

# OTITE MEDIA ACUTA E FARINGITE IN ETÀ PEDIATRICA

## Antibiotico quando e come?

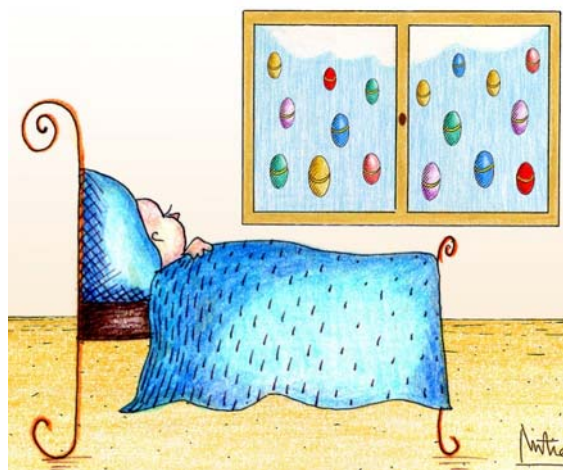
Le infezioni delle alte vie respiratorie sono fra le prime cause di consultazione in pediatria e dai dati internazionali<sup>1</sup> e nazionali<sup>2</sup> risultano responsabili di circa i due terzi delle prescrizioni di farmaci.

E' stato dimostrato che l'eccessivo uso di antibiotici, in generale e in particolare in corso di infezioni delle alte vie respiratorie, aumenta:

- il ricorso alla consultazione per successivi episodi infettivi: la prescrizione di antibiotici rafforza, infatti, nei genitori la convinzione che per ogni episodio di malessere anche lieve del bambino sia necessario ricorrere immediatamente al medico per ricevere una prescrizione antibiotica;<sup>3</sup>
- le resistenze agli antibiotici, sia a livello di comunità<sup>4,5</sup> che a livello del singolo;<sup>6</sup>
- gli effetti collaterali dei farmaci (di gravità variabile dalla diarrea all'anafilassi);<sup>7</sup>
- la spesa per farmaci per il Sistema Sanitario Nazionale.<sup>8</sup>

E' inoltre dimostrato che la somministrazione di antibiotici in corso di virus delle alte vie respiratorie non previene la sovrainfezione batterica (polmoniti batteriche).<sup>9</sup>

Sulla gestione del bambino con infezione delle alte vie respiratorie sono stati pubblicati numerosi studi controllati randomizzati, alcune revisioni sistematiche e diverse linee guida; permangono però alcuni aspetti rilevanti per la pratica clinica meritevoli di ulter-



riori approfondimenti.

Scopo di questo pacchetto informativo è fornire, sulla base di prove di efficacia, informazioni relative ad alcuni di questi aspetti con particolare riferimento a:

- La strategia della vigile attesa nell'otite media acuta;
- il ruolo dei test rapidi nella diagnosi e nella terapia della faringotonsillite;
- la gestione del portatore sano di *S. pyogenes*;
- alcuni aspetti rilevanti nella scelta terapeutica in corso di otite media acuta e faringite in rapporto all'epidemiologia locale e alla cinetica degli antibiotici.

### Nelle pagine successive...

<b>Otite Media Acuta</b>	2 - 5
È necessario iniziare subito l'antibiotico o si può aspettare?	2
L'applicazione della vigile attesa	3
Quale antibiotico in caso di trattamento?	4
Terapia antibiotica: dosi e durata	5
<b>Faringotonsillite</b>	6-9
La clinica guida la diagnosi di laboratorio	6
La diagnosi di laboratorio guida la terapia	7
Spunti per indirizzare la decisione terapeutica	8
Terapia antibiotica: dosi e durata	9
Come funzionano i $\beta$ lattamici	10-11
Considerazioni conclusive e dati di prescrizione regionali	12
Bibliografia	<b>Risguardo</b>
Interpretazione dei test diagnostici	<b>Inserito</b>

# OTITE MEDIA ACUTA

## È necessario iniziare subito l'antibiotico o si può aspettare?

Di seguito vengono illustrati i risultati degli studi randomizzati controllati (RCT) individuati sui benefici e rischi legati alla strategia di vigile attesa pubblicati negli ultimi 5 anni.

### La strategia della vigile attesa

#### L'esperienza a livello ambulatoriale

Due RCT condotti a livello ambulatoriale su bambini con Otite Media Acuta (OMA) non grave hanno confrontato la **strategia di vigile attesa** (vedi box definizioni a pag. 3) con la **strategia di trattamento antibiotico immediato**.<sup>10,11</sup>

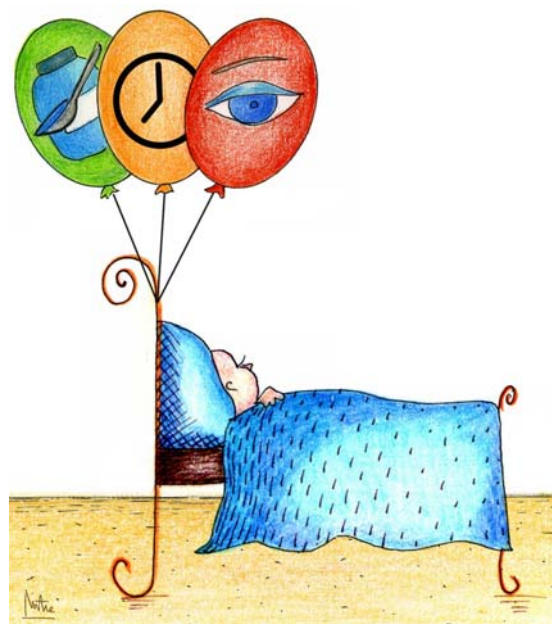
Nel primo RCT, condotto nel Regno Unito da medici di medicina generale su 315 bambini (da 6 mesi a 10 anni), il **76% nel gruppo vigile attesa è guarito (assenza di dolore e febbre) senza assumere l'antibiotico**. Non si è rilevata una differenza statisticamente significativa fra i due gruppi nella scomparsa del dolore al 3° giorno. I bambini nel gruppo vigile attesa hanno avuto mediamente 1/2 giornata in più di dolore, hanno consumato 1/2 cucchiaino in più di paracetamolo al giorno e hanno avuto una riduzione assoluta del rischio di sviluppare diarrea del 9.2%, con un *number needed to harm* (NNH) di 11, cioè ogni 11 bambini trattati con strategia di vigile attesa si aveva un episodio di diarrea in meno.<sup>10</sup> Il follow up dopo 3-12 mesi ha dimostrato che non c'era differenza statisticamente significativa nell'insorgenza di otalgia né nell'incidenza di alterazioni di udito, linguaggio e sviluppo delle relazioni sociali.<sup>12</sup>

Nel secondo RCT condotto in USA su 223 bambini (6 mesi - 12 anni) con OMA visitati presso gli ambulatori pediatrici di un centro universitario, il **66% nel gruppo vigile attesa è guarito senza assumere l'antibiotico**. Non si è rilevata una differenza statisticamente significativa nella frequenza di fallimenti terapeutici e/o di ricorrenze, nell'utilizzo del pronto soccorso, nel numero di visite ambulatoriali, nel numero di telefonate al curante, nei giorni di scuola o di lavoro persi e nel grado di soddisfazione dei genitori. Inoltre un bambino su 3 fra quelli che nei 30 giorni precedenti l'arruolamento avevano assunto un antibiotico ha presentato un fallimento terapeutico e/o ricorrenza di OMA in più (NNH=3). Tale risultato si è osservato in entrambi i gruppi.<sup>11</sup>

#### L'esperienza in pronto soccorso

Un recente RCT condotto in USA su 283 pazienti (6 mesi - 12 anni) giunti in un pronto soccorso pediatrico, ha valutato la strategia di vigile attesa in un setting dove generalmente vengono visitati anche pazienti con OMA grave.<sup>13</sup> **Il 62% dei bambini nel gruppo vigile attesa è guarito senza assumere l'antibiotico**.

Nessuna differenza statisticamente significativa è stata registrata nella durata della febbre, nei casi di otalgia o nel numero di visite ambulatoriali successive all'episodio. Nel gruppo vigile attesa si è osservata una riduzione assoluta del rischio di sviluppare diarrea del 15.7% con un NNH di 6, cioè ogni 6 bambini trattati con strategia di attesa c'era un episodio di diarrea in meno.<sup>13</sup>



#### Informazioni aggiuntive dalla metanalisi

Una metanalisi<sup>14</sup> pubblicata nel 2006 che comprende anche gli studi precedentemente descritti, ha quantificato il vantaggio del trattamento antibiotico rispetto al non trattamento in casi di OMA. Tra i risultati principali è emerso che **bisogna trattare 20 bambini per avere un episodio di febbre in meno e 10 bambini per avere un episodio di dolore in meno** (outcome misurati a 3-7 giorni dall'esordio dei sintomi).

