

S1. Faringotonsillite

Raccomandazioni 1-10

PICOs

1) *E' necessario trattare la faringotonsillite (FT) da streptococco β -emolitico di gruppo A (SBEGA) con antibiotico?*

P Nei bambini affetti da FT da SBEGA

I la terapia antibiotica

C rispetto a nessuna terapia o la sola terapia sintomatica

O1 è più efficace nel ridurre la gravità e/o la durata della sintomatologia?

O2 aumenta il rischio di recidive?

O3 aumenta il rischio di complicanze suppurative?

O4 aumenta il rischio di complicanze non suppurative (malattia reumatica, ...)?

2) *A parte la penicillina V, l'amoxicillina può essere ancora considerata l'antibiotico di scelta nella terapia della faringotonsillite (FT) da streptococco β -emolitico di gruppo A (SBEGA)?*

P Nei bambini affetti da FT da SBEGA

I la terapia con altri antibiotici (amoxi-clav, macrolidi, cefalosporine)

C rispetto alla terapia con amoxicillina

O1 riduce significativamente la gravità e/o la durata della sintomatologia?

O2 riduce significativamente il rischio di recidive?

O3 riduce significativamente il rischio di complicanze suppurative?

O4 riduce significativamente il rischio di complicanze non suppurative (malattia reumatica, ...)?

3) *La durata della terapia antibiotica della FT da SBEGA può essere inferiore a 10 giorni?*

P Nei bambini affetti da FT da SBEGA

I la terapia antibiotica di durata inferiore a 10 giorni

C rispetto alla terapia antibiotica per 10 giorni

O1 è parimenti efficace nel ridurre la gravità e/o la durata della sintomatologia?

O2 aumenta il rischio di recidive?

O3 aumenta il rischio di complicanze suppurative?

O4 aumenta il rischio di complicanze non suppurative (es. malattia reumatica,...)?

4) *Nei bambini allergici alle penicilline quali antibiotici possono essere somministrati nella terapia della FT da SBEGA?*

P Nei bambini allergici alle penicilline affetti da FT da SBEGA

I la terapia con altri antibiotici precedentemente assunti e tollerati: macrolidi o cefalosporine

C rispetto alla terapia con amoxicillina

O1 è efficace nel ridurre la gravità e/o la durata della sintomatologia?

O2 è efficace nel ridurre il rischio di recidive?

O3 è efficace nel ridurre il rischio di complicanze suppurative?

O4 è efficace nel ridurre il rischio di complicanze non suppurative (malattia reumatica, ...)?

5) *Quale o quali antibiotici devono essere raccomandati come terapia di prima scelta delle FT da SBEGA recidivanti dopo terapia con amoxicillina?*

P Nei bambini con FT da SBEGA recidivanti dopo terapia con amoxicillina alla dose di 50 mg/kg/die,

I una diversa terapia antibiotica: **I1** Amoxicillina alla dose di 80-90 mg/kg/die

I2 Amoxicillina-ac. Clavulanico

I3 Cefalosporine

I4 Macrolidi

I5 Altro (per es. Clindamicina, Rifampicina, Sulfametoxazolo + Trimetoprim, ecc.)

C rispetto alla terapia con penicillina **V**

O1 è efficace nel ridurre la gravità e/o la durata della sintomatologia?

O2 è efficace nel ridurre il rischio di recidive?

O3 è efficace nel ridurre il rischio di complicanze suppurative?

O4 è efficace nel ridurre il rischio di complicanze non suppurative (malattia reumatica, ...)?

6) *Qual è la corretta posologia dell'amoxicillina nella terapia della FT da SBEGA?*

P Nei bambini affetti da FT da SBEGA, a parità di dose giornaliera

I la somministrazione di amoxicillina ogni 12 ore (50 mg/kg/die in 2 dosi giornaliere)

C rispetto alla somministrazione di amoxicillina ogni 8 ore (50 mg/kg/die in 3 dosi giornaliere)

O1 è parimenti efficace nel ridurre la gravità e/o la durata della sintomatologia?

O2 aumenta il rischio di recidive?

O3 aumenta il rischio di complicanze suppurative?

O4 aumenta il rischio di complicanze non suppurative (malattia reumatica, ...)?

7) *Gli antibiotici somministrati per via parenterale, specificamente intramuscolare (in particolare, benzatinpenicillina e ceftriaxone) sono più efficaci dell'amoxicillina per os nella terapia della FT da SBEGA?*

P Nei bambini affetti da FT da SBEGA

I la terapia con altri antibiotici per via parenterale, specificamente intramuscolare (in particolare benzatinpenicillina, ceftriaxone)

C rispetto alla terapia con amoxicillina

O1 riduce significativamente la gravità e/o la durata della sintomatologia?

O2 riduce significativamente il rischio di recidive?

O3 riduce significativamente il rischio di complicanze suppurative?

O4 riduce significativamente il rischio di complicanze non suppurative (malattia reumatica, ...)?

8) *E' necessario trattare con antibiotico la faringotonsillite (FT) batterica non streptococcica (da Fusobacterium spp., altri anaerobi, Staphylococcus aureus, ecc.)?*

P Nei bambini affetti da FT batterica non streptococcica

I la terapia antibiotica

C rispetto a nessuna terapia o la sola terapia sintomatica

O1 è parimenti efficace nel ridurre la gravità e/o la durata della sintomatologia?

O2 aumenta il rischio di recidive?

O3 aumenta il rischio di complicanze suppurative?

9) A parte quelli che possono risultare efficaci in base all'antibiogramma, qual è l'antibiotico di scelta nella terapia delle FT non streptococciche?

- P** Nei bambini affetti da FT batterica non streptococcica
I la terapia empirica con amoxicillina
C rispetto alla terapia empirica con altri antibiotici (amoxi-clav, macrolidi, cefalosporine)
O1 riduce significativamente la gravità e/o la durata della sintomatologia?
O2 riduce significativamente il rischio di recidive?
O3 riduce significativamente il rischio di complicanze suppurative?

10) La durata della terapia antibiotica della FT non streptococcica può essere inferiore a 10 giorni?

- P** Nei bambini affetti da FT batterica non streptococcica
I la terapia antibiotica di breve durata (inferiore a 10 giorni)
C rispetto alla terapia antibiotica di 10 giorni
O1 è parimenti efficace nel ridurre la gravità e/o la durata della sintomatologia?
O2 aumenta il rischio di recidive?
O3 aumenta il rischio di complicanze suppurative?

PAROLE CHIAVE

Popolazione

PUBMED

Child* OR pediatric*
Pharyngitis
sore throat
"tonsillitis"[MeSH Terms] OR tonsillitis[Text Word]
"streptococcus pyogenes"[MeSH Terms] OR streptococcus pyogenes[Text Word]

EMBASE

'tonsillitis'/exp OR tonsillitis
('streptococcus'/exp OR streptococcus) AND pyogenes

SCOPUS

pharyngitis
group a streptococcus beta hemolyticus
bacterial tonsillitis
streptococcus pyogenes
streptococcal tonsillopharyngitis
children
pediatrics
sore throat
fusobacterium
staphylococcus

COCHRANE LIBRARY

sore throat pediatric
children or pediatrics
pharyngitis
streptococcal tonsillopharyngitis
Streptococcal pharyngitis
Recurrent Streptococcal pharyngitis
Tonsillitis
penicillin allergy

Fattori d'esposizione / Confronto

PUBMED

"anti-bacterial agents"[All Fields] OR "anti-bacterial agents"[MeSH Terms] OR antibiotic[Text Word]
"amoxicillin"[MeSH Terms] OR amoxicillin[Text Word]
"amoxicillin-potassium clavulanate combination"[MeSH Terms] OR amoxicillin clavulanic acid[Text Word]
"cephalosporins"[MeSH Terms] OR cephalosporin[Text Word]
"macrolides"[MeSH Terms] OR macrolide[Text Word]
"azithromycin"[MeSH Terms] OR azitrocin[Text Word],
"clarithromycin"[MeSH Terms] OR clarithromycin[Text Word],
eritro"erythromycin"[MeSH Terms] OR erythromycin[Text Word]
"clindamycin"[MeSH Terms] OR clindamycin[Text Word]
"Rifampin"[Mesh]
"trimethoprim, sulfamethoxazole drug combination"[MeSH Terms] OR cotrimoxazole[Text Word]
"Injections, Intramuscular"[Mesh]
"Penicillin V"[Mesh]
"Penicillin G Benzathine"[Mesh]
"ceftriaxone"[MeSH Terms] OR ceftriaxon[Text Word]
"anti-inflammatory agents"[All Fields] OR "anti-inflammatory agents"[MeSH Terms]
"Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal"[Mesh]
"acetaminophen"[MeSH Terms] OR paracetamol[Text Word]
"administration and dosage" [Subheading]

EMBASE

'antiinfective agent'
'amoxicillin'
'amoxicillin plus clavulanic acid'
'cephalosporin derivative'
'macrolide'
'clindamycin'
'cotrimoxazole'
'intramuscular drug administration'
'parenteral drug administration'
'penicillin V'
'benzathine penicillin'
'ceftriaxone'
symptomatic AND therapy

'antiinflammatory agent'
'paracetamol'
'drug dose'

SCOPUS

antibiotic
antibiotic therapy
amoxicillin
dose
cephalosporins
macrolide
intramuscular

COCHRANE LIBRARY

amoxicillin
intravenous or intramuscular
dose
interval
every 12 hours
every 8 hours
treatment

Esiti

PUBMED

"complications"[Subheading] OR complications[Text Word]
"recurrence"[MeSH Terms] OR relapse[Text Word]
"Suppuration"[Mesh]
"rheumatic fever"[MeSH Terms] OR rheumatic fever[Text Word]
"hospitalization"[MeSH Terms] OR hospitalization[Text Word]

EMBASE

'complications'/exp OR complications
'recurrent disease', 'recurrence risk'
'suppuration'
'rheumatic fever'
hospitalization

SCOPUS

recurrence

COCHRANE LIBRARY

(nessuno)

Ricerca Revisioni Sistematiche

PUBMED

#1

((("pharyngitis"[MeSH Terms] OR "tonsillitis"[MeSH Terms] OR "sore throat"[All Fields] OR "tonsillophar*" [All Fields]) AND ("streptococc*" [All Fields] OR "pyogen*" [All Fields] OR "group A" [All Fields]) AND ("anti-bacterial agents"[MeSH Terms] OR "antibiotic*" [All Fields] OR "therapy" [All Fields]) AND ("child*" [All Fields] OR "pediatr*" [All Fields]) AND ("complicat*" [All Fields] OR "recur*" [All Fields] OR "suppur*" [All Fields] OR "rheumatic" [All Fields])) AND ((y_10[Filter]) AND (meta-analysis[Filter] OR review[Filter] OR systematicreview[Filter]) AND (english[Filter]))

#2

((("pharyngitis"[MeSH Terms] OR "tonsillitis"[MeSH Terms] OR "sore throat"[All Fields] OR "tonsillophar*" [All Fields]) AND ("streptococc*" [All Fields] OR "pyogen*" [All Fields] OR "group A" [All Fields]) AND ("anti-bacterial agents"[MeSH Terms] OR "antibiotic*" [All Fields] OR "therapy" [All Fields]) AND ("durat*" OR "day" OR "days")) AND ("child*" [All Fields] OR "pediatr*" [All Fields]) AND ("complicat*" [All Fields] OR "recur*" [All Fields] OR "suppur*" [All Fields] OR "rheumatic" [All Fields]) AND ("amoxicillin"[MeSH Terms] OR "penicillin") AND ((y_10[Filter]) AND (meta-analysis[Filter] OR review[Filter] OR systematicreview[Filter]) AND (english[Filter]))

#3

((("child"[MeSH Terms] OR "child" [All Fields] OR "children" [All Fields] OR "child s" [All Fields] OR "children s" [All Fields] OR "childrens" [All Fields] OR "childs" [All Fields]) AND ("pharyngitis"[MeSH Terms] OR "pharyngitis" [All Fields] OR "pharyngitides" [All Fields])) OR ((("palatine tonsil"[MeSH Terms] OR ("palatine" [All Fields] AND "tonsil" [All Fields]) OR "palatine tonsil" [All Fields] OR "tonsil" [All Fields] OR "tonsils" [All Fields] OR "tonsilitis" [All Fields] OR "tonsillitis"[MeSH Terms] OR "tonsillitis" [All Fields] OR "tonsillitides" [All Fields] OR "tonsills" [All Fields]) AND ("streptococcus pyogenes"[MeSH Terms] OR ("streptococcus" [All Fields] AND "pyogenes" [All Fields]) OR "streptococcus pyogenes" [All Fields]) AND ("benzylpenicillins" [All Fields] OR "penicillin g" [MeSH Terms] OR "penicillin g" [All Fields] OR "benzylpenicillin" [All Fields] OR "penicilline" [All Fields] OR "penicillines" [All Fields] OR "penicillins" [MeSH Terms] OR "penicillins" [All Fields] OR "penicillin" [All Fields]) AND ("allergie" [All Fields] OR "hypersensitivity" [MeSH Terms] OR "hypersensitivity" [All Fields] OR "allergies" [All Fields] OR "allergy" [All Fields] OR "allergy and immunology" [MeSH Terms] OR ("allergy" [All Fields] AND "immunology" [All Fields]) OR "allergy and immunology" [All Fields]) AND ("complications" [Subheading] OR complications [Text Word] OR "recurrence" [MeSH Terms] OR relapse [Text Word] OR "Suppuration" [Mesh] OR "rheumatic fever" [MeSH Terms] OR rheumatic fever [Text Word] OR "hospitalization" [MeSH Terms] OR hospitalization [Text Word])) AND ((y_10[Filter]) AND (meta-analysis[Filter] OR systematicreview[Filter]) AND (english[Filter]))

#4

((("pharyngitis"[MeSH Terms] OR "pharyngitis"[All Fields] OR "pharyngitides"[All Fields]) AND ("benzylpenicillins"[All Fields] OR "penicillin g"[MeSH Terms] OR "penicillin g"[All Fields] OR "benzylpenicillin"[All Fields] OR "penicilline"[All Fields] OR "penicillines"[All Fields] OR "penicillins"[MeSH Terms] OR "penicillins"[All Fields] OR "penicillin"[All Fields]) AND ("allergie"[All Fields] OR "hypersensitivity"[MeSH Terms] OR "hypersensitivity"[All Fields] OR "allergies"[All Fields] OR "allergy"[All Fields] OR "allergy and immunology"[MeSH Terms] OR "allergy"[All Fields] AND "immunology"[All Fields]) OR "allergy and immunology"[All Fields])) OR (("streptococcus"[MeSH Terms] OR "streptococcus"[All Fields] OR "streptococcal"[All Fields]) AND ("pharyngitis"[MeSH Terms] OR "pharyngitis"[All Fields] OR "pharyngitides"[All Fields]) AND "penicillin amoxicillin"[All Fields] AND ("allergie"[All Fields] OR "hypersensitivity"[MeSH Terms] OR "hypersensitivity"[All Fields] OR "allergies"[All Fields] OR "allergy"[All Fields] OR "allergy and immunology"[MeSH Terms] OR ("allergy"[All Fields] AND "immunology"[All Fields]) OR "allergy and immunology"[All Fields]))) AND ((y_10[Filter]) AND (meta-analysis[Filter] OR systematicreview[Filter]) AND (english[Filter])

#5

("tonsillitis"[MeSH Terms] OR "tonsillitis"[All Fields] OR "pharyngitis"[MeSH Terms] OR "pharyngitis"[All Fields]) AND ("streptococcus pyogenes"[MeSH Terms] OR "streptococcus"[All Fields]) AND ("recurrence"[MeSH Terms] OR "recurrence"[All Fields]) AND ("penicillin v"[MeSH Terms] OR "penicillin v"[All Fields] OR "amoxicillin-potassium clavulanate combination"[MeSH Terms] OR "amoxicillin-potassium"[All Fields] OR "macrolides"[MeSH Terms] OR "macrolides"[All Fields] OR "cephalosporins"[MeSH Terms] OR "cephalosporins"[All Fields] OR "clindamycin"[MeSH Terms] OR "clindamycin"[All Fields] OR "clindamycine"[All Fields] OR "rifampin"[MeSH Terms] OR "rifampin"[All Fields] OR "trimethoprim, sulfamethoxazole drug combination"[MeSH Terms] OR "trimethoprim, sulfamethoxazole drug combination"[All Fields]) AND ((y_10[Filter]) AND (meta-analysis[Filter] OR systematicreview[Filter]) AND (allchild[Filter]))

#6

((("pharyngitis"[MeSH Terms] OR "pharyngitis"[All Fields] OR "pharyngitides"[All Fields] OR ("palatine tonsil"[MeSH Terms] OR ("palatine"[All Fields] AND "tonsil"[All Fields]) OR "palatine tonsil"[All Fields] OR "tonsil"[All Fields] OR "tonsils"[All Fields] OR "tonsilitis"[All Fields] OR "tonsillitis"[MeSH Terms] OR "tonsillitis"[All Fields] OR "tonsillitides"[All Fields] OR "tonsills"[All Fields]) OR ("pharyngitis"[MeSH Terms] OR "pharyngitis"[All Fields] OR ("sore"[All Fields] AND "throat"[All Fields]) OR "sore throat"[All Fields])) AND ("amoxicillin"[MeSH Terms] OR "amoxicillin"[All Fields] OR "amoxicilline"[All Fields] OR "amoxicillins"[All Fields] OR ("cephalosporine"[All Fields] OR "cephalosporines"[All Fields] OR "cephalosporins"[MeSH Terms] OR "cephalosporins"[All Fields] OR "cephalosporin"[All Fields]) OR ("macrolid"[All Fields] OR "macrolides"[MeSH Terms] OR "macrolides"[All Fields] OR "macrolide"[All Fields] OR "macrolids"[All Fields])) AND ("child"[MeSH Terms] OR "child"[All Fields] OR "children"[All Fields] OR "child s"[All Fields] OR "children s"[All Fields] OR "childrens"[All Fields] OR "childs"[All Fields] OR ("paediatrics"[All Fields] OR "pediatrics"[MeSH Terms] OR "pediatrics"[All Fields] OR "paediatric"[All Fields] OR "pediatric"[All Fields])) AND ("intravenous"[All Fields] OR "intravenously"[All Fields] OR "intravenous"[All Fields] OR "intravenously"[All Fields] OR "intramuscular"[All Fields])) AND (y_10[Filter])

#7

("palatine tonsil"[MeSH Terms] OR ("palatine"[All Fields] AND "tonsil"[All Fields]) OR "palatine tonsil"[All Fields] OR "tonsil"[All Fields] OR "tonsils"[All Fields] OR "tonsillitis"[All Fields] OR "tonsillitis"[MeSH Terms] OR "tonsillitis"[All Fields] OR "tonsillitides"[All Fields] OR "tonsills"[All Fields] OR ("pharyngitis"[MeSH Terms] OR "pharyngitis"[All Fields] OR "pharyngitides"[All Fields]) OR ("pharyngitis"[MeSH Terms] OR "pharyngitis"[All Fields] OR ("sore"[All Fields] AND "throat"[All Fields]) OR "sore throat"[All Fields]) OR "BACTERIAL TONSILLITIS"[All Fields] OR ("streptococcus"[MeSH Terms] OR "streptococcus"[All Fields]) OR ("fusobacterium"[MeSH Terms] OR "fusobacterium"[All Fields]) OR ("staphylococcu"[All Fields] OR "staphylococcus"[MeSH Terms] OR "staphylococcus"[All Fields])) AND "child*"[All Fields] AND ((y_10[Filter]) AND (meta-analysis[Filter] OR systematicreview[Filter]))

#8

("pharyngitis"[MeSH Terms] OR "pharyngitis"[All Fields] OR "pharyngitides"[All Fields]) AND ("amoxicillin"[MeSH Terms] OR "amoxicillin"[All Fields] OR "amoxicilline"[All Fields] OR "amoxicillins"[All Fields]) AND ("child"[MeSH Terms] OR "child"[All Fields] OR "children"[All Fields] OR "child s"[All Fields] OR "children s"[All Fields] OR "childrens"[All Fields] OR "childs"[All Fields] OR ("paediatrics"[All Fields] OR "pediatrics"[MeSH Terms] OR "pediatrics"[All Fields] OR "paediatric"[All Fields] OR "pediatric"[All Fields]) OR ("paediatrics"[All Fields] OR "pediatrics"[MeSH Terms] OR "pediatrics"[All Fields] OR "paediatric"[All Fields] OR "pediatric"[All Fields]))

EMBASE

#1

('child'/exp OR 'streptococcal pharyngitis'/exp) AND 'penicillin allergy'/exp AND ('macrolide'/exp OR 'cephalosporin'/exp) AND 'amoxicillin'/exp AND ('relapse'/exp OR 'rheumatic fever'/exp OR 'retropharyngeal abscess'/exp OR 'hospitalization'/exp) AND ('systematic review'/exp OR 'meta analysis'/exp)

#2

('tonsillitis'/exp OR tonsillitis OR 'pharyngitis'/exp OR pharyngitis) AND ('streptococcus'/exp OR streptococcus) AND pyogenes AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [2012-2022]/py

#3

('streptococcal tonsillopharyngitis' OR (streptococcal AND ('tonsillopharyngitis'/exp OR tonsillopharyngitis))) AND ('antibiotic therapy'/exp OR 'antibiotic therapy' OR (('antibiotic'/exp OR antibiotic) AND ('therapy'/exp OR therapy))) AND ('child'/exp OR child) ('streptococcal tonsillopharyngitis' OR (streptococcal AND ('tonsillopharyngitis'/exp OR tonsillopharyngitis))) AND ('antibiotic therapy'/exp OR 'antibiotic therapy' OR (('antibiotic'/exp OR antibiotic) AND ('therapy'/exp OR therapy))) AND ('child'/exp OR child)

#4

('pharyngitis'/exp OR pharyngitis OR 'tonsillitis'/exp OR tonsillitis OR 'sore throat'/exp OR 'sore throat' OR (sore AND ('throat'/exp OR throat))) AND ('amoxicillin'/exp OR amoxicillin) AND ('children'/exp OR children OR 'pediatrics'/exp OR pediatrics) AND intramuscular AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim) AND [2012-2022]/py

#5

('tonsillitis'/exp OR tonsillitis OR 'sore throat'/exp OR 'sore throat' OR 'bacterial tonsillitis' OR 'staphylococcus'/exp OR staphylococcus OR 'fusobacterium'/exp OR fusobacterium) AND ('child'/exp OR child) AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [2012-2022]/py

SCOPUS

#1

TITLE-ABS-KEY (pharyngitis OR group AND a AND streptococcus AND beta AND hemolyticus OR bacterial AND tonsillitis OR streptococcus AND pyogenes OR antibiotic) AND PUBYEAR > 2011 AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , "re")) AND (LIMIT-TO (LANGUAGE , "English"))

#2

(TITLE-ABS-KEY (pharyng*) AND TITLE-ABS-KEY (streptococ* AND pyogenes) AND TITLE-ABS-KEY (antibiotic AND therapy)) AND PUBYEAR > 2011 AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , "re"))

#3

TITLE-ABS-KEY (pharyngitis AND streptococcus AND pyogenes AND recurrence) AND PUBYEAR > 2011 AND (LIMIT-TO (LANGUAGE , "English"))

#4

(amoxicillin AND dose AND streptococcal AND tonsillopharyngitis AND children) AND (LIMIT-TO (PUBYEAR , 2021) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2020) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2016)) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , "re"))

#5

((streptococcus AND pyogenes OR streptococcal OR gabhs) AND (tonsillitis OR pharyngit* OR nasopharyngit* OR rhinopharyngit* OR tonsillopharyngit* OR sore AND throat) AND (amoxicillin OR beta-lactam OR amoxycillin OR ampicillin OR betalactam)) AND (LIMIT-TO (PUBYEAR , 2022) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2021) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2020) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2019) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2018) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2017) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2016) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2015) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2014) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2013))

OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2012)) AND (LIMIT-TO (LANGUAGE , "English")) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , "re"))

#6

pharyngitis OR tonsillitis OR sore AND throat) AND (amoxicillin OR cephalosporins OR macrolide) AND (children OR pediatrics) AND intramuscular AND (LIMIT-TO (PUBYEAR , 2022) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2013) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2021) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2020) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2019) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2018) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2017) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2016) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2015) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2014) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2012)) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , "re"))

#7

"TITLE-ABS-KEY (pharyngitis OR sore AND throat OR bacterial AND tonsillitis OR fusobacterium OR staphylococcus) AND PUBYEAR > 2011 AND (LIMIT-TO (LANGUAGE , ""English"")) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , ""re""))

COCHRANE LIBRARY

#1

Recurrent Streptococcal pharyngitis tonsillitis treatment in children

#2

Streptococcal pharyngitis treatment in children with penicillin allergy

#3

amoxicillin AND (dose OR interval OR every 12 hours OR every 8 hours) AND streptococcal tonsillopharyngitis AND children

#4

pharyngitis and amoxicillin and (children or pediatrics) and (intravenous or intramuscular)

#5

Ricerca studi

PUBMED

#1

(((((("child"[MeSH Terms] OR "child"[All Fields] OR "children"[All Fields] OR "child s"[All Fields] OR "children s"[All Fields] OR "childrens"[All Fields] OR "childs"[All Fields] OR ("child"[MeSH Terms] OR "child"[All Fields] OR "children"[All Fields] OR "child s"[All Fields] OR "children s"[All Fields] OR "childrens"[All Fields] OR "childs"[All Fields]) OR ("paediatrics"[All Fields] OR "pediatrics"[MeSH Terms] OR "pediatrics"[All Fields] OR "paediatric"[All Fields] OR "pediatric"[All Fields]) OR ("paediatrics"[All Fields] OR "pediatrics"[MeSH Terms] OR "pediatrics"[All Fields] OR "paediatric"[All Fields] OR "pediatric"[All Fields]) OR ("paediatrics"[All Fields] OR "pediatrics"[MeSH Terms] OR "pediatrics"[All Fields] OR "paediatric"[All Fields] OR "pediatric"[All Fields])) AND ("streptococcus pyogenes"[MeSH Terms] OR ("streptococcus"[All Fields] AND "pyogenes"[All Fields]) OR "streptococcus pyogenes"[All Fields]) AND ("palatine tonsil"[MeSH Terms] OR ("palatine"[All Fields] AND "tonsil"[All Fields]) OR "palatine tonsil"[All Fields] OR "tonsil"[All Fields] OR "tonsils"[All Fields] OR "tonsillitis"[All Fields] OR "tonsillitis"[MeSH Terms] OR "tonsillitis"[All Fields] OR "tonsillitides"[All Fields] OR "tonsills"[All Fields])) OR ("tonsillopharyngeal"[All Fields] OR "tonsillopharyngitis"[All Fields])) AND "dose"[All Fields]) OR ("dosage"[All Fields] OR "dosages"[All Fields])) AND ("amoxicillin"[MeSH Terms] OR "amoxicillin"[All Fields] OR "amoxicilline"[All Fields] OR "amoxicillins"[All Fields]) AND (("clinical trial"[Publication Type] OR "randomized controlled trial"[Publication Type]) AND 2012/01/01:2022/12/31[Date - Publication])) AND ((clinicaltrial[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter]) AND (2020:2022[pdat]))

#2

(((((("streptococcus"[MeSH Terms] OR "streptococcus"[All Fields]) AND ("pyogene"[All Fields] OR "pyogenes"[All Fields])) OR ("streptococcus"[MeSH Terms] OR "streptococcus"[All Fields] OR "streptococcal"[All Fields]) OR "gabhs"[All Fields]) AND (("palatine tonsil"[MeSH Terms] OR ("palatine"[All Fields] AND "tonsil"[All Fields]) OR "palatine tonsil"[All Fields] OR "tonsil"[All Fields] OR "tonsils"[All Fields] OR "tonsillitis"[All Fields] OR "tonsillitis"[MeSH Terms] OR "tonsillitis"[All Fields] OR "tonsillitides"[All Fields] OR "tonsills"[All Fields] OR "pharyngit*" [All Fields] OR "nasopharyngit*" [All Fields] OR "rhinopharyngit*" [All Fields] OR "tonsillopharyngit*" [All Fields] OR "sore"[All Fields]) AND ("pharynx"[MeSH Terms] OR "pharynx"[All Fields] OR "throat"[All Fields] OR "throats"[All Fields])) AND ("amoxicillin"[MeSH Terms] OR "amoxicillin"[All Fields] OR "amoxicilline"[All Fields] OR "amoxicillins"[All Fields] OR ("beta lactams"[MeSH Terms] OR "beta lactams"[All Fields] OR ("beta"[All Fields] AND "lactam"[All Fields]) OR "beta lactam"[All Fields]) OR ("amoxicillin"[MeSH Terms] OR "amoxicillin"[All Fields] OR "amoxycillin"[All Fields] OR "amoxycilline"[All Fields]) OR ("ampicillin"[MeSH Terms] OR "ampicillin"[All Fields] OR "ampicilline"[All Fields] OR "ampicillins"[All Fields]) OR ("betalactam"[All Fields] OR "betalactams"[All Fields])) AND "child*" [All Fields]) AND ((clinicaltrial[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter]) AND (2012:2020[pdat]))

#3

((("streptococcus pyogenes"[MeSH Terms] OR ("streptococcus"[All Fields] AND "pyogenes"[All Fields]) OR "streptococcus pyogenes"[All Fields]) AND ("palatine tonsil"[MeSH Terms] OR

("palatine"[All Fields] AND "tonsil"[All Fields]) OR "palatine tonsil"[All Fields] OR "tonsil"[All Fields] OR "tonsils"[All Fields] OR "tonsillitis"[All Fields] OR "tonsillitis"[MeSH Terms] OR "tonsillitis"[All Fields] OR "tonsillitides"[All Fields] OR "tonsills"[All Fields]) AND ("dose"[All Fields] OR ("dosage"[All Fields] OR "dosages"[All Fields]) OR "dosis"[All Fields]) AND ("anti bacterial agents"[Pharmacological Action] OR "anti bacterial agents"[MeSH Terms] OR ("anti bacterial"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) OR "anti bacterial agents"[All Fields] OR ("anti"[All Fields] AND "bacterial"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) OR "anti bacterial agents"[All Fields] OR ("amoxicillin"[MeSH Terms] OR "amoxicillin"[All Fields] OR "amoxicilline"[All Fields] OR "amoxicillins"[All Fields])) AND ((clinicaltrial[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter]) AND (2012:2020[pdat]))

#3

("streptococc*" [All Fields] AND ("pharyngitis"[MeSH Terms] OR "pharyngitis"[All Fields] OR ("sore"[All Fields] AND "throat"[All Fields]) OR "sore throat"[All Fields]) AND ("amoxicillin"[MeSH Terms] OR "amoxicillin"[All Fields] OR "amoxicilline"[All Fields] OR "amoxicillins"[All Fields])) AND (clinicaltrial[Filter] OR meta-analysis[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR systematicreview[Filter])

#4

((("pharyngitis"[MeSH Terms] OR "pharyngitis"[All Fields] OR "pharyngitides"[All Fields] OR ("palatine tonsil"[MeSH Terms] OR ("palatine"[All Fields] AND "tonsil"[All Fields]) OR "palatine tonsil"[All Fields] OR "tonsil"[All Fields] OR "tonsils"[All Fields] OR "tonsillitis"[All Fields] OR "tonsillitis"[MeSH Terms] OR "tonsillitis"[All Fields] OR "tonsillitides"[All Fields] OR "tonsills"[All Fields]) OR ("pharyngitis"[MeSH Terms] OR "pharyngitis"[All Fields] OR ("sore"[All Fields] AND "throat"[All Fields]) OR "sore throat"[All Fields])) AND ("amoxicillin"[MeSH Terms] OR "amoxicillin"[All Fields] OR "amoxicilline"[All Fields] OR "amoxicillins"[All Fields] OR ("cephalosporine"[All Fields] OR "cephalosporines"[All Fields] OR "cephalosporins"[MeSH Terms] OR "cephalosporins"[All Fields] OR "cephalosporin"[All Fields]) OR ("macrolid"[All Fields] OR "macrolides"[MeSH Terms] OR "macrolides"[All Fields] OR "macrolide"[All Fields] OR "macrolids"[All Fields])) AND ("child"[MeSH Terms] OR "child"[All Fields] OR "children"[All Fields] OR "child s"[All Fields] OR "children s"[All Fields] OR "childrens"[All Fields] OR "childs"[All Fields] OR ("paediatrics"[All Fields] OR "pediatrics"[MeSH Terms] OR "pediatrics"[All Fields] OR "paediatric"[All Fields] OR "pediatric"[All Fields])) AND "intramuscular"[All Fields]) AND (y_10[Filter])

5

((("child"[MeSH Terms] OR "child"[All Fields] OR "children"[All Fields] OR "child s"[All Fields] OR "children s"[All Fields] OR "childrens"[All Fields] OR "childs"[All Fields]) AND ("pharyngitis"[MeSH Terms] OR "pharyngitis"[All Fields] OR "pharyngitides"[All Fields])) OR ((("palatine tonsil"[MeSH Terms] OR ("palatine"[All Fields] AND "tonsil"[All Fields]) OR "palatine tonsil"[All Fields] OR "tonsil"[All Fields] OR "tonsils"[All Fields] OR "tonsillitis"[All Fields] OR "tonsillitis"[MeSH Terms] OR "tonsillitis"[All Fields] OR "tonsillitides"[All Fields] OR "tonsills"[All Fields]) AND ("streptococcus pyogenes"[MeSH Terms] OR ("streptococcus"[All Fields] AND "pyogenes"[All Fields]) OR "streptococcus pyogenes"[All Fields]) AND ("benzylpenicillins"[All Fields] OR "penicillin g"[MeSH Terms] OR "penicillin g"[All Fields] OR "benzylpenicillin"[All Fields] OR "penicilline"[All Fields] OR "penicillines"[All Fields] OR

"penicillins"[MeSH Terms] OR "penicillins"[All Fields] OR "penicillin"[All Fields]) AND ("allergie"[All Fields] OR "hypersensitivity"[MeSH Terms] OR "hypersensitivity"[All Fields] OR "allergies"[All Fields] OR "allergy"[All Fields] OR "allergy and immunology"[MeSH Terms] OR ("allergy"[All Fields] AND "immunology"[All Fields]) OR "allergy and immunology"[All Fields]) AND ("recurrence"[All Fields] OR "recurrence"[MeSH Terms] OR "recurrence"[All Fields] OR "recurrences"[All Fields] OR "recurrencies"[All Fields] OR "recurrency"[All Fields] OR "recurrent"[All Fields] OR "recurrently"[All Fields] OR "recurrents"[All Fields]) AND ("rheumatic fever"[MeSH Terms] OR ("rheumatic"[All Fields] AND "fever"[All Fields]) OR "rheumatic fever"[All Fields]) AND ("hospital s"[All Fields] OR "hospitalisation"[All Fields] OR "hospitalization"[MeSH Terms] OR "hospitalization"[All Fields] OR "hospitalising"[All Fields] OR "hospitality"[All Fields] OR "hospitalisations"[All Fields] OR "hospitalised"[All Fields] OR "hospitalizations"[All Fields] OR "hospitalized"[All Fields] OR "hospitalize"[All Fields] OR "hospitalizing"[All Fields] OR "hospitals"[MeSH Terms] OR "hospitals"[All Fields] OR "hospital"[All Fields]) AND ("suppurate"[All Fields] OR "suppurated"[All Fields] OR "suppurating"[All Fields] OR "suppuration"[MeSH Terms] OR "suppuration"[All Fields] OR "suppurations"[All Fields] OR "suppurative"[All Fields]) AND ("complicances"[All Fields] OR "complicate"[All Fields] OR "complicated"[All Fields] OR "complicates"[All Fields] OR "complicating"[All Fields] OR "complication"[All Fields] OR "complication s"[All Fields] OR "complications"[MeSH Subheading] OR "complications"[All Fields]))))

6

(Tonsillitis OR pharyngitis) AND (Streptococcus pyogenes) AND (Recurrence) AND (Penicillin V OR Amoxicillin-Potassium Clavulanate Combination OR macrolide OR cephalosporins OR clindamycin OR rifampicin OR Trimethoprim, Sulfamethoxazole Drug Combination)

EMBASE

#1

('pharyngitis'/exp OR pharyngitis) AND ('amoxicillin'/exp OR amoxicillin) AND ('children'/exp OR children OR 'pediatrics'/exp OR pediatrics OR 'paediatrics'/exp OR paediatrics) AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [2012-2022]/py

#2

('streptococcal tonsillopharyngitis' OR (streptococcal AND ('tonsillopharyngitis'/exp OR tonsillopharyngitis))) AND ('antibiotic therapy'/exp OR 'antibiotic therapy' OR (('antibiotic'/exp OR antibiotic) AND ('therapy'/exp OR therapy))) AND ('child'/exp OR child)#1 AND (2020:py OR 2021:py OR 2022:py) AND ('clinical article'/de OR 'clinical trial'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'comparative study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'cross sectional study'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'drug comparison'/de OR 'major clinical study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'observational study'/de OR 'open study'/de OR 'prospective study'/de OR 'quantitative study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial topic'/de OR 'retrospective study'/de OR 'single blind procedure'/de)

#3

('streptococcal pharyngitis'/exp OR 'streptococcal pharyngitis') AND ('amoxicillin'/exp OR 'amoxicillin' OR 'penicillin derivative'/exp OR 'penicillin derivative') AND ('dose'/exp OR 'dose') AND ('child'/exp OR 'child' OR 'pediatrics'/exp OR 'pediatrics') AND (2020:py OR 2021:py OR 2022:py) AND ('clinical article'/de OR 'clinical trial'/de OR 'clinical trial topic'/de OR 'comparative study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'drug comparison'/de OR 'drug dosage form comparison'/de OR 'major clinical study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'open study'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial topic'/de OR 'retrospective study'/de OR 'single blind procedure'/de

#3

('pharyngitis'/exp OR pharyngitis) AND ('amoxicillin'/exp OR amoxicillin) AND ('children'/exp OR children OR 'pediatrics'/exp OR pediatrics OR 'paediatrics'/exp OR paediatrics) AND (2012:py OR 2013:py OR 2014:py OR 2015:py OR 2016:py OR 2017:py OR 2018:py OR 2019:py OR 2020:py OR 2021:py OR 2022:py) AND 'randomized controlled trial'/de

#4

('pharyngitis'/exp OR pharyngitis) AND intramuscular AND ('children'/exp OR children OR 'pediatrics'/exp OR pediatrics) AND [2012-2022]/py

#5

('child'/exp OR 'streptococcal pharyngitis'/exp) AND 'penicillin allergy'/exp AND ('macrolide'/exp OR 'cephalosporin'/exp) AND 'amoxicillin'/exp AND ('relapse'/exp OR 'rheumatic fever'/exp OR 'retropharyngeal abscess'/exp OR 'hospitalization'/exp) AND ('systematic review'/exp OR 'meta analysis'/exp)

#6

('tonsillitis'/exp OR tonsillitis OR 'pharyngitis'/exp OR pharyngitis) AND 'recurrent disease' AND ('streptococcus'/exp OR streptococcus) AND pyogenes AND [2012-2022]/py AND [english]/lim

SCOPUS

#1

(streptococcal AND pharyngitis AND amoxicillin AND dosage) AND (LIMIT-TO (PUBYEAR , 2021)) AND (LIMIT-TO (LANGUAGE , "English"))

#2

((streptococcus OR streptococcal OR gabhs) AND (pharyngitis OR tonsillitis) AND amoxicillin) AND (LIMIT-TO (PUBYEAR , 2022) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2021) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2020)) AND (LIMIT-TO (LANGUAGE , "English"))

#3

(TITLE-ABS-KEY (pharyng*) AND TITLE-ABS-KEY (streptococ* AND pyogenes) AND TITLE-ABS-KEY (antibiotic AND therapy)

#4

TITLE-ABS-KEY (pharyngitis AND streptococcus AND pyogenes AND recurrence) AND
PUBYEAR > 2011

COCHRANE LIBRARY
(registro dei trials)

#1

sore throat amoxicillin

5 Trials matching sore throat amoxicillin in All Text - with Publication Year from 2020 to 2022, in
Trials (Word variations have been searched)

#2

streptococcal pharyngitis amoxicillin

2 Trials matching streptococcal pharyngitis amoxicillin in All Text - with Publication Year from 2020
to 2022, in Trials (Word variations have been searched)

#3

streptococcal tonsillitis amoxicillin

#4

Streptococcal pharyngitis treatment in children with penicillin allergy

Figura S1.1. Algoritmo ricerca RS

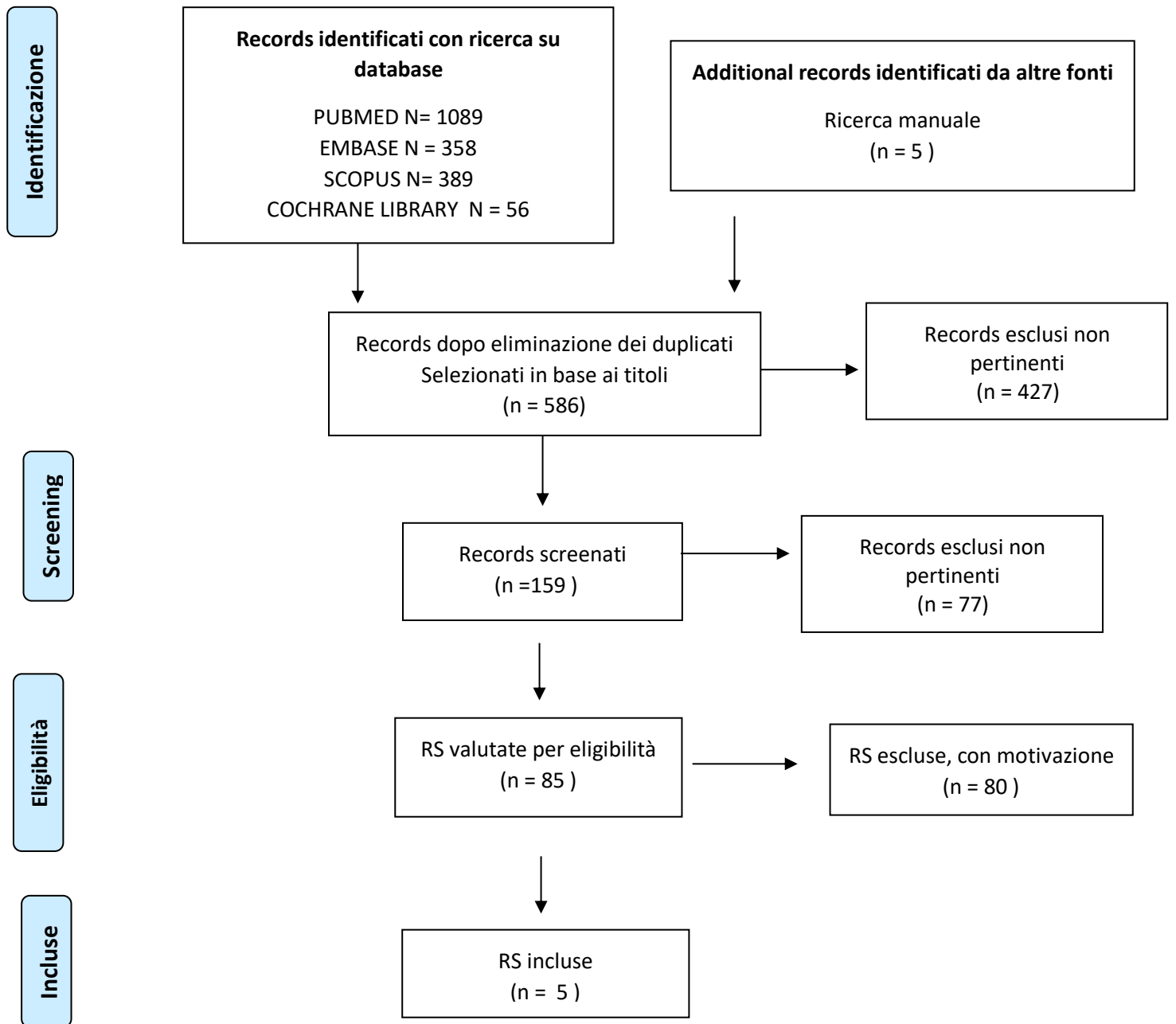
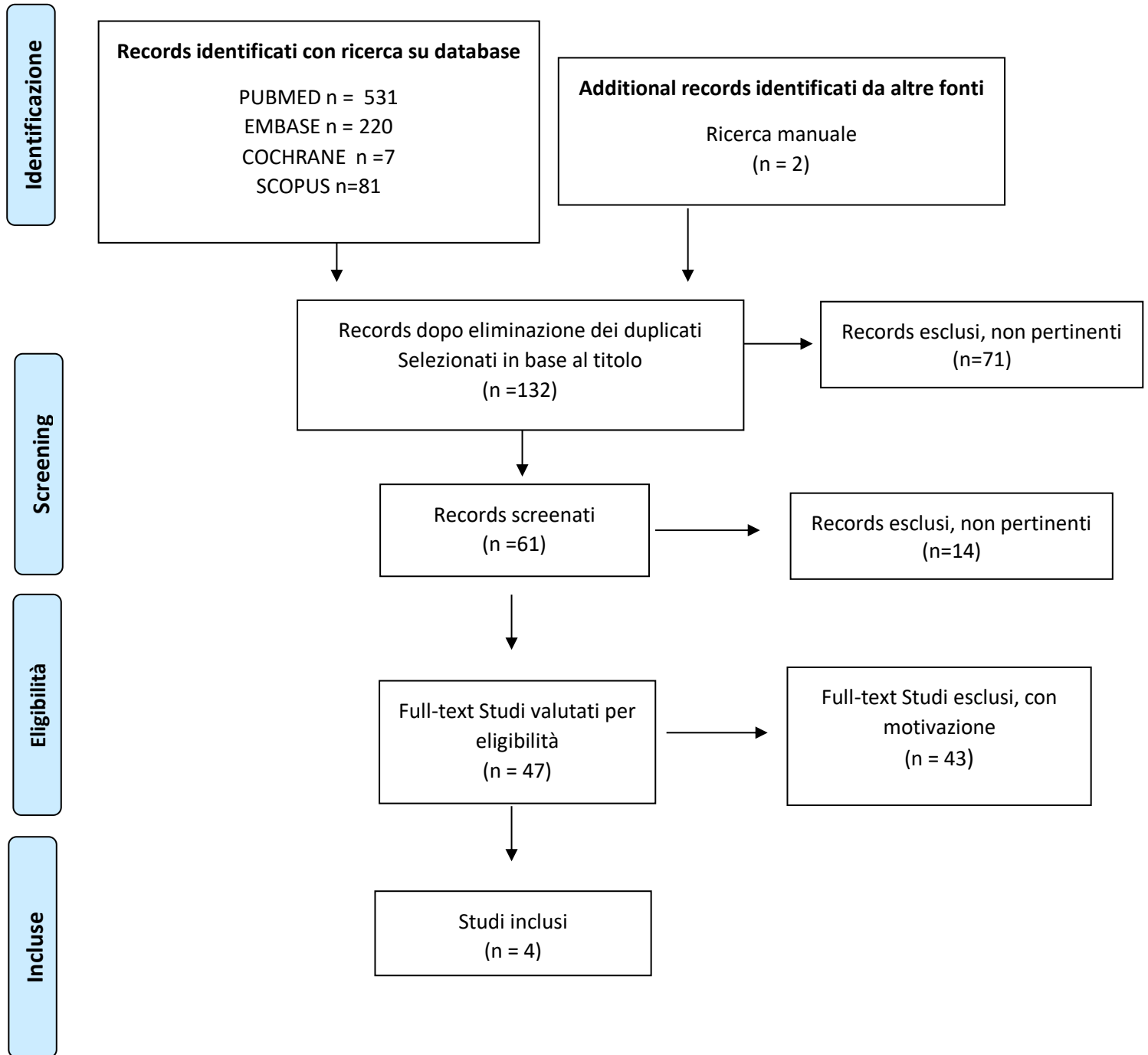


Figura S1.2. Algoritmo ricerca Studi



S1. FARINGOTONSILLITE

VALUTAZIONE METODOLOGICA DELLE EVIDENZE

Tabella S1.1. Valutazione delle Revisioni Sistematiche

AMSTAR 2	Altamimi et al. 2012	Munck et al. 2018	Spinks et al. 2021	Spurling et al. 2017	Van Driel et al. 2021
1. Le domande di ricerca e i criteri di inclusione per la revisione includevano i componenti di PICO? (Si No)	SI	SI	SI	SI	SI
2. Il report dell RS conteneva una dichiarazione esplicita che i metodi della revisione erano stati stabiliti prima di condurre la revisione e il report giustificava eventuali deviazioni significative dal protocollo? (Si / Si parziale / No)	SI	NO	SI	SI	SI
3. Gli autori della revisione hanno giustificato la loro selezione dei disegni degli studi da includere nella revisione? (Si No)	SI	SI	SI	SI	SI
4. Gli autori della revisione hanno utilizzato una strategia di ricerca bibliografica completa? (Si / Si parziale / No)	SI	SI PARZIALE	SI PARZIALE	SI	SI
5. Gli autori della revisione hanno eseguito la selezione degli studi in doppio? (Si No)	SI	SI	SI	SI	SI
6. Gli autori della revisione hanno eseguito l'estrazione dei dati in doppio? (Si No)	SI	SI	SI	SI	SI
7. Gli autori della revisione hanno fornito l'elenco degli studi esclusi e hanno giustificato le esclusioni? (Si / Si parziale / No)	SI	NO	SI	SI	SI
8. Gli autori hanno descritto gli studi inclusi in modo sufficientemente dettagliato? (Si / Si parziale / No)	SI	SI	SI	SI	SI
9. Gli autori hanno utilizzato una tecnica soddisfacente per valutare il rischio di bias (RoB) nei	SI	SI	SI	SI	SI

singoli studi inclusi nella RS? (Sì / Sì parziale / No / Include solo NRSI-RCT)					
10. Gli autori hanno riportato le fonti di finanziamento degli studi inclusi nella revisione? (Sì No)	NO	NO	NO	SI	SI
11. Se è stata eseguita una meta-analisi, gli autori hanno usato metodi appropriati per l'accorpamento statistica dei risultati? (Sì / No / Nessuna meta-analisi condotta)	SI	Nessuna meta-analisi condotta	SI	SI	SI
12. Se è stata eseguita la meta-analisi, gli autori hanno valutato il potenziale impatto del RoB nei singoli studi sui risultati della meta-analisi o di altre sintesi delle evidenze? (Sì / No / Nessuna meta-analisi condotta)	SI	Nessuna meta-analisi condotta	SI	SI	SI
13. Gli autori hanno tenuto conto del RoB negli singoli studi nell'interpretare/discutere i risultati della revisione? (Sì No)	SI	SI	SI	SI	SI
14. Gli autori hanno fornito una spiegazione soddisfacente ed hanno discusso su qualsiasi eterogeneità osservata nei risultati della revisione? (Sì No)	SI	SI	SI	SI	SI
15. Se hanno eseguito una sintesi quantitativa, gli autori hanno condotto un'adeguata ricerca dei bias della pubblicazione (bias di piccoli studi) e hanno discusso del suo probabile impatto sui risultati della revisione? (Sì / No / Nessuna meta-analisi condotta)	SI	Nessuna meta-analisi condotta	SI	SI	SI
16. Gli autori hanno riportato le potenziali fonti di conflitto di interessi, compresi eventuali finanziamenti ricevuti per la conduzione della revisione? (Sì No)	SI	SI	SI	SI	SI
VALUTAZIONE COMPLESSIVA	ALTA QUALITA' METODOLOGICA	BASSA QUALITA' METODOLOGICA	ALTA/MODERATA QUALITA' METODOLOGICA	ALTA QUALITA' METODOLOGICA	ALTA QUALITA' METODOLOGICA

DOMINI CRITICI AMSTAR 2

Protocollo registrato prima dell'inizio della revisione (punto 2)

Adeguatezza della ricerca bibliografica (punto 4)

Giustificazione dell'esclusione di studi individuali (punto 7)

Rischio di bias derivanti da singoli studi inclusi nella revisione (punto 9)

Appropriatezza dei metodi metanalitici (punto 11)

Considerazione del rischio di bias nell'interpretazione dei risultati della revisione (punto 13)

Valutazione della presenza e del probabile impatto dei bias di pubblicazione (punto 15)

Tabella S1.2. . RS escluse con motivazione

RS ESCLUSE	Motivo dell'esclusione
Quesiti 1-2-3	
Bennet et al 2021	Revisione narrativa
Holm et al 2020	Qualità metodologica criticamente bassa
Kalra et al.2016	Revisione narrativa
Murray et al. 2012	Revisione narrativa
Mustafa et al. 2020	Revisione narrativa. Tra i riferimenti bibliografici IDSA GUIDELINES 2012
Oliver et al. 2018	Qualità metodologica criticamente bassa
Radetsky et al. 2017	Revisione narrativa
Raghav et al. 2022	Revisione narrativa
Robinson et al. 2020	Revisione narrativa
Robinson et al. 2021	Revisione narrativa
Rojas-Ramírez et al. 2017	Revisione narrativa
Spurling et al. 2017	Non pertinente. Valuta le IR, per la FT include un solo studio su adulti (De la Poza Abad 2016): risultati non trasferibili
Stelter et al. 2014	Revisione narrativa
Van Brusselen et al. 2014	Revisione narrativa
Vazquez et al. 2017	Revisione narrativa
4	
Altamimi S et al. 2012	Non pertinente al quesito
Anjos et al. 2014	Review article. Riferimenti bibliografici datati (>10 anni)
Brook I. 2017	Narrative review
Hoare K.J. et al.	Non pertinente al quesito
Hoban et al. 2019	Qualità metodologica criticamente bassa. Finanziato da casa farmaceutica, di cui i 2 autori sono dipendenti
Mustafa et al. 2020	Narrative review. Tra i riferimenti bibliografici IDSA GUIDELINES 2012
Norton L et al. 2021	Review article.
Oliver et al. 2018	Non pertinente al quesito. Bassa qualità metodologica
Spinks et al. 2021	Non pertinente. Non discusse terapie alternative alla penicillina. