fluorochinol. OR 12.1 p < 0.001	Questo tipo di studio rileva una probabilità condizionale di avere resistenze, quindi potrebbe sovrastimare l'associazione fra uso di antibiotici e resistenze nella popolazione generale.

Portatore cronico						
Studio	Popolazione/ <i>setting</i>	Obiettivi	Descrizione studio	Variabile di esito	Risultato	Commenti
Martin <i>et al.</i> , 2004 coorte	125 bambini delle scuole elementari USA	Descrivere le caratteristiche cliniche ed epidemiologiche delle infezioni da piogene nei bambini in età scolare	Sorveglianza: bambini sottoposti routinariamente a due tamponi al mese da ottobre a maggio per la ricerca culturale del piogene durante 4 anni Tamponi <i>ad hoc</i> ogni volta che si verificava una patologia respiratoria	Colture positive Trattamenti antibiotici Episodi isolati Episodi ricorrenti Portatori di piogene Nessuna infezione	878/5658 (15.5%) 209 18-21% 6-14% 27-32% 38-46%	Il portatore può diventare nel tempo portatore di un sierotipo diversa
Shet, Kaplan, 2004 revisione narrativa	Popolazione di bambini in età scolare India	Descrivere il peso dell'infezione streptococcica in India	Analisi dei dati di popolazione, <i>survey</i> . Formulazione di stime. Revisione delle indicazioni terapeutiche secondo le linee guida dell'OMS	Episodi di faringodinia Faringodinia da piogene Prevalenza di cardite reumatica Incidenza di malattia reumatica Prevalenza del portatore cronico	7 episodi / bambino / anno 13.5% 1-5.4/1000 bamb. età scolare 0.2-0.75/1000 bambini età scolare 3.7-20%	
Tanz, Shulman, 2007 revisione narrativa	Il portatore cronico non sviluppa praticamente mai le complicanze non suppurative dell'infezione da piogene, ha una scarsa capacità di trasmettere l'infezione. La gestione del portatore cronico deve basarsi sulla rassicurazione del soggetto e della famiglia. Eradicare il piogene solo se contatto in famiglia con persona con anamnesi positiva per malattia reumatica, o contatto in famiglia con una persona con infezione invasiva da piogene, epidemia in corso di malattia reumatica o infezione invasive da piogene, paziente lavora in ospedale, frequenti infezioni incrociate in famiglia, famiglia estremamente ansiosa, lo stato di portatore rappresenta l'unica indicazione alla tonsillectomia.					

Complicanze reumatiche						
Studio	Popolazione/ <i>setting</i>	Obiettivi	Descrizione studio	Variabile di esito	Risultato	Commenti
Ohlsson, Clark, 2004 commento						L'analisi critica della revisione sistematica Cochrane di Del Mar sulla terapia antibiotica in corso di faringotonsillite al fine di prevenire la malattia reumatica dovrebbe indurre <i>a non trattare i pazienti che arrivano in ambulatorio con mal di gola a meno che non appartengano a gruppi a rischio</i> come gli aborigeni australiani.
Danchin <i>et al.</i> , 2002 commento						Ci sono poche studi di buona qualità sull'efficacia della terapia antibiotica per il trattamento della faringotonsillite streptococcica nei bambini, sembra che comunque il trattamento possa ridurre la durata dei sintomi. <i>Ci sono scarse prove per indicare il trattamento ai fini di prevenire la malattia reumatica</i> , e nessuna giustificazione per indicare il trattamento di routine in tutti i pazienti con mal di gola. Il clinico può decidere o di non trattare affatto (e allora non deve fare alcun test, o di trattare solo i casi da piogene e allora deve eseguire un test. <i>È necessario avere un sistema di sorveglianza per le malattie reumatiche</i> in Australia (autori australiani).
Shulman <i>et al.</i> , 2006 studio trasversale	Bambini con faringotonsillite e coltura positiva della zona di Chicago dal 1961 al 1968 e di Chicago e USA dal 2000 al 2004 USA	<i>Valutare l'andamento epidemiologico dei ceppi di streptococco tipo M</i> nel tempo	Comparazione dei sierotipi isolati negli anni dal 1961 al 1968, raggruppati per sierotipi reumatogeni (3, 5, 6, 14, 18, 19, 29) e non reumatogeni (2, 4, 22, 28) e i sierotipi isolati negli anni dal 2000 al 2004 in bambini con faringotonsillite acuta	Ceppi reumatogeni Chicago-Chicago Ceppi reumatogeni Chicago-USA Ceppi non reumatogeni Chicago-USA	49.7% → 10% 49.7% → 17.9% 4.9% → 28%	Quindi il declino osservato in USA negli ultimi 50 anni dell'incidenza di malattia reumatica è dovuta alla riduzione dei ceppi reumatogeni, ma da cosa questo dipenda non si sa.

Complicanze reumatiche (continua)						
Studio	Popolazione/ setting	Obiettivi	Descrizione studio	Variabile di esito	Risultato	Commenti
Roberts-Thomson, 1999 revisione di studi archeologici, etno-storici e letteratura			L'arrivo delle popolazioni bianche in Australia ha modificato la genetica, gli stili di vita e l'ambiente in cui vivevano gli aborigeni australiani. Prima dell'arrivo dei bianchi non si ritrovano registrazione di casi di malattia reumatica, che invece crescono progressivamente successivamente. Sembra però che <i>l'elevata incidenza attuale di malattia reumatica fra gli aborigeni australiani non sia dovuta a una modifica del pattern genetico ma alle mutate condizioni di vita: sovraffollamento e povertà</i> sembrano esserne i maggiori determinanti.			
Carapetis <i>et al.</i> , 2000 studio trasversale	Aborigeni australiani	<i>Descrivere l'incidenza cumulativa della malattia reumatica</i> e formulare ipotesi sulla maggiore incidenza fra aborigeni australiani. Registro dei casi di malattia reumatica.	Incidenza di malattia reumatica in 12 comunità aborigene con buon tasso di rilevazione: <i>508/100.000/anno</i> Incidenza di malattia reumatica nell'intera comunità Aborigena con tasso di rilevazione meno attendibile: <i>224/100.000/anno</i> Incidenza di malattia reumatica nei non aborigeni: <i>1.3/100.000/anno</i>			I responsabili del maggiore tasso di malattia reumatica sono la maggiore esposizione e il minore ricorso al trattamento e non la diversa suscettibilità genetica
Roberts-Thomson <i>et al.</i> , 2005 revisione narrativa solo abstract			La comparazione dell'incidenza di varie malattie reumatiche (fra cui la malattia reumatica acuta) fra australiani aborigeni e non aborigeni, e la modifica temporale successiva all'arrivo dei bianchi in Australia, può fornire interessanti informazioni sulla <i>genesi di queste patologie in alcuni casi ancora largamente incompresi.</i>			
Catanzaro <i>et al.</i> , 1954 non disponibile						

Implementazione linea guida						
Studio	Popolazione/ setting	Obiettivi	Gruppi di comparazione	Variabile di esito	Risultato	Commenti
Little <i>et al.</i> , 1997 RCT	716 pazienti di età >3 anni con faringodinia (24% in età pediatrica) 11 ambulatori di medicina di base Inghilterra	Valutare l'effetto medicalizzante della prescrizione di antibiotici in corso di faringodinia	Gruppo 1. Prescrizione di antibiotico per 10 gg Gruppo 2. Nessun antibiotico Gruppo 3. Prescrizione ritardata in caso di mancato miglioramento dopo 3 giorni dalla visita <i>Follow up</i> per 1 anno	Fattori predittivi per una nuova consultazione del curante Tratt. antibiotico immediato Uso di antibiotico in precedente episodio di faringodinia n. visite precedenti per faringodinia ≥2 Grado di soddisfazione con la prima visita Urgenza di tornare a scuola/lavoro	RR aggiustato 1.39 (1.03, 1.89) 1.69 (1.20, 2.37) 1.66 (1.02, 2.71) NS NS	
Little <i>et al.</i> , 2001 RCT	315 bambini, età 6 mesi-10 anni con OMA Inghilterra	Comparare la strategia di prescrizione antibiotica ritardata per 72 ore se il bambino non migliora (vigile attesa) rispetto a quella immediata	Gruppo trattamento ritardato (164 bambini): ricevono la prescrizione solo se dopo 72 ore il bambino non migliora. Informazioni sulla relativa inefficacia della terapia antibiotica date seguendo uno schema scritto Gruppo trattamento immediato (151 bambini): ricevono subito la prescrizione e informazioni relative all'utilità dell'antibiotico seguendo uno schema scritto	Giorni di malattia Cucchiari di paracetamolo Giorni di assenza da scuola Punteggio del dolore Utilizzo degli antibiotici Grado di soddisfazione Effetti collaterali (diarrea)	Tratt ritard immed +1.1 giorni (0.5, 1.5) +0.5 cucchiari (0.3, 0.8) NS NS 24% 98.5% 77% 91% 9% 19%	Il beneficio della terapia antibiotica si verifica soprattutto dopo le prime 24 ore (quando i sintomi si stanno già risolvendo da soli).

Implementazione linea guida (continua)						
Studio	Popolazione/ setting	Obiettivi	Gruppi di comparazione	Variabile di esito	Risultato	Commenti
McCormick <i>et al.</i> , 2005 RCT	223 bambini da 6 mesi a 12 anni con OMA non grave.	Valutare efficacia, sicurezza, accettabilità e costi della strategia trattamento ritardato in bambini con OMA	Gruppo trattamento ritardato (111 bambini) <i>vs</i> gruppo trattamento immediato (112 bambini) I genitori di entrambi i gruppi ricevono un intervento educativo (5-10 minuti di colloquio con utilizzo di <i>flip chart</i> che parlano di: definizione di OMA, cause di OMA, caratteristiche di OMA non grave, resistenze agli antibiotici, costi antibiotici, % di risposta agli antibiotici, possibili rischi associati alle strategie (incluso la mastoidite ed effetti collaterali dei farmaci)	Soddisfazione dei genitori Presenza dei sintomi in 10° g Dosi di antidolorifico Pneumococchi penicillino- sensibili in 12 ^a giornata Effetti collaterali dei farmaci Complicanze delle OMA Utilizzo antibiotici Costi Giorni persi di scuola Numero di visite successive	Txt ritardato immediato NS +2 punti (su una scala di 35 punti) +4 dosi 40% 11% p<0.04 5% 12% p 0.06 Nessuna 34% 100% 11.43 US\$ 47.41 US\$ NS NS	
Pshetizky <i>et al.</i> , 2003 RCT	81 genitori di altrettanti bambini (età 3 mesi-4 anni) con OMA. Ambulatorio Israele	Valutare l'efficacia di una breve spiegazione nell'influenzare la decisione dei genitori rispetto all'antibiotico	Gruppo intervento riceve spiegazioni strutturate sulla natura autolimitante dell'OMA e sulla controversia rispetto al trattamento antibiotico della stessa; gruppo di controllo nessuna educazione. Entrambi ricevono una prescrizione per antibiotico, che nel primo gruppo si raccomanda di usare se i sintomi non migliorano entro 48 h.	Somministrano l'antibiotico Giorno in cui somministrano antibiotico: 1° >2°	Intervento Controllo 18/44 32/37 (40.9%) (86.5%) 9/18 30/32 (50%) (93.7%) 9/18 1/32 (50%) (3.1%)	

Implementazione linea guida (continua)						
Studio	Popolazione/ setting	Obiettivi	Gruppi di comparazione	Variabile di esito	Risultato	Commenti
Kozyrskyi <i>et al.</i> , 2004 studio trasversale	Analisi delle prescrizioni relative a 20mila bambini (periodo 1996- 2000) Canada	Valutare i fattori associati alla non adesione alle linee guida relative all'utilizzo <i>evidence based</i> degli antibiotici	Vengono definiti due criteri per identificare la non aderenza alle linee guida: utilizzo di antibiotico in corso di IRA virale, e utilizzo in prima battuta di un antibiotico di seconda scelta	Fattori associati all'utilizzo di antibiotici in corso di IRA età del curante ≥50 anni pediatra <i>vs</i> medico di base Fattori associati all'utilizzo di antibiotici di II scelta in prima battuta: età del curante ≥50 anni pediatra <i>vs</i> medico di base pediatra ospedaliero	1.21 (1.07, 1.38) 0.51 (0.42, 0.62) 0.78 (0.69, 0.89) 1.27 (1.06, 1.52) 1.65 (1.27, 2.14)	Questi comportamenti scorretti non hanno mostrato una tendenza al miglioramento nel tempo (dal 1996 al 2000).

Implementazione linea guida (continua)			
Studio	Popolazione/ setting	Obiettivi	Risultati e commenti
Butler <i>et al.</i> , 1998 studio qualitativo interviste	21 medici di base e 17 pazienti con faringodinia o infezioni respiratorie Galles	Identificare i fattori che portano alla prescrizione di antibiotici anche quando le prove di efficacia suggerirebbero di non usarli	I dottori, pur consapevoli del fatto che gli antibiotici hanno una scarsa efficacia in caso di infezioni respiratorie della alte vie e faringotonsilliti, li prescrivono perché ritengono di mantenere così una buona relazione con il paziente. A volte la distinzione fra malattia virale e batterica non è facile. Alcuni professionisti ritengono che opuscoli informativi e campagne mediatiche rivolte ai pazienti possano essere utili. Le aspettative dei pazienti erano raramente esplicitate ed in gran parte non soddisfatte. Un terzo dei pazienti si aspettava una prescrizione antibiotica. Le madri erano più disponibili ad accettare una non prescrizione di antibiotico per i propri figli che per sé stesse. <i>Il grado di soddisfazione non dipende dal ricevere l'antibiotico quanto piuttosto dall'essere rassicurato, ricevere chiare informazioni e una prescrizione di analgesico.</i>
Flottorp, Oxman, 2003 studio qualitativo	Professionisti Norvegia	Identificare gli ostacoli che possono impedire l'implementazione di linee guida sulle faringotonsilliti e le infezioni urinarie	Vengono identificati fra le azioni da modificare: <ul style="list-style-type: none"> - aumentare le consulenze telefoniche - ridurre gli esami di laboratorio Gli ostacoli possibili sono: <ul style="list-style-type: none"> - la complessità nel modificare la routine - la perdita di guadagni secondari ad un aumento delle consulenze telefoniche - la paura di trascurare malattie gravi - la percezione delle attese del paziente - la mancanza di conoscenze rispetto alle linee guida Gli interventi ipotizzati per superare questi ostacoli sono: <ul style="list-style-type: none"> - supportare il cambiamento all'interno degli ambulatori (riassunti delle linee guida per pronta consultazione) - dare un incentivo economico per le consulenze telefoniche - sviluppare opuscoli informativi per i pazienti - fornire al professionista un supporto alle decisioni basato sul computer e sui <i>reminders</i>

Implementazione linea guida (continua)			
Studio	Popolazione/ setting	Obiettivi	Risultati e commenti
Flottorp <i>et al.</i> , 2003 studio qualitativo (interviste + osservazioni)	120 medici di base precedentemente coinvolti nell'implementazione di linee guida sulla faringotonsillite e le infezioni urinarie Norvegia	Identificare i fattori correlati con la mancanza di efficacia del progetto di implementazione delle linee guida	Rispondono alla prima intervista telefonica 93% dei professionisti coinvolti. Inviano il secondo questionario postale compilato il 51%. La metà del personale degli ambulatori si è riunita per discutere le linee guida. Il 33% dei professionisti riferisce che la mancanza di tempo può spiegare l'insuccesso del progetto. La maggior parte dei professionisti è d'accordo con le linee guida (solo 4-8% disaccordo) e soddisfatta di aver partecipato al progetto che ritiene comunque utile. 87% riferisce di aver cercato di applicare le linee guida. Il 20% non discute mai collegialmente i casi clinici. 18% dei professionisti nel gruppo faringotonsillite e 34% nel gruppo infezioni urinarie ha partecipato ai corsi di formazione offerti. Il 48% utilizza il software di supporto decisionale nel caso delle faringotonsilliti, il 28% nel caso delle infezioni urinarie. Il 34% non utilizza materiale informativo per il paziente. Dall'osservazione diretta sembra che il 45% degli assistenti dei medici non sia coinvolto nel progetto, e che il 18% degli ambulatori non lo sia e che ci siano consistenti problemi di comunicazione interna negli ambulatori. Nessuno di questi fattori però all'analisi uni e multivariata appare correlato con la variabilità fra ambulatori nell'applicare le linee guida. Sembra che il poco tempo a disposizione, la mancanza di risorse e supporto siano i fattori che possono maggiormente spiegare l'insuccesso del progetto. I fattori organizzativi sono probabilmente cruciali.
Freeman, Sweeney, 2001 studio qualitativo	19 medici di base riuniti secondo la tecnica Balint Inghilterra	Identificare i motivi che ostacolano l'implementazione di interventi basati su prove di efficacia	Sono stati identificati sei temi principali: <ul style="list-style-type: none"> - le precedenti esperienze personali e professionali - la relazione medico-paziente - l'antagonismo percepito fra medicina primaria e di secondo livello - lo stato d'animo del professionista in relazione al suo paziente e alle prove di efficacia - problemi logistici I dottori sanno che le parole che useranno con i pazienti possono influenzare la decisione del pz e la sua adesione ad interventi basati su prove di efficacia

Implementazione linea guida (<i>continua</i>)			
Studio	Popolazione/ <i>setting</i>	Obiettivi	Risultati e commenti
Kumar <i>et al.</i> , 2003 studio qualitativo	40 medici di base. Interviste secondo la <i>grounded theory</i> Inghilterra	Identificare i fattori che portano alla prescrizione di antibiotici per la faringodinia	<ul style="list-style-type: none"> - I professionisti non sanno identificare a priori i pazienti che si gioveranno della terapia antibiotica - Prescrivono più facilmente ai pazienti più gravi e con problemi socioeconomici per paura che sviluppino più facilmente le complicanze - Prescrivono più facilmente quando gli ambulatori sono sovraffollati - Il mantenimento della relazione medico-paziente non è un motivo per prescrivere

Legenda

- BR beneficio relativo
- IAB incremento assoluto del beneficio
- IAR incremento assoluto del rischio
- NNH numero di pazienti da trattare per avere un esito negativo in più
- NNT numero di pazienti da trattare per avere un esito positivo in più
- NS differenza fra i gruppi non significativa
- OR *odds ratio*
- RAB riduzione assoluta del beneficio
- RAR riduzione assoluta del rischio
- RCT studio clinico controllato randomizzato
- RR rischio relativo
- RS revisione sistematica

Allegato 6. Dati di sensibilità regionali

<i>S. pyogenes</i> ***	Antibiotici	Pazienti n.	Resistenti % *	Resistenti (R) + intermedi (I) % **
	eritromicina	2.228	19,7	21,0
clindamicina	2.123	10,8	11,4	
trimethoprim + sulfametossazolo	596	78,4	81,2	

* Pazienti con isolamento di microrganismo resistente all'antibiotico testato.

** Pazienti con isolamento di microrganismo resistente o con resistenza intermedia all'antibiotico testato.

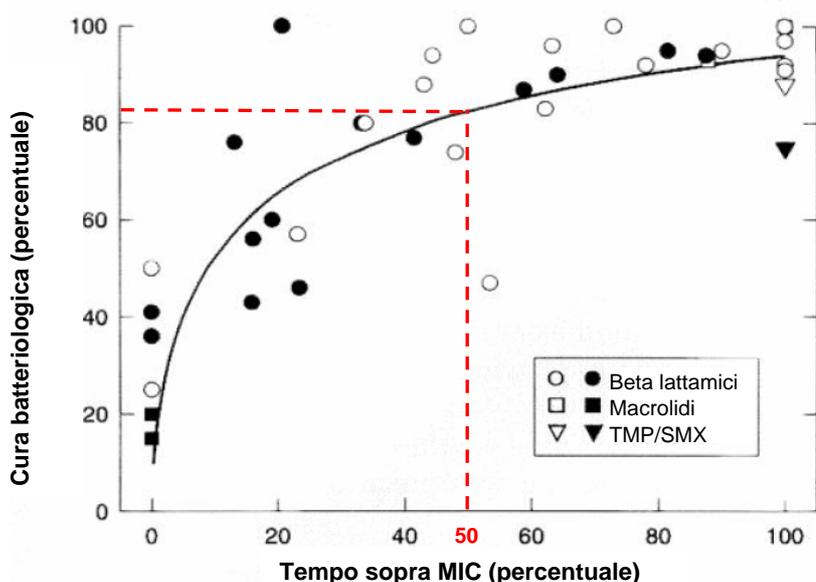
*** *S. pyogenes* va sempre considerato sensibile alle penicilline
(per questo motivo i dati di sensibilità a questi farmaci non sono riportati in tabella).

Allegato 7. Cenni di farmacocinetica e farmacodinamica

Studi di laboratorio suggeriscono che **l'efficacia dei beta lattamici è tempo dipendente** e non concentrazione dipendente come per altri antibiotici (Craig, Andes, 1996).

Si definisce **MIC₉₀** la concentrazione di farmaco minima che riesce ad inibire la crescita del 90% delle colonie formate da un batterio.

È necessario che la concentrazione plasmatica del beta lattamico superi la MIC₉₀ per il 50% dell'intervallo fra due somministrazioni, per raggiungere un'eradicazione batterica dell'80-85%. Un aumento del tempo sopra MIC oltre il 50% aumenta solo marginalmente la percentuale di eradicazione (*Figura 1*, modificata da Craig, Andes, 1996).



Nel corso di un'infezione quindi, per stabilire il corretto schema terapeutico (numero di somministrazioni) di un antibiotico occorre conoscere:

- le caratteristiche cinetiche dell'antibiotico
- la MIC del germe da eradicare

Uno studio condotto su bambini con infezione polmonare da pneumococco (Fonseca *et al.*, 2003) ha fornito i dati per sviluppare un modello che descrive la farmacocinetica dell'amoxicillina somministrata secondo diversi schemi (50 mg/Kg/die in due o tre

somministrazioni giornaliere). La curva che ne risulta, integrata con il livello di MIC di amoxicillina per lo *S. pyogenes* (NCCLS, 2002) indica che in caso di infezione da *S. pyogenes* (MIC <0,5 µg/ml) la concentrazione plasmatica di amoxicillina al dosaggio di 50 mg/Kg/*die* rimane sopra il livello di MIC del piogene ben oltre 6 ore. **Quindi per la cura del piogene è sufficiente somministrare amoxicillina ogni 12 ore** (il 50% dell'intervallo fra due somministrazioni è infatti 6 ore) (Fonseca *et al.*, 2003).

Allegato 8. Scheda di rilevazione dell'utilizzo dei RAD

Nome del medico _____ Az USL _____

Data esecuzione RAD	Età paziente (anni)	Essudato/ ipertrofia tonsillare*	Linfoadenopatia laterocervicale*	Febbre >38°C*	Tosse*	Altri segni/sintomi (specificare)	Risultati RAD	Antibiotico	Nome commerciale antibiotico
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> positivo <input type="checkbox"/> negativo	<input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no	
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> positivo <input type="checkbox"/> negativo	<input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no	
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> positivo <input type="checkbox"/> negativo	<input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no	
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> positivo <input type="checkbox"/> negativo	<input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no	
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> positivo <input type="checkbox"/> negativo	<input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no	
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> positivo <input type="checkbox"/> negativo	<input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no	
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> positivo <input type="checkbox"/> negativo	<input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no	
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> positivo <input type="checkbox"/> negativo	<input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no	
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> positivo <input type="checkbox"/> negativo	<input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no	
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> positivo <input type="checkbox"/> negativo	<input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no	

* Contrassegnare con una crocetta i sintomi/segni rilevati

COLLANA DOSSIER

a cura dell'Agenzia sanitaria regionale

1. Centrale a carbone "Rete 2": valutazione dei rischi. Bologna, 1990. (*)
2. Igiene e medicina del lavoro: componente della assistenza sanitaria di base. Servizi di igiene e medicina del lavoro. (Traduzione di rapporti OMS). Bologna, 1990. (*)
3. Il rumore nella ceramica: prevenzione e bonifica. Bologna, 1990. (*)
4. Catalogo collettivo dei periodici per la prevenzione. I edizione - 1990. Bologna, 1990. (*)
5. Catalogo delle biblioteche SEDI - CID - CEDOC e Servizio documentazione e informazione dell'ISPESL. Bologna, 1990. (*)
6. Lavoratori immigrati e attività dei servizi di medicina preventiva e igiene del lavoro. Bologna, 1991. (*)
7. Radioattività naturale nelle abitazioni. Bologna, 1991. (*)
8. Educazione alimentare e tutela del consumatore "Seminario regionale Bologna 1-2 marzo 1990". Bologna, 1991. (*)
9. Guida alle banche dati per la prevenzione. Bologna, 1992.
10. Metodologia, strumenti e protocolli operativi del piano dipartimentale di prevenzione nel comparto rivestimenti superficiali e affini della provincia di Bologna. Bologna, 1992. (*)
11. I Coordinamenti dei Servizi per l'Educazione sanitaria (CSES): funzioni, risorse e problemi. Sintesi di un'indagine svolta nell'ambito dei programmi di ricerca sanitaria finalizzata (1989 - 1990). Bologna, 1992. (*)
12. Epi Info versione 5. Un programma di elaborazione testi, archiviazione dati e analisi statistica per praticare l'epidemiologia su personal computer. Programma (dischetto A). Manuale d'uso (dischetto B). Manuale introduttivo. Bologna, 1992. (*)
13. Catalogo collettivo dei periodici per la prevenzione in Emilia-Romagna. 2ª edizione. Bologna, 1992. (*)
14. Amianto 1986-1993. Legislazione, rassegna bibliografica, studi italiani di mortalità, proposte operative. Bologna, 1993. (*)
15. Rischi ambientali, alimentari e occupazionali, Attività di prevenzione e controllo nelle USL dell'Emilia-Romagna. 1991. Bologna, 1993. (*)
16. La valutazione della qualità nei Servizi di igiene pubblica delle USL dell'Emilia-Romagna, 1991. Bologna, 1993. (*)

(*) volumi disponibili presso l'Agenzia sanitaria regionale. Sono anche scaricabili dal sito http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/collana_dossier/archivio_dossier_1.htm

17. Metodi analitici per lo studio delle matrici alimentari. Bologna, 1993. (*)
18. Venti anni di cultura per la prevenzione. Bologna, 1994.
19. La valutazione della qualità nei Servizi di igiene pubblica dell'Emilia-Romagna 1992. Bologna, 1994. (*)
20. Rischi ambientali, alimentari e occupazionali, Attività di prevenzione e controllo nelle USL dell'Emilia-Romagna. 1992. Bologna, 1994. (*)
21. Atlante regionale degli infortuni sul lavoro. 1986-1991. 2 volumi. Bologna, 1994. (*)
22. Atlante degli infortuni sul lavoro del distretto di Ravenna. 1989-1992. Ravenna, 1994. (*)
23. 5a Conferenza europea sui rischi professionali. Riccione, 7-9 ottobre 1994. Bologna, 1994.
24. La valutazione della qualità nei Servizi di igiene pubblica dell'Emilia-Romagna 1993. Bologna, 1995. (*)
25. Rischi ambientali, alimentari e occupazionali, Attività di prevenzione e controllo nelle USL dell'Emilia-Romagna. 1993. Bologna, 1995. (*)
26. La valutazione della qualità nei Servizi di igiene pubblica dell'Emilia-Romagna. Sintesi del triennio 1992-1994. Dati relativi al 1994. Bologna, 1996. (*)
27. Lavoro e salute. Atti della 5a Conferenza europea sui rischi professionali. Riccione, 7-9 ottobre 1994. Bologna, 1996. (*)
28. Gli scavi in sotterraneo. Analisi dei rischi e normativa in materia di sicurezza. Ravenna, 1996. (*)
29. La radioattività ambientale nel nuovo assetto istituzionale. Convegno Nazionale AIRP. Ravenna, 1997. (*)
30. Metodi microbiologici per lo studio delle matrici alimentari. Ravenna, 1997. (*)
31. Valutazione della qualità dello screening del carcinoma della cervice uterina. Ravenna, 1997. (*)
32. Valutazione della qualità dello screening mammografico del carcinoma della mammella. Ravenna, 1997. (*)
33. Processi comunicativi negli screening del tumore del collo dell'utero e della mammella (parte generale). Proposta di linee guida. Ravenna, 1997. (*)
34. EPI INFO versione 6. Ravenna, 1997. (*)
35. Come rispondere alle 100 domande più frequenti negli screening del tumore del collo dell'utero. Vademecum per gli operatori di front-office. Ravenna, 1998.
36. Come rispondere alle 100 domande più frequenti negli screening del tumore della mammella. Vademecum per gli operatori di front-office. Ravenna, 1998. (*)
37. Centri di Produzione Pasti. Guida per l'applicazione del sistema HACCP. Ravenna, 1998. (*)
38. La comunicazione e l'educazione per la prevenzione dell'AIDS. Ravenna, 1998. (*)

39. Rapporti tecnici della Task Force D.Lgs 626/94 - 1995-1997. Ravenna, 1998. (*)
40. Progetti di educazione alla salute nelle Aziende sanitarie dell'Emilia Romagna. Catalogo 1995 - 1997. Ravenna, 1999. (*)
41. Manuale di gestione e codifica delle cause di morte, Ravenna, 2000.
42. Rapporti tecnici della Task Force D.Lgs 626/94 - 1998-1999. Ravenna, 2000. (*)
43. Comparto ceramiche: profilo dei rischi e interventi di prevenzione. Ravenna, 2000. (*)
44. L'Osservatorio per le dermatiti professionali della provincia di Bologna. Ravenna, 2000. (*)
45. SIDRIA Studi Italiani sui Disturbi Respiratori nell'Infanzia e l'Ambiente. Ravenna, 2000. (*)
46. Neoplasie. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna, 2000.
47. Salute mentale. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna, 2001.
48. Infortuni e sicurezza sul lavoro. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna, 2001. (*)
49. Salute Donna. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna, 2000.
50. Primo report semestrale sull'attività di monitoraggio sull'applicazione del D.Lgs 626/94 in Emilia-Romagna. Ravenna, 2000. (*)
51. Alimentazione. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna, 2001. (*)
52. Dipendenze patologiche. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna, 2001.
53. Anziani. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna, 2001. (*)
54. La comunicazione con i cittadini per la salute. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna, 2001. (*)
55. Infezioni ospedaliere. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna, 2001. (*)
56. La promozione della salute nell'infanzia e nell'età evolutiva. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna, 2001.
57. Esclusione sociale. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna, 2001.
58. Incidenti stradali. Proposta di Patto per la sicurezza stradale. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna, 2001.
59. Malattie respiratorie. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna, 2001. (*)

60. AGREE. Uno strumento per la valutazione della qualità delle linee guida cliniche. Bologna, 2002.
61. Prevalenza delle lesioni da decubito. Uno studio della Regione Emilia-Romagna. Bologna, 2002.
62. Assistenza ai pazienti con tubercolosi polmonare nati all'estero. Risultati di uno studio caso-controllo in Emilia-Romagna. Bologna, 2002.
63. Infezioni ospedaliere in ambito chirurgico. Studio multicentrico nelle strutture sanitarie dell'Emilia-Romagna. Bologna, 2002.
64. Indicazioni per l'uso appropriato della chirurgia della cataratta. Bologna, 2002. (*)
65. Percezione della qualità e del risultato delle cure. Riflessione sugli approcci, i metodi e gli strumenti. Bologna, 2002. (*)
66. Le Carte di controllo. Strumenti per il governo clinico. Bologna, 2002.
67. Catalogo dei periodici. Archivio storico 1970-2001. Bologna, 2002.
68. Thesaurus per la prevenzione. 2a edizione. Bologna, 2002. (*)
69. Materiali documentari per l'educazione alla salute. Archivio storico 1970-2000. Bologna, 2002. (*)
70. I Servizi socio-assistenziali come area di policy. Note per la programmazione sociale regionale. Bologna, 2002. (*)
71. Farmaci antimicrobici in età pediatrica. Consumi in Emilia-Romagna. Bologna, 2002. (*)
72. Linee guida per la chemiopprofilassi antibiotica in chirurgia. Indagine conoscitiva in Emilia-Romagna. Bologna, 2002. (*)
73. Liste di attesa per la chirurgia della cataratta: elaborazione di uno score clinico di priorità. Bologna, 2002. (*)
74. Diagnostica per immagini. Linee guida per la richiesta. Bologna, 2002. (*)
75. FMEA-FMECA. Analisi dei modi di errore/guasto e dei loro effetti nelle organizzazioni sanitarie. Sussidi per la gestione del rischio 1. Bologna, 2002. (*)
76. Infezioni e lesioni da decubito nelle strutture di assistenza per anziani. Studio di prevalenza in tre Aziende USL dell'Emilia-Romagna. Bologna, 2003. (*)
77. Linee guida per la gestione dei rifiuti prodotti nelle Aziende sanitarie dell'Emilia-Romagna. Bologna, 2003.
78. Fattibilità di un sistema di sorveglianza dell'antibioticoresistenza basato sui laboratori. Indagine conoscitiva in Emilia-Romagna. Bologna, 2003. (*)
79. Valutazione dell'appropriatezza delle indicazioni cliniche di utilizzo di MOC ed eco-color-Doppler e impatto sui tempi di attesa. Bologna, 2003. (*)
80. Promozione dell'attività fisica e sportiva. Bologna, 2003. (*)
81. Indicazioni all'utilizzo della tomografia ad emissione di positroni (FDG - PET) in oncologia. Bologna, 2003. (*)

82. Applicazione del DLgs 626/94 in Emilia-Romagna. Report finale sull'attività di monitoraggio. Bologna, 2003. (*)
83. Organizzazione aziendale della sicurezza e prevenzione. Guida per l'autovalutazione. Bologna, 2003.
84. I lavori di Francesca Repetto. Bologna, 2003. (*)
85. Servizi sanitari e cittadini: segnali e messaggi. Bologna, 2003. (*)
86. Il sistema di incident reporting nelle organizzazioni sanitarie. Sussidi per la gestione del rischio 2. Bologna, 2003. (*)
87. I Distretti nella Regione Emilia-Romagna. Bologna, 2003. (*)
88. Misurare la qualità: il questionario. Sussidi per l'autovalutazione e l'accreditamento. Bologna, 2003. (*)
89. Promozione della salute per i disturbi del comportamento alimentare. Bologna, 2004. (*)
90. La gestione del paziente con tubercolosi: il punto di vista dei professionisti. Bologna, 2004. (*)
91. Stent a rilascio di farmaco per gli interventi di angioplastica coronarica. Impatto clinico ed economico. Bologna, 2004. (*)
92. Educazione continua in medicina in Emilia-Romagna. Rapporto 2003. Bologna, 2004. (*)
93. Le liste di attesa dal punto di vista del cittadino. Bologna, 2004. (*)
94. Raccomandazioni per la prevenzione delle lesioni da decubito. Bologna, 2004. (*)
95. Prevenzione delle infezioni e delle lesioni da decubito. Azioni di miglioramento nelle strutture residenziali per anziani. Bologna, 2004. (*)
96. Il lavoro a tempo parziale nel Sistema sanitario dell'Emilia-Romagna. Bologna, 2004. (*)
97. Il sistema qualità per l'accreditamento istituzionale in Emilia-Romagna. Sussidi per l'autovalutazione e l'accreditamento. Bologna, 2004. (*)
98. La tubercolosi in Emilia-Romagna. 1992-2002. Bologna, 2004. (*)
99. La sorveglianza per la sicurezza alimentare in Emilia-Romagna nel 2002. Bologna, 2004. (*)
100. Dinamiche del personale infermieristico in Emilia-Romagna. Permanenza in servizio e mobilità in uscita. Bologna, 2004. (*)
101. Rapporto sulla specialistica ambulatoriale 2002 in Emilia-Romagna. Bologna, 2004. (*)
102. Antibiotici sistemici in età pediatrica. Prescrizioni in Emilia-Romagna 2000-2002. Bologna, 2004. (*)
103. Assistenza alle persone affette da disturbi dello spettro autistico. Bologna, 2004. (*)

104. Sorveglianza e controllo delle infezioni ospedaliere in terapia intensiva. Indagine conoscitiva in Emilia-Romagna. Bologna, 2004. (*)
105. SapereAscoltare. Il valore del dialogo con i cittadini. Bologna, 2005. (*)
106. La sostenibilità del lavoro di cura. Famiglie e anziani non autosufficienti in Emilia-Romagna. Sintesi del progetto. Bologna, 2005. (*)
107. Il bilancio di missione per il governo della sanità dell'Emilia-Romagna. Bologna, 2005. (*)
108. Contrastare gli effetti negativi sulla salute di disuguaglianze sociali, economiche o culturali. Premio Alessandro Martignani - III edizione. Catalogo. Bologna, 2005. (*)
109. Rischio e sicurezza in sanità. Atti del convegno Bologna, 29 novembre 2004. Sussidi per la gestione del rischio 3. Bologna, 2005.
110. Domanda di cure domiciliare e donne migranti. Indagine sul fenomeno delle badanti in Emilia-Romagna. Bologna, 2005. (*)
111. Le disuguaglianze in ambito sanitario. Quadro normativo ed esperienze europee. Bologna, 2005. (*)
112. La tubercolosi in Emilia-Romagna. 2003. Bologna, 2005. (*)
113. Educazione continua in medicina in Emilia-Romagna. Rapporto 2004. Bologna, 2005. (*)
114. Le segnalazioni dei cittadini agli URP delle Aziende sanitarie. Report regionale 2004. Bologna, 2005. (*)
115. Proba Progetto Bambini e antibiotici. I determinanti della prescrizione nelle infezioni delle alte vie respiratorie. Bologna, 2005. (*)
116. Audit delle misure di controllo delle infezioni post-operatorie in Emilia-Romagna. Bologna, 2005. (*)
117. Dalla Pediatria di comunità all'Unità pediatrica di Distretto. Bologna, 2006. (*)
118. Linee guida per l'accesso alle prestazioni di eco-color doppler: impatto sulle liste di attesa. Bologna, 2006. (*)
119. Prescrizioni pediatriche di antibiotici sistemici nel 2003. Confronto in base alla tipologia di medico curante e medico prescrittore. Bologna, 2006. (*)
120. Tecnologie informatizzate per la sicurezza nell'uso dei farmaci. Sussidi per la gestione del rischio 4. Bologna, 2006. (*)
121. Tomografia computerizzata multistrato per la diagnostica della patologia coronarica. Revisione sistematica della letteratura. Bologna, 2006. (*)
122. Tecnologie per la sicurezza nell'uso del sangue. Sussidi per la gestione del rischio 5. Bologna, 2006. (*)
123. Epidemie di infezioni correlate all'assistenza sanitaria. Sorveglianza e controllo. Bologna, 2006. (*)
124. Indicazioni per l'uso appropriato della FDG-PET in oncologia. Sintesi. Bologna, 2006. (*)

125. Il clima organizzativo nelle Aziende sanitarie - ICONAS. Cittadini, Comunità e Servizio sanitario regionale. Metodi e strumenti. Bologna, 2006. (*)
126. Neuropsichiatria infantile e Pediatria. Il progetto regionale per i primi anni di vita. Bologna, 2006. (*)
127. La qualità percepita in Emilia-Romagna. Strategie, metodi e strumenti per la valutazione dei servizi. Bologna, 2006. (*)
128. La guida DISCERNere. Valutare la qualità dell'informazione in ambito sanitario. Bologna, 2006. (*)
129. Qualità in genetica per una genetica di qualità. Atti del convegno Ferrara, 15 settembre 2005. Bologna, 2006. (*)
130. La root cause analysis per l'analisi del rischio nelle strutture sanitarie. Sussidi per la gestione del rischio 6. Bologna, 2006. (*)
131. La nascita pre-termine in Emilia-Romagna. Rapporto 2004. Bologna, 2006. (*)
132. Atlante dell'appropriatezza organizzativa. I ricoveri ospedalieri in Emilia-Romagna. Bologna, 2006.
133. Reprocessing degli endoscopi. Indicazioni operative. Bologna, 2006. (*)
134. Reprocessing degli endoscopi. Eliminazione dei prodotti di scarto. Bologna, 2006. (*)
135. Sistemi di identificazione automatica. Applicazioni sanitarie. Sussidi per la gestione del rischio 7. Bologna, 2006. (*)
136. Uso degli antimicrobici negli animali da produzione. Limiti delle ricette veterinarie per attività di farmacovigilanza. Bologna, 2006. (*)
137. Il profilo assistenziale del neonato sano. Bologna, 2006. (*)
138. Sana o salva? Adesione e non adesione ai programmi di screening femminili in Emilia-Romagna. Bologna, 2006. (*)
139. La cooperazione internazionale negli Enti locali e nelle Aziende sanitarie. Premio Alessandro Martignani - IV edizione. Catalogo. Bologna, 2006. (*)
140. Sistema regionale dell'Emilia-Romagna per la sorveglianza dell'antibioticoresistenza. 2003-2005. Bologna, 2006. (*)
141. Accredimento e governo clinico. Esperienze a confronto. Atti del convegno Reggio Emilia, 15 febbraio 2006. Bologna, 2007. (*)
142. Le segnalazioni dei cittadini agli URP delle Aziende sanitarie. Report regionale 2005. Bologna, 2007. (*)
143. Progetto LaSER. Lotta alla sepsi in Emilia-Romagna. Razionale, obiettivi, metodi e strumenti. Bologna, 2007. (*)
144. La ricerca nelle Aziende del Servizio sanitario dell'Emilia-Romagna. Risultati del primo censimento. Bologna, 2007. (*)
145. Disuguaglianze in cifre. Potenzialità delle banche dati sanitarie. Bologna, 2007. (*)

146. Gestione del rischio in Emilia-Romagna 1999-2007. Sussidi per la gestione del rischio 8. Bologna, 2007. (*)
147. Accesso per priorità in chirurgia ortopedica. Elaborazione e validazione di uno strumento. Bologna, 2007. (*)
148. I Bilanci di missione 2005 delle Aziende USL dell'Emilia-Romagna. Bologna, 2007. (*)
149. E-learning in sanità. Bologna, 2007. (*)
150. Educazione continua in medicina in Emilia-Romagna. Rapporto 2002-2006. Bologna, 2007. (*)
151. "Devo aspettare qui?" Studio etnografico delle traiettorie di accesso ai servizi sanitari a Bologna. Bologna, 2007. (*)
152. L'abbandono nei Corsi di laurea in infermieristica in Emilia-Romagna: una non scelta? Bologna, 2007. (*)
153. Faringotonsillite in età pediatrica. Linea guida regionale. Bologna, 2007. (*)
154. Otite media acuta in età pediatrica. Linea guida regionale. Bologna, 2007. (*)
155. La formazione e la comunicazione nell'assistenza allo stroke. Bologna, 2007. (*)
156. Atlante della mortalità in Emilia-Romagna 1998-2004. Bologna, 2007. (*)
157. FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato. Bologna, 2007. (*)