# OTITE MEDIA ACUTA

## L'applicazione della vigile attesa

### Le evidenze dagli studi contro placebo

Una **revisione sistematica** Cochrane ha confrontato l'efficacia dell'**antibiotico** rispetto al **placebo** in 2287 bambini (età fra 6 mesi e 15 anni) con OMA dimostrando che:<sup>15</sup>

- l'antibiotico non accelera la scomparsa del dolore. Il **61.5% dei bambini sia nel gruppo placebo che nel gruppo trattamento non presentava più dolore dopo 24 ore**;
- non ci sono differenze statisticamente significative fra i due gruppi nell'insorgenza di complicanze (perforazione, sviluppo di otite contrilaterale, ricorrenze tardive);
- nel gruppo placebo si è osservata una riduzione assoluta del rischio di vomito, rash cutaneo e diarrea del 6% con NNH = -16 (cioè ogni 16 bambini che non assumevano antibiotico si registrava un episodio di vomito, rash cutaneo o diarrea in meno).

### La strategia della vigile attesa è trasferibile alla realtà italiana?

Uno studio osservazionale<sup>16</sup> prospettico, condotto da 169 pediatri di libera scelta appartenenti all'ACP (Associazione Culturale Pediatri) distribuiti su tutto il territorio nazionale, ha valutato l'applicabilità della strategia di vigile attesa nella realtà italiana.

Ogni pediatra ha studiato 11 casi consecutivi di OMA giunti alla sua osservazione entro 24/36 ore dall'esordio dei sintomi. Sono stati valutati 1277 bambini di età compresa fra 1 e 14 anni che presentavano febbre ± otalgia ± irritabilità e uno o più dei seguenti segni: membrana timpanica marcatamente arrossata, bombé, opaca o perforata.

Il protocollo prevedeva:

- trattamento sintomatico, paracetamolo e lavaggi nasali, per tutti;
- trattamento antibiotico immediato (**amoxicillina in 3 dosi per almeno 5 giorni**) solo nei casi di otorrea o OMA ricorrenti ( $\geq 3$  episodi in 6 mesi o  $\geq 4$  episodi in 12 mesi);
- vigile attesa negli altri casi seguita dal trattamento antibiotico se dopo 48-72 ore era ancora presente febbre e/o dolore.

Nello studio, il **67.6% dei bambini è guarito (assenza di febbre e dolore) senza assumere l'antibiotico**. Non si sono registrate complicanze maggiori.

Dei bambini trattati con antibiotico l'81,2% ha ricevuto amoxicillina, i restanti un macrolide o cefalosporine (la scelta era motivata dall'anamnesi di allergia o da precedenti fallimenti terapeutici).

### DEFINIZIONI... IN PILLOLE

#### COME APPLICARE LA STRATEGIA DI VIGILE ATTESA IN CASO DI OMA

**Procrastinare** la decisione di somministrare una terapia antibiotica di 48-72 ore rispetto alla diagnosi se il bambino:

- ha almeno sei mesi di età
- non presenta otorrea
- non presenta patologie croniche severe (es. malformazioni cranio-facciali, immunodepressione, diabete mellito, fibrosi cistica, sindrome di Down)

**Garantire** la somministrazione di analgesici ed una chiara spiegazione ai genitori anche con materiale informativo.

**Somministrare** l'antibiotico in caso di peggioramento o persistenza dei sintomi oltre 48-72 ore dalla diagnosi.

#### CRITERI PER DEFINIRE IL FALLIMENTO TERAPEUTICO

Il bambino torna in ambulatorio con otalgia e membrana timpanica alterata entro 12 giorni dalla visita

#### RICORRENZA

Il bambino torna in ambulatorio con otalgia e membrana timpanica alterata nei 13 - 30 giorni successivi.



### IN PRATICA

La strategia di vigile attesa si è dimostrata utile nei bambini con otite media acuta in assenza di patologie gravi di base. Tale strategia si è dimostrata applicabile anche nella realtà italiana. La prescrizione inappropriata di antibiotico aumenta sia il rischio di fallimenti terapeutici sia il ricorso ingiustificato al pediatra in occasione di episodi infettivi successivi.

# OTITE MEDIA ACUTA

## Quale antibiotico in caso di trattamento?

La gran parte delle OMA ha un decorso favorevole senza il ricorso a una terapia antibiotica. Questo perché molte hanno una eziologia virale o dipendono da agenti batterici con un tasso elevato di eradicazione spontanea (guarigione in assenza di trattamento). Infatti rispetto ai tre germi (*M. catarrhalis*, *H. influenzae*, *S. pneumoniae*) comunemente isolati in corso di OMA in età pediatrica, si è dimostrato<sup>17</sup> che:

- *M. catarrhalis* ha un tasso di eradicazione spontanea dell'80%,
- *H. influenzae* ha un tasso del 50%,
- *S. pneumoniae* (pneumococco) ha un tasso del 10% (vedi figura 1).

Mentre *M. catarrhalis* non causa complicanze e *H. influenzae* è ormai sempre meno frequentemente causa di malattia per il diffondersi della vaccinazione esavalente, *S. pneumoniae*, oltre ad avere il tasso di eradicazione spontanea più basso, si può associare a complicanze gravi. Quindi, **nel caso in cui la sintomatologia persista dopo il periodo di vigile attesa, che resta comunque il primo passo nella gestione delle OMA, l'antibiotico scelto empiricamente deve essere efficace su pneumococco.**

### *S. pneumoniae*: le resistenze in Emilia Romagna

La seguente tabella conferma la bassissima resistenza degli *S. pneumoniae* all'amoxicillina e l'elevata resistenza ai macrolidi in Emilia Romagna (dati del 2005). I batteri sono stati isolati da materiale proveniente da infezioni delle alte e basse vie respiratorie di 208 pazienti (per la maggior parte ambulatoriali) di età <15 anni.

	Antibiotici	Pazienti N°	Resistenti %	Resistenti (R) + Intermedi (I) %
s. pneumoniae	penicillina G	194	1.0	10.8
	amoxicillina ampicillina	162	0.0 *	0.6 **
	cefotaxime ceftriaxone	92	0.0	1.1
	clindamicina	115	30.4	30.4
	cotrimoxazolo	131	16.8	64.1
	eritromicina	203	36.0	38.9

Modificata da: Gagliotti C.<sup>20</sup>

(\*) Resistenti all'amoxicillina: MIC  $\geq$  8  $\mu$ g/ml

(\*\*) Totale resistenti all'amoxicillina: include sia i germi resistenti (MIC  $\geq$  8  $\mu$ g/ml) sia quelli a sensibilità intermedia: (MIC = 4  $\mu$ g/ml)

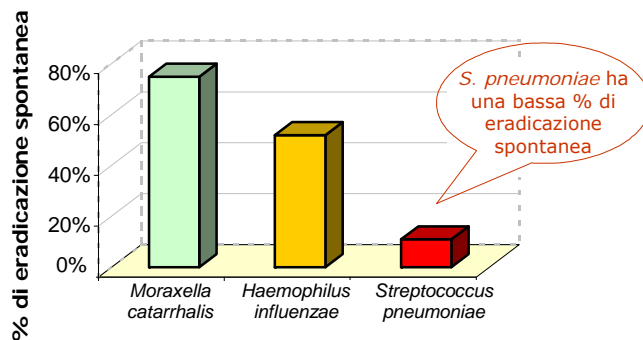


Figura 1. Percentuale di eradicazione spontanea di germi isolati dall'orecchio medio in corso di OMA.<sup>17</sup>

### DEFINIZIONI... IN PILLOLE

Nell'antibiogramma, ogni germe viene definito:

- sensibile (S)
- intermedio (I)
- resistente (R)

agli antibiotici saggiati in rapporto alla concentrazione minima di antibiotico necessaria ad inibirne la crescita in vitro (MIC) in relazione alle concentrazioni plasmatiche raggiungibili con le dosi abitualmente utilizzate.<sup>18</sup>

### Gli pneumococchi non producono $\beta$ lattamasi

- La resistenza di *S. pneumoniae* ai  $\beta$  lattamici non è dovuta alla produzione di  $\beta$  lattamasi, ma alla selezione di ceppi batterici con mutazioni delle proteine leganti la penicillina.<sup>19</sup>

**L'aggiunta dell'acido clavulanico quindi non aumenta la probabilità di eradicare lo pneumococco.**

- In caso di infezione da pneumococco, la tradizionale somministrazione ogni 12 ore di amoxicillina+clavulanato (rispetto a quella di sola amoxicillina ogni 8 ore) **può ridurre la probabilità di guarigione**, per l'utilizzo di un intervallo non adeguato di somministrazione (vedi pag. 10).

### Oltre alle resistenze in vitro, la farmacocinetica ci dice che...

Secondo uno studio<sup>21</sup> **amoxicillina alla dose standard** di 40-50 mg/Kg/die in tre somministrazioni **è sufficiente** a raggiungere concentrazioni sopra la MIC<sub>90</sub> per i tempi necessari sia in presenza di ceppi di *S. pneumoniae* sensibili che resistenti alla penicillina G.

Al contrario fra le **cefalosporine orali nessuna** raggiunge un tempo sopra MIC sufficiente<sup>21</sup> (vedi pag 10-11).

### IN PRATICA

- Nel caso si decida di iniziare una terapia antibiotica, lo spettro del farmaco (scelto empiricamente) deve coprire *S. pneumoniae*.
- Gli *S. pneumoniae* isolati in Regione Emilia Romagna sono sensibili all'amoxicillina. È invece frequente la resistenza ai macrolidi.
- La resistenza degli pneumococchi alle penicilline non è dovuta alla produzione di  $\beta$  lattamasi.

# OTITE MEDIA ACUTA

## Terapia antibiotica: dosi e durata

### Quali dosaggi

#### Linee guida: accordo sul farmaco, non sulla dose

Le tre linee guida di riferimento<sup>22-24</sup> selezionate in base ad un metodo standardizzato che ne rileva la qualità,<sup>25</sup> raccomandano l'**amoxicillina** come farmaco di prima scelta per le OMA che necessitano di trattamento.

Le linee guida Statunitensi<sup>22</sup> consigliano di utilizzare alte dosi di amoxicillina (90mg/Kg/die); quella Scozzese<sup>23</sup> e quella Spagnola,<sup>24</sup> che fanno riferimento a realtà epidemiologiche a noi più vicine, raccomandano invece le dosi standard (40-50 mg/Kg/die). Tutte le LG concordano sulla necessità di somministrare amoxicillina ogni 8 ore.

#### Dose alta o dose standard? Il supporto degli RCT

L'unico RCT in doppio cieco, pubblicato successivamente alle linee guida,<sup>22-24</sup> che ha confrontato le alte dosi di amoxicillina rispetto alle dosi standard in bambini di età superiore a 3 mesi con diagnosi di OMA, non ha evidenziato differenze in termini di efficacia e tollerabilità fra i due dosaggi impiegati.<sup>26</sup>

162 bambini di età > 3 mesi con OMA

randomizzazione		
Amoxicillina 40-45 mg/Kg/die in 3 somministrazioni	Amoxicillina 80-90 mg/Kg/die in 3 somministrazioni	Differenza
Fallimenti: 10.5%	Fallimenti: 12%	1,5% Non statisticamente significativa
<u>Effetti collaterali lievi:</u> Rash cutanei 14.7% Diarrea 29.7%	<u>Effetti collaterali lievi:</u> Rash cutanei 11.7% Diarrea 32.9%	3% (rash) 3,2% (diarrea) Non statisticamente significativa

### Per quanto tempo?

Una **revisione sistematica** Cochrane ha valutato l'efficacia della terapia antibiotica di breve durata ( $\leq 5$  giorni) rispetto a quella tradizionale (8-10 giorni) in oltre 3500 pazienti di età inferiore ai 18 anni con diagnosi di OMA.<sup>27</sup> I 32 studi inclusi nella revisione che hanno confrontato diversi trattamenti antibiotici hanno concluso che:

- i fallimenti terapeutici dopo 8-19 giorni dall'inizio della terapia erano moderatamente più frequenti (6% in più) nel gruppo trattato con terapia antibiotica breve. Questa differenza però scompariva quando l'analisi statistica prendeva in considerazione il problema dell'eterogeneità degli studi inclusi e il problema dei tempi troppo brevi dalla fine della terapia per una corretta valutazione dei fallimenti e delle ricorrenze (bias di valutazione);

- la frequenza dei fallimenti terapeutici dopo 20-30 giorni dall'inizio della terapia non differiva fra i due gruppi;
- la frequenza dei fallimenti terapeutici dopo un mese di terapia non differiva fra i due gruppi neanche quando si consideravano solo i bambini di età < 2 anni;
- gli effetti collaterali erano meno frequenti nel gruppo con terapia antibiotica breve (6% in meno). Questa differenza scompariva quando si escludevano gli studi che utilizzavano l'amoxicillina più acido clavulanico.

Una successiva **revisione sistematica** (del 2001) ha concluso che non ci sono evidenze a favore di un particolare regime antibiotico in termini di dose impiegata e durata del trattamento.<sup>28</sup>

#### Che cosa dicono 'gli altri'



Sulla base di queste evidenze uno dei più accreditati bollettini di informazione sui farmaci - Prescrire - afferma che un ciclo di antibiotico terapia della durata superiore ai 5-7 giorni non apporta benefici ulteriori per il trattamento di OMA in bambini altrimenti sani.<sup>29</sup>

#### IN PRATICA

Considerando il livello di resistenze dello pneumococco ai  $\beta$  lattamici nella nostra realtà e la farmacocinetica dell'amoxicillina, è ragionevole concludere che dosi standard di amoxicillina (40-50 mg/kg/die) suddivise in 3 somministrazioni giornaliere per 5-7 giorni sono generalmente sufficienti per trattare l'OMA.

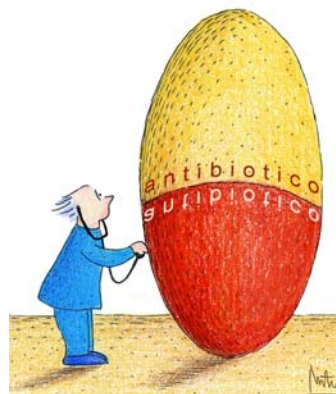
# FARINGOTONSILLITE

## La clinica guida la diagnosi di laboratorio

### La predittività dei singoli segni clinici

Le linee guida selezionate in base ad un metodo standardizzato che ne rileva la qualità<sup>25</sup> affermano,<sup>30-32</sup> e gli studi pubblicati successivamente ribadiscono,<sup>33,34</sup> che **singoli segni e/o sintomi non sono utili nel prevedere l'eziologia della faringotonsillite.**

Una revisione sistematica che include **9 studi prospettici**, per un totale di **5453 pazienti**, pediatrici e non, con mal di gola ha confrontato i singoli segni clinici/sintomi con il risultato dell'esame culturale dimostrando che nessuno di essi, considerato singolarmente, è predittivo. Non fanno eccezione **neanche la presenza di tonsille con placche o di petecchie del palato.**



### Gli score clinici (insieme di sintomi e segni)

In letteratura sono descritti due diversi metodi (lo score di Mc Isaac<sup>35</sup> e quello di Attia<sup>36</sup>) per individuare, fra i pazienti in età pediatrica con mal di gola, quelli a più elevato rischio di una eziologia batterica (*S. pyogenes*). Lo score di Mc Isaac è quello più estesamente studiato e più comunemente utilizzato dai pediatri.

#### Score di Mc Isaac

E' stato sviluppato e validato in Canada, in un setting di medicina di base su 167 bambini di età compresa fra 3-14 anni.<sup>35</sup> La prevalenza di infezione da *S. pyogenes* in questo gruppo di pazienti era del 34.8%.

Per punteggi bassi (0-1), lo score ha dimostrato un rapporto di verosimiglianza positivo basso (cioè è improbabile che ci sia l'infezione) mentre per punteggi alti (4-5) lo score ha mostrato un rapporto di verosimiglianza positivo piuttosto alto (cioè è probabile che ci sia l'infezione). Per punteggi intermedi (2-3) il rapporto di verosimiglianza non aiuta a definire la presenza o assenza dell'infezione ed è consigliabile il ricorso a un test diagnostico (vedi inserto per l'interpretazione dei test diagnostici).

L'utilizzo dello score di Mc Isaac, pur senza ridurre la prescrizione totale di antibiotici o diminuire la prescrizione di quelli non necessari, ha ridotto di circa un terzo il ricorso all'esame culturale rispetto alla gestione guidata dal solo giudizio del clinico.<sup>35</sup>

#### IN PRATICA

- Gli **score clinici sono più affidabili** rispetto ai singoli segni clinici nel prevedere l'eziologia, ma sono **insufficienti** a garantire una diagnosi accurata.
- Score di Mc Isaac **molto bassi** ( $\leq 1$ ) possono essere sufficienti da soli a indirizzare la decisione terapeutica. Nel caso di **score con valori intermedi** (2-3) è sempre consigliabile il ricorso a **test diagnostici (RAD o esame culturale)**. Per score **molto alti** ( $\geq 4$ ) il ricorso ai test diagnostici è facoltativo.

#### COME SI USA LO SCORE DI Mc ISAAC

##### 1. Valutare i segni presenti nel bambino in esame

	Punteggio
Febbre (riferita o misurata) $>38^{\circ}\text{C}$	1
Assenza di tosse	1
Linfonodi cervicali anteriori ingrossati e dolenti	1
Tonsille ipertrofiche o con essudato	1
Età $<15$ anni	1

##### 2. Calcolare il rischio di infezione da *S. pyogenes*

Punteggio	RV+	Decisione clinica suggerita da Mc Isaac
0	0.05	Nessun test di laboratorio Nessun antibiotico
1	0.52	Nessun test di laboratorio Nessun antibiotico
2	0.95	Esame culturale* Antibiotico se coltura +
3	2.5	Esame culturale* Antibiotico se coltura +
da 4 a 5	4.9	Antibiotico subito senza esame culturale* oppure Esame culturale*, poi antibiotico se coltura +

RV+ = rapporto di verosimiglianza positivo

(\*) In alternativa all'esame culturale è possibile eseguire anche un test rapido (RAD)

# FARINGOTONSILLITE

## La diagnosi di laboratorio guida la terapia

### Test di laboratorio. Ieri l'esame colturale, oggi il test rapido?

A tutt'oggi le principali linee guida utilizzano come standard per la diagnosi di faringotonsillite da *S. pyogenes* l'esame **colturale**.<sup>30-32</sup>

Negli anni '80 sono stati sviluppati **test rapidi (RAD)** che sebbene **meno sensibili dell'esame colturale**, presentano il vantaggio di dare risultati in tempi brevi. Tre generazioni successive di RAD sono state sviluppate, alla ricerca di una sensibilità sempre maggiore (*per approfondimenti sulla sensibilità di un test, vedi inserto*). I test solitamente utilizzati dai pediatri sono quelli di II generazione che si basano su tecniche immunoenzimatiche (EIA). L'ultima generazione di test usa la tecnologia immunottica (OIA). Secondo isolate segnalazioni gli OIA sarebbero attendibili quanto l'esame colturale;<sup>37</sup> la diffusione di questo tipo di test è però ancora limitata, in parte per il maggior costo e laboriosità di esecuzione.

#### Predittività del RAD (*vedi inserto*)

Sono state identificate due revisioni della letteratura che riassumono gli studi di validazione attualmente disponibili sui test rapidi. La **sensibilità e specificità dei RAD dipendono** dalla metodica del test, dalla ditta produttrice (a parità di metodica) e dalla modalità di prelievo del tampone.<sup>37,38</sup> In generale **nessuno** dei RAD studiati, se non in sporadiche segnalazioni, ha dimostrato una sensibilità superiore al 95% (viene ritenuta tollerabile una percentuale di falsi negativi non superiore al 5%). Quasi tutti i RAD hanno una specificità superiore al 95%, quindi meno del 5% di falsi positivi:<sup>37,38</sup>

- un RAD positivo indica quindi, per l'elevata

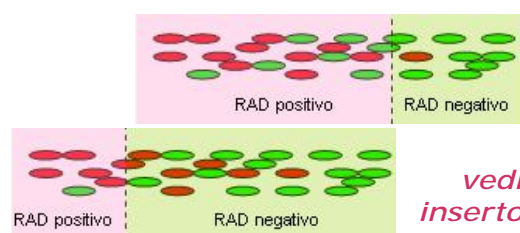
specificità del test, la necessità di istituire una terapia antibiotica (difficilmente si tratta di un falso positivo);

- un RAD negativo, invece, per l'insufficiente sensibilità del test, non è dirimente e necessiterebbe di un esame colturale di conferma (si potrebbe trattare di un falso negativo).

E' possibile tuttavia che la maggior parte dei falsi negativi al RAD sia rappresentato dai portatori sani di *S. pyogenes*, in cui il numero di colonie presenti è così basso da non essere rilevato dal RAD, ma solo dalla coltura. Questa ipotesi attende di essere confermata.

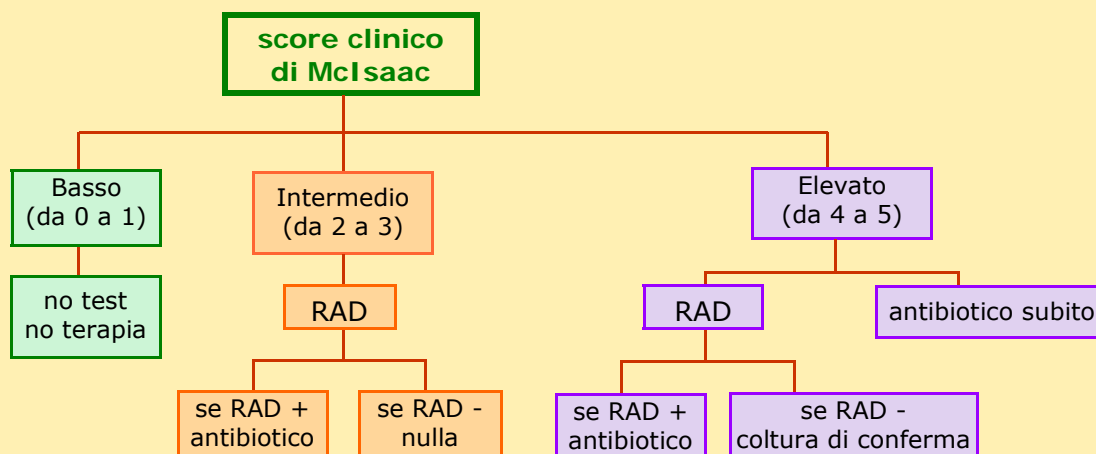
#### Attenzione!

La sensibilità dei RAD (*vedi inserto*) non è fissa per un certo tipo di test, ma aumenta proporzionalmente al numero di segni suggestivi di infezione da *S. pyogenes*. In assenza di sintomi tipici per infezione da *S. pyogenes* la sensibilità del test è bassa ed è quindi sconsigliato eseguirlo. Questo fenomeno è noto come **spectrum bias**.<sup>39</sup>



### IN PRATICA

In base alle conoscenze attuali, tenendo in considerazione la situazione epidemiologica locale e il rischio del singolo paziente, la gestione del mal di gola può essere riassunta nel seguente schema decisionale:



# FARINGOTONSILLITE

## Spunti per indirizzare la decisione terapeutica

### La strategia della vigile attesa in pratica

Una revisione sistematica Cochrane ha confrontato la **terapia antibiotica immediata** (penicillina V in 3-4 dosi per 10 giorni) con la **strategia di vigile attesa**<sup>40</sup> in pazienti con infezioni delle alte vie respiratorie. Dei 7 trial inclusi solo 4 si riferivano al mal di gola nella popolazione pediatrica. L'eterogeneità degli studi non ha permesso di ottenere un risultato complessivo; solo 1 dei 4 studi ha mostrato, infatti, una differenza fra i due gruppi: in 3° giornata, nel gruppo "trattamento immediato" si è registrato 1 grado di febbre in meno, una riduzione assoluta del rischio di dolore del 52% e di malessere del 34,5%. Gli altri **studi non hanno rilevato alcuna differenza fra il trattamento antibiotico immediato e la vigile attesa in termini di guarigione immediata**. Inoltre, 2 dei 4 studi hanno registrato una riduzione significativa di ricadute e ricorrenze nel gruppo di vigile attesa.

#### Il trattamento può attendere...

Per prevenire le complicanze dell'infezione da *S. pyogenes* è sufficiente iniziare la terapia antibiotica **entro 9 giorni** dall'esordio dei sintomi.<sup>41</sup>



### E il "portatore sano"?

Si definisce "portatore sano" il paziente con esame colturale positivo senza variazioni nel titolo anticorpale determinato in due misurazioni successive, indipendentemente dalla presenza di sintomi clinici.<sup>32</sup>

**Come identificarlo?** Il sospetto di portatore sano deve sorgere quando un bambino non risponde prontamente (entro 24 ore) alla terapia antibiotica, oppure quando due episodi di mal di gola con RAD positivo si susseguono in tempi ravvicinati (entro 1 mese). In questi casi si deve eseguire un RAD durante una fase di benessere; se il test risulta positivo si tratta di un portatore sano.

**Quanto è frequente?** Secondo le linee guida Nord Americane<sup>32</sup> la percentuale di portatori sani varia dal 10 al 25% della popolazione pediatrica, mentre secondo le linee guida Scozzesi<sup>31</sup> arriva fino al 40%. Due studi di popolazione hanno mostrato una frequenza del 27-32% su bambini in età scolare in USA,<sup>42</sup> e del 20% in India.<sup>43</sup> Non sono stati reperiti dati italiani.

**Quali rischi?** Il portatore sano ha un rischio basso di diffondere l'infezione e bassissimo o assente di sviluppare le complicanze non suppurative (malattia reumatica, glomerulo nefrite).

**Quando è necessario trattare?** Secondo le linee guida, le indicazioni all'eradicazione del portatore sano sono: la convivenza con un paziente a rischio di malattia reumatica o la presenza in famiglia di infezioni dovute a ripetuti contagi fra i componenti.<sup>32</sup>

### *S. pyogenes*: le resistenze in Emilia Romagna

La seguente tabella mostra il profilo di resistenza di *S. pyogenes* ad alcuni antibiotici in Emilia Romagna (dati del 2005). I batteri sono stati isolati da materiale proveniente da infezioni delle alte e basse vie respiratorie di 2229 pazienti (per la maggior parte ambulatoriali) di età <15 anni.

	Antibiotici	Pazienti N°	Resistenti %	Resistenti (R) + Intermedi (I) %
S. pyogenes	eritromicina	2228	19.7 *	21.0 **
	clindamicina	2123	10.8 *	11.4 **
	cotrimoxazolo ***	596	78.4	81.2
	penicillina G amoxicillina ampicillina	In laboratorio non sempre viene testata la sensibilità dello <i>S. pyogenes</i> a questi antibiotici (non sono segnalate resistenze)		

Modificata da: Gagliotti C.<sup>20</sup>

(\*) Resistenti eritromicina/clindamicina: MIC $\geq$ 1  $\mu$ g/ml

(\*\*) Totale resistenti eritromicina/clindamicina: include sia i germi resistenti (MIC $\geq$ 1  $\mu$ g/ml) sia quelli a sensibilità intermedia (MIC=0.5 $\mu$ g/ml)

(\*\*\*) Non tutte le linee guida microbiologiche forniscono il breakpoint per il cotrimoxazolo.

**La resistenza del *S. pyogenes* ai macrolidi** può essere di tipo genetico o indotto. È stato dimostrato che una riduzione nell'uso dei macrolidi può diminuire le resistenze. In Italia il livello di resistenza è elevato<sup>44</sup> anche se si osservano delle variazioni in aree vicine.<sup>45</sup>

### IN PRATICA

- Nella faringotonsillite la strategia di vigile attesa (di 48-72 ore) riduce il rischio di ricadute e ricorrenze, senza un aumento delle complicanze.
- Il portatore sano è frequente e generalmente non andrebbe trattato.
- Lo *S. pyogenes* è sempre sensibile all'amoxicillina. Nella nostra realtà è invece frequente la resistenza ai macrolidi e al cotrimoxazolo.



# FARINGOTONSILLITE

## Terapia antibiotica: dosi e durata

### Le complicanze ieri e oggi

Studi sull'efficacia degli antibiotici nel prevenire le complicanze suppurative (otite, sinusite, ascesso peritonsillare) e non suppurative (malattia reumatica, glomerulonefrite) delle infezioni da *S. pyogenes* sono disponibili solo per la penicillina G (iniettiva).<sup>46</sup>

Questi studi, inclusi in una **revisione sistematica** Cochrane, sono stati condotti negli anni '50 e si riferiscono ad una popolazione di giovani reclute statunitensi.

Nessuno studio pubblicato successivamente ha potuto valutare l'efficacia di altri antibiotici nel prevenire le complicanze, a causa della forte riduzione nell'incidenza delle stesse: tali studi hanno valutato esclusivamente la risoluzione dei sintomi acuti.

### Amoxicillina: il farmaco di scelta

Le principali linee guida continuano a raccomandare la penicillina V per 10 giorni come terapia di scelta.<sup>30-32</sup> Tuttavia, alcuni recenti RCT, condotti su bambini con faringotonsillite da *S. pyogenes* (diagnosi clinica+laboratoristica), hanno valutato l'efficacia di schemi terapeutici alternativi. Di seguito i risultati dei confronti effettuati.

#### Efficacia

Due RCT hanno confrontato **penicillina V** con **amoxicillina**.<sup>47,48</sup> Da entrambi è risultato che **l'amoxicillina è più efficace** sia in termini di guarigione clinica (17% di guarigioni in più) che batteriologica (dal 6% al 25% di eradicazioni in più).

#### Durata della terapia

In un RCT, condotto su 321 bambini, è stata confrontata **penicillina V** (45 mg/Kg/die in 3 somministrazioni) per **10 giorni** e **amoxicillina** (50 mg/Kg/die in due somministrazioni) per **6 giorni**:<sup>49</sup> non si sono evidenziate differenze nella percentuale di eradicazione, ricadute, ricorrenze ed effetti collaterali fra i due trattamenti. Nei trattati con amoxicillina si è osservato un aumento statisticamente significativo della adesione alla terapia (+20%). L'efficacia della terapia breve è stata confermata in un successivo trial multicentrico condotto su 517 bambini.<sup>50</sup>

#### Numero di somministrazioni

Due RCT hanno valutato l'efficacia di un numero ridotto di somministrazioni di amoxicillina.

Il primo, condotto su 157 pazienti, ha confrontato un trattamento per 10 giorni con **penicillina V** somministrata ogni **6-8 ore** con **amoxicillina** (50 mg/Kg) in **un'unica somministrazione** giornaliera.<sup>51</sup> Lo studio ha dimostrato che:

- non c'è differenza fra i due trattamenti nella percentuale di guarigione clinica;
- nel gruppo trattato con amoxicillina si è osservato un 6% di eradicazione in più (differenza statisticamente significativa).

Il secondo RCT, condotto su 652 bambini, ha confrontato la **monosomministrazione** di **amoxicillina** con **2 somministrazioni** al giorno per 10 giorni.<sup>52</sup> Non sono state registrate differenze nei due gruppi rispetto alla percentuale di fallimenti, all'adesione alla terapia e agli effetti collaterali.



### IN PRATICA

Amoxicillina al dosaggio di 40-50 mg/Kg/die in due somministrazioni giornaliere per 6 giorni è più efficace della tradizionale terapia con penicillina V per 10 giorni in termini di guarigione clinica ed eradicazione batterica. Questo schema terapeutico, inoltre, consente di ottenere una maggiore aderenza al trattamento.

# COME FUNZIONANO I $\beta$ LATTAMICI

## Attività battericida e tempo sopra MIC

Modelli di previsione dell'efficacia antibatterica degli antibiotici, basati su studi sperimentali, suggeriscono che l'efficacia dei  $\beta$  lattamici  **dipende dal tempo**  in cui la concentrazione del farmaco è superiore a quella minima inibente la crescita del 90% delle colonie ( $MIC_{90}$ ) del microrganismo responsabile dell'infezione.  **E' sufficiente che la concentrazione plasmatica del  $\beta$  lattamico superi la  $MIC_{90}$  per il 40-50% dell'intervallo fra due somministrazioni per raggiungere un'eradicazione batterica dell'80-85%.<sup>21</sup>**  Un ulteriore aumento del tempo sopra MIC comporta solo un modesto incremento della percentuale di eradicazione (vedi figura 2).

**E' stato dimostrato che, nella terapia dell'OMA, il tempo sopra MIC calcolato nel plasma ha lo stesso valore predittivo di quello calcolato nell'orecchio medio.<sup>21</sup>**

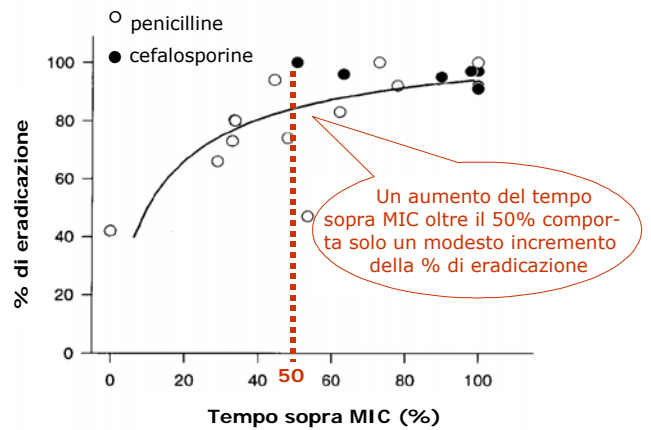
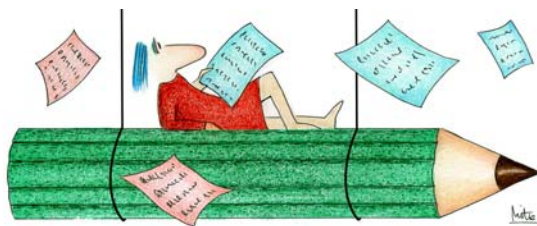


Figura 2. Correlazione fra il tempo sopra MIC per penicilline e cefalosporine (espresso come % dell'intervallo fra due somministrazioni) nel plasma e la % di eradicazione in pazienti con OMA da *S. pneumoniae*.

### RIASSUMENDO

Un antibiotico  $\beta$  lattamico è da considerare potenzialmente efficace quando mantiene una concentrazione plasmatica superiore alla MIC dell'agente patogeno da eradicare per almeno il 50% del tempo che intercorre fra due somministrazioni.

## Cinetica e MIC

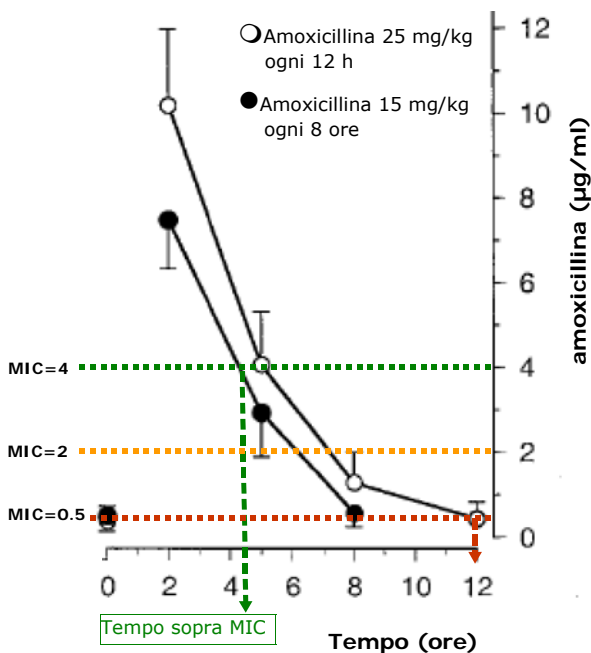


Figura 3: curve plasmatiche ottenute dopo 3 giorni di somministrazione orale di amoxicillina 25 mg/kg ogni 12 ore o di amoxicillina 15 mg/kg ogni 8 ore a bambini di età 3-59 mesi in rapporto a diversi valori di MIC. Il punto in cui la freccia incontra l'asse delle ascisse definisce il tempo sopra MIC.

Secondo il modello proposto, gli elementi che concorrono a mantenere la concentrazione plasmatica superiore alla MIC, per almeno il 50% dell'intervallo fra due somministrazioni, sono:

- le caratteristiche cinetiche dell'antibiotico
- la MIC del germe da eradicare.<sup>53</sup>

Nella figura 3 vengono proposti alcuni possibili scenari che presentano l'interazione fra le reali curve cinetiche che si ottengono somministrando l'amoxicillina (a due diversi dosaggi ed intervalli di somministrazione) e tre valori di MIC che è possibile incontrare nella pratica clinica.<sup>54</sup>

Dalla figura si vede che l'intervallo di somministrazione gioca un ruolo importante. Le concentrazioni plasmatiche ottenute somministrando amoxicillina ogni 8 ore si mantengono superiori alla MIC più elevata (linea verde) per oltre 4 ore (freccia verde), quindi per un tempo superiore al 50% dell'intervallo fra due somministrazioni.

Quando la MIC è molto bassa (linea rossa) una somministrazione ogni 12 ore è potenzialmente efficace.

### RIASSUMENDO

All'aumentare della MIC, intervalli di somministrazione più ravvicinati aumentano la probabilità di mantenere concentrazioni plasmatiche efficaci.

## COME FUNZIONANO I $\beta$ LATTAMICI

Se si considerano *S. pyogenes*, l'agente patogeno della faringotonsillite, e *S. pneumoniae*, agente patogeno su cui mirare il trattamento in caso di OMA, e le loro MIC nella realtà italiana si può osservare che:

### Agenti patogeni e MIC

In Emilia Romagna, nella quasi totalità dei casi, lo *S. pneumoniae* presenta una MIC per l'amoxicillina  $\leq 2 \mu\text{g/ml}$ . È raro l'isolamento di ceppi con MIC equivalente a  $4 \mu\text{g/ml}$  (resistenza intermedia).

Le MIC per amoxicillina dello *S. pyogenes* sono invece SEMPRE  $\leq 0,5 \mu\text{g/ml}$ .

### Trattamenti

Nel trattamento delle patologie in cui è coinvolto lo *S. pneumoniae* non si può escludere (anche se limitatamente a rari casi) di incontrare germi in cui è necessario mantenere concentrazione di amoxicillina fra 2 e  $4 \mu\text{g/ml}$  per almeno 4-5 ore. Ciò è possibile solo somministrando dosi standard di amoxicillina (50 mg/kg/die) **ogni 8 ore**.

Quando l'agente patogeno è lo *S. pyogenes*, in considerazione dei bassi valori di MIC, è possibile ridurre il numero di somministrazioni di amoxicillina **ogni 12 ore**, sempre a dosaggio standard.

### Pneumococco e... cefalosporine

Una revisione<sup>21</sup> ha applicato il modello descritto<sup>54</sup> alle curve cinetiche di diversi  $\beta$  lattamici ai dosaggi utilizzati solitamente in età pediatrica, nell'ipotesi di dover trattare una infezione da *S. pneumoniae* proveniente da una popolazione con MIC<sub>50</sub> per amoxicillina pari a  $0,25 \mu\text{g/ml}$  e MIC<sub>90</sub> pari a  $1 \mu\text{g/ml}$ . Viene definita MIC<sub>50</sub> la concentrazione di antibiotico in grado di inibire la crescita del 50% delle colonie; è importante ricordare che nella pratica clinica deve essere utilizzata la MIC<sub>90</sub>.

I dati mostrano (vedi figura 4) che fra gli antibiotici orali, l'unico che presenti un tempo sopra MIC<sub>90</sub> adeguato a raggiungere una buona percentuale di eradicazione batterica è amoxicillina a dosaggio di 40mg/Kg/die in tre dosi. Fra le cefalosporine orali nessuna si mantiene sopra MIC<sub>90</sub> per almeno il 50% del tempo; solo il ceftriaxone somministrato IM, alla posologia di 50 mg/die è ampiamente al di sopra dei parametri richiesti, ma in generale non è raccomandato il ricorso alla terapia iniettiva per trattare una OMA.<sup>21</sup>

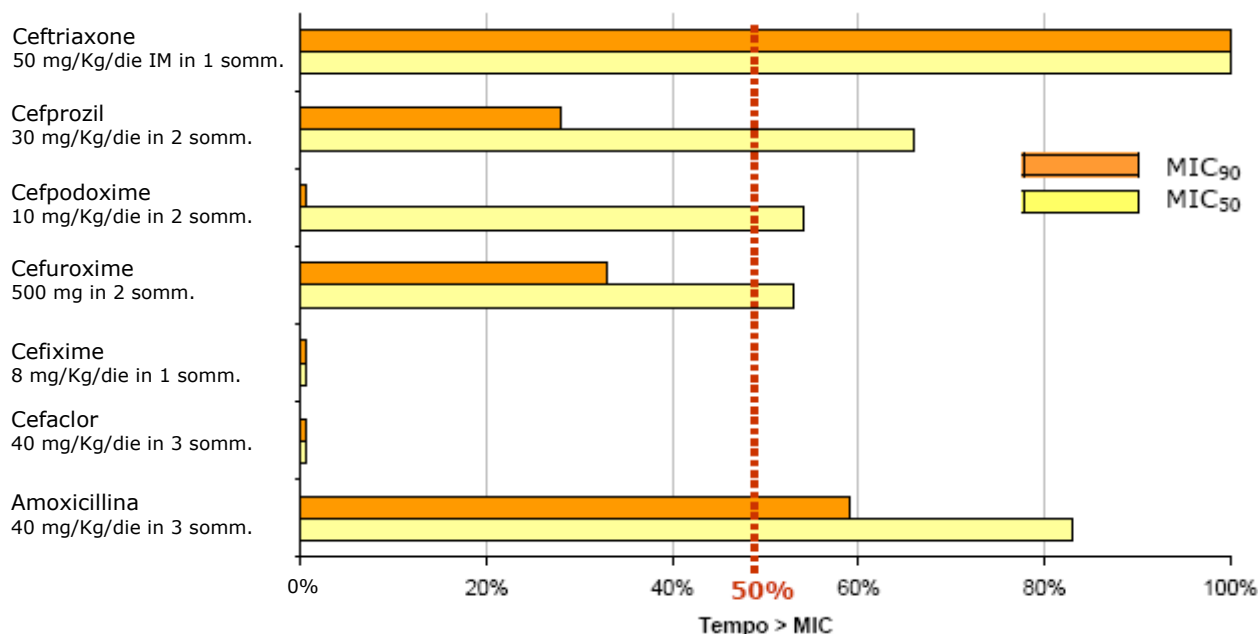


Figura 4. Percentuale dell'intervallo fra due somministrazioni in cui le concentrazioni plasmatiche di vari  $\beta$  lattamici permangono sopra le MIC di ceppi di *S. pneumoniae* (MIC<sub>50</sub> per amoxicillina pari a  $0,25 \mu\text{g/ml}$ , MIC<sub>90</sub> pari a  $1 \mu\text{g/ml}$ ).

### IN PRATICA

- Quando si inizia una terapia antibiotica empirica è importante considerare: l'agente patogeno sospetto, il suo profilo di resistenza locale e le caratteristiche cinetiche dell'antibiotico scelto.
- Se l'agente etiologico sospetto è lo *S. pneumoniae*, nella realtà epidemiologica dell'Emilia Ro-

magna (e in generale in Italia), amoxicillina alla dose standard somministrata ogni 8 ore è da considerare efficace. Fra le cefalosporine orali nessuna soddisfa i criteri di efficacia.

- Se l'agente etiologico è lo *S. pyogenes* è possibile somministrare una dose standard di amoxicillina ogni 12 ore.

# OTITE MEDIA ACUTA E FARINGITE IN ETÀ PEDIATRICA

## Considerazioni conclusive

### Otite media acuta

- In un bambino con diagnosi di OMA, la strategia di vigile attesa (48-72 ore dalla diagnosi) si è dimostrata utile e fattibile. Questo approccio non aumenta il rischio di complicanze per il bambino, è ben accetto dalle famiglie e riduce inoltre il rischio di fallimento terapeutico e il ricorso inappropriato al pediatra in successivi episodi infettivi.
- Quando la terapia antibiotica è necessaria, deve essere efficace nei confronti di pneumococco. La terapia empirica con amoxicillina al dosaggio standard di 40-50mg/Kg/die in tre somministrazioni per 5-7 giorni si è dimostrata quella più appropriata (vedi pag. 4).
- In caso di sospetta infezione da pneumococco, l'aggiunta di acido clavulanico ad amoxicillina non ha un razionale terapeutico (vedi pag. 4 e 10).
- Le cefalosporine orali non sono efficaci in questa patologia, come risulta dai dati di farmacocinetica.

### Faringotonsillite

- Gli score diagnostici (quello di McIsaac è il più utilizzato) e la loro integrazione con test rapidi (RAD) possono facilitare la gestione del bambino con mal di gola e segni obiettivi suggestivi di faringotonsillite da *S. pyogenes*. L'esame colturale può essere utilizzato quando permangono dubbi su un'eventuale eziologia batterica (vedi algoritmo a pag 7).
- La strategia di vigile attesa (48-72 ore) non aumenta i rischi di complicanze e riduce il tasso di ricorrenze.
- Quando la terapia antibiotica è indicata, l'amoxicillina al dosaggio di 40-50 mg/Kg/die in 2 somministrazioni per 6 giorni si è dimostrata la scelta più appropriata. Questo schema terapeutico, oltre ad essere più efficace della tradizionale terapia con penicillina V, consente un tasso più elevato di adesione al trattamento.

## Dati di prescrizione regionali (2000-2004)

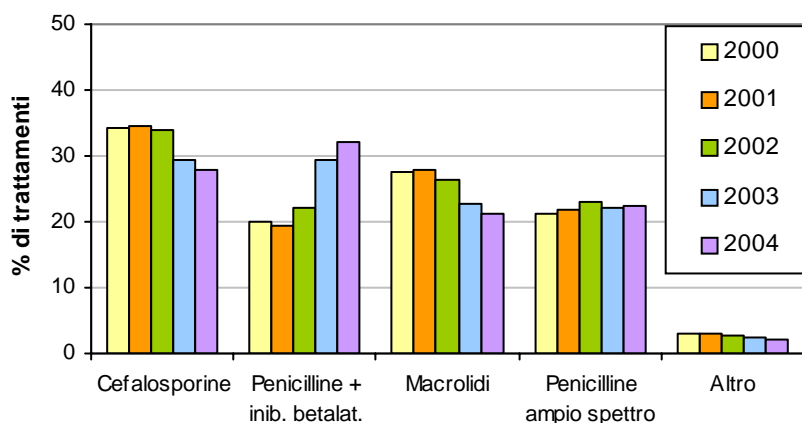


Figura 5. Distribuzione % delle diverse classi di antibiotici prescritti alla popolazione pediatrica (0-14 anni) nella regione Emilia Romagna fra il 2000 e il 2004. Modificata da: Gagliotti C.<sup>20</sup>

Nella regione Emilia Romagna dal 2000 al 2004 si è registrata una progressiva riduzione nella prescrizione di cefalosporine e di macrolidi (vedi fig.5). Fra le penicilline c'è da segnalare un netto ed esclusivo aumento di quelle associate all'inibitore delle  $\beta$  lattamasi (il farmaco maggiormente prescritto in età pediatrica in Italia).<sup>8</sup>

Questa pubblicazione va citata come:  
**Di Mario S, Marata AM, Formoso G, Magrini N.** Otite media acuta e faringite in età pediatrica. Antibiotico quando e come? *Pacchetti Informativi sui Farmaci*. 2006; 4:1-12

Gli studi presentati in questa pubblicazione sono stati condivisi con il gruppo di lavoro sul Progetto Regionale Bambini e Antibiotici (PROBA) e rappresenteranno la base delle Linee Guida su otiti e faringotonsilliti dell'Agenzia Sanitaria della Regione Emilia-Romagna.

#### Revisione e discussione

**Roberto Buzzetti** - pediatra, epidemiologo clinico

**Dino Faraguna** - Direttore Dipartimento Materno Infantile Monfalcone-Gorizia

**Mario Sarti** - Laboratorio di analisi chimico-cliniche e microbiologia, AUSL Modena

#### Pediatrati di Libera Scelta

**Cesare Boschini** - Sassuolo

**Maria Catellani** - Modena

**Roberto Cionini** - Sassuolo

**Alfredo Ferrari** - Vignola

**Donatella Galli** - Modena

**Giuseppe Lalinga** - Castelfranco Emilia

**Nadia Lugli** - Mirandola

**Claudio Mangialavori** - Pavullo

**Giovanna Marzullo** - Modena

**Paola Pace** - Modena

**Gianpaolo Rubbiani** - Carpi

**Pacchetti Informativi sui Farmaci n. 4 / 2006** Periodico di Informazione medica dell'Azienda USL di Modena

**CeVEAS** - Centro per la Valutazione dell'Efficacia dell'Assistenza Sanitaria  
viale Muratori, 201 - 41100 Modena - Tel 059 435200 - Fax 059 435222

Direttore responsabile: Nicola Magrini

Vicedirettori: Anna Maria Marata, Giulio Formoso

Editing e grafica: Barbara Paltrinieri

Disegni: Mitra Divshali

Stampa: Premiato Stabilimento Tipografico dei Comuni - Santa Sofia (Fo)

Tiratura 10.700 copie.

Inviato ai medici di medicina generale e ai pediatri.

Disponibile on line all'indirizzo [www.ceveas.it](http://www.ceveas.it)

Registrazione al Tribunale di Modena n.1787 del 27/02/2006

Questa copia è stata chiusa in redazione il 19/12/2006



## BIBLIOGRAFIA

1. McCaig LF et al. Trends in antimicrobial prescribing rates for children and adolescents. *JAMA*. 2002;287:3096-102
2. Cazzato T et al. Drug prescribing in out-patient children in Southern Italy. *Eur J Clin Pharmacol*. 2001;57:611-6
3. Little P et al. Reattendance and complications in a randomised trial of prescribing strategies for sore throat: the medicalising effect of prescribing antibiotics *BMJ*. 1997;315:350-2
4. Bergman M et al. Effect of macrolide consumption on erythromycin resistance in *Streptococcus pyogenes* in Finland in 1997-2001. *Clin Infect Dis*. 2004;38:1251-6
5. 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*. 2004;60:115-9
6. Gagliotti C et al. Macrolide prescriptions and erythromycin resistance of *Streptococcus pyogenes*. *Clin Infect Dis*. 2006;42:1153-6
7. Ehrlich JE et al. Cost-effectiveness of treatment options for prevention of rheumatic heart disease from group A streptococcal pharyngitis in a pediatric population. *Preventive Medicine* 2002;35:250-257
8. 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, Il Pensiero Scientifico Editore Roma, novembre 2004
9. Gadomski AM. Potential interventions for preventing pneumonia among young children: lack of effect of antibiotic treatment for upper respiratory infections. *Pediatr Infect Dis J*. 1993;12:115-20
10. Little P et al. Pragmatic randomised controlled trial of two prescribing strategies for childhood acute otitis media. *BMJ*. 2001;322:336-42
11. McCormick DP et al. Nonsevere acute otitis media: a clinical trial comparing outcomes of watchful waiting versus immediate antibiotic treatment. *Pediatrics*. 2005;115:1455-65
12. Little P et al. Longer term outcomes from a randomised trial of prescribing strategies in otitis media. *Br J Gen Pract*. 2006;56:176-82
13. Spiro DM et al. Wait-and-see prescription for the treatment of acute otitis media. A randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;296:1235-41
14. Rovers MM et al. Antibiotics for acute otitis media: a meta-analysis with individual patient data. *Lancet*. 2006;386:1429-35
15. Glasziou PP et al. Antibiotics for acute otitis media in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 1. Art. No.: CD000219
16. Marchetti F et al. Delayed prescription may reduce the use of antibiotics for acute otitis media: a prospective observational study in primary care. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005;159:679-84
17. Klein JO. Microbiologic efficacy of antibacterial drugs for acute otitis media. *Ped Inf Dis J*. 1993;12:973-5
18. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Twelfth informational supplement. Wayne PA: NCCLS, 2002 (NCCLS document M100-S12, Vol 22, No1)
19. Rosenblut A et al. Penicillin resistance is not extrapolable to amoxicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae* isolated from middle ear fluid in children with acute otitis media. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2006;115:186-90
20. Gagliotti C et al. Uso di antibiotici sistemici e resistenze antibiotiche nella popolazione pediatrica dell'Emilia-Romagna. Regione Emilia-Romagna, Bologna, ottobre 2006. Disponibile al sito: [http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/aree\\_di\\_programma/rischioinfettivo/pr\\_antibres/stpr\\_usoappr\\_antibped/publicazioni/antibiotici\\_pediatria/link/antibiotici\\_pediatria.pdf](http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/aree_di_programma/rischioinfettivo/pr_antibres/stpr_usoappr_antibped/publicazioni/antibiotici_pediatria/link/antibiotici_pediatria.pdf) (ultimo accesso 26.10.2006)
21. Craig W et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in otitis media. *Pediatr Infect Dis J*. 1996;15:255-9
22. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Management of Acute Otitis Media. Diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics* 2004;113:1451-65.
23. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and management of childhood otitis media in primary care. A national clinical guideline. Guideline n 66. SIGN 2003. Disponibile al sito: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign66.pdf> (ultimo accesso 31.07.2006)
24. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Manejo de la otitis media aguda en la infancia. Guía de práctica clínica basada en la evidencia / Pedro Martín Muñoz y Juan Ruiz-Canela Cáceres. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía 2001. Disponibile al sito: [http://www.juntadeandalucia.es/salud/orgdep/AETSA/pdf/otitis\\_GUIA.pdf](http://www.juntadeandalucia.es/salud/orgdep/AETSA/pdf/otitis_GUIA.pdf) (ultimo accesso 31.07.2006)
25. Grilli R. AGREE uno strumento per la valutazione della qualità delle linee-guida cliniche. Regione Emilia-Romagna. Agenzia sanitaria regionale Centro di documentazione per la salute. Dossier 60. 2002. Disponibile al sito: [http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/collana\\_dossier/doss060/link/doss60.pdf](http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/collana_dossier/doss060/link/doss60.pdf) (ultimo accesso 31.07.2006)

## BIBLIOGRAFIA

26. Garrison GD et al. High-dose versus standard-dose amoxicillin for acute otitis media. *Ann Pharmacother.* 2004;38:15-9
27. Kozyrskyj AL et al. Short course antibiotics for acute otitis media. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 2. Art. No.: CD001095
28. Takata GS et al. Evidence assessment of management of acute otitis media: I. The role of antibiotics in treatment of uncomplicated acute otitis media. *Pediatrics.* 2001;108:239-47
29. AAVV. L'otite moyenne aiguë chez l'enfant. L'évolution naturelle est le plus souvent favorable en quelques jours. *Rev Prescr* 2003. 23 (237): 194-208
30. Finnish Medical Society Duodecim. Sore throat and tonsillitis. In: *EBM Guidelines. Evidence-Based Medicine [CD-ROM]*. Helsinki, Finland: Duodecim Medical Publications Ltd.; 2004 May 13
31. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of Sore Throat and Indications for Tonsillectomy. A National Clinical Guideline. Edinburgh (Scotland); 1999. SIGN publication n. 34. Disponibile al sito: <http://www.sign.ac.uk/>
32. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). Acute pharyngitis. Bloomington (MN): Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI); 2005. Disponibile al sito: <http://www.icsi.org>
33. Ebell MH et al. Does this patient have Strep throat? *JAMA.* 2000;284:2912-8
34. Lin MH et al. Predictive value of clinical features in differentiating group A  $\beta$  haemolytic streptococcal pharyngitis in children. *J Microbiol Immunol Infect.* 2003;36:21-5
35. McIsaac WJ et al. The validity of a sore throat score in family practice. *CMAJ.* 2000;163:811-5
36. Attia MW et al. Performance of a predictive model for streptococcal pharyngitis in children. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2001;155:687-91
37. Gerber MA et al. Rapid diagnosis of pharyngitis caused by group A streptococci. *Clin Microbiol Rev.* 2004;17:571-80
38. Medicine and healthcare products regulatory agency. Group A streptococcus rapid antigen detection test kits: a review of evaluation literature. MHRA 04123 Department of health. Jan 2005. Disponibile al sito: <http://www.mhra.gov.uk>
39. Hall MC et al. Spectrum bias of a rapid antigen detection test for group A  $\beta$ -hemolytic streptococcal pharyngitis in a pediatric population. *Pediatrics* 2004;114:182-6
40. Spurling GKP et al. Delayed antibiotics for symptoms and complications of respiratory infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 4. Art. No.: CD004417
41. Catanzaro FJ et al. The role of streptococcus in the pathogenesis of rheumatic fever. *Am J Med.* 1954;17:749-56
42. Martin J et al. Group A streptococci among school-aged children: clinical characteristics and the carrier state. *Pediatrics.* 2004;114:1212-9
43. Shet A et al. Addressing the burden of group A streptococcal disease in India. *Indian J Pediatr.* 2004;71:41-8
44. Montagnani F et al. Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pyogenes* and *Streptococcus pneumoniae*: surveillance from 1993 to 2004 in Central Italy. *J Chemother.* 2006;18:389-93
45. Savoia D et al. Macrolide resistance in group A streptococci. *J Antimicrob Chemother.* 2000;45:41-7
46. Del Mar CB et al. Antibiotics for sore throat. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. Art. No.: CD000023
47. Gopichand I et al. 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).* 1998;37:341-6
48. Feder HM Jr et al. Once-daily therapy for streptococcal pharyngitis with amoxicillin. *Pediatrics.* 1999;103:47-51
49. Cohen R et al. Six-day amoxicillin vs. ten-day penicillin V therapy for group A streptococcal tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J.* 1996;15:678-82
50. Aguilar A et al. Clinical and bacteriologic efficacy of amoxycillin b.d. (45 mg/kg/day) versus amoxycillin t.d.s (40 mg/kg/day) in children with group A beta-hemolytic streptococcal tonsillopharyngitis. *J Chemother.* 2000;12:396-405
51. Shvartzman P et al. Treatment of streptococcal pharyngitis with amoxycillin once a day. *BMJ* 1993;306:1170-2
52. Clegg HW et al. Treatment of streptococcal pharyngitis with once-daily compared with twice-daily amoxicillin: a noninferiority trial. *Pediatr Infect Dis J.* 2006;25:761-7
53. Canafax DM et al. Amoxicillin middle ear fluid penetration and pharmacokinetics in children with acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J.* 1998;17:149-56
54. Fonseca W et al. Comparing pharmacokinetics of amoxicillin given twice or three times per day to children older than 3 months with pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47:997-1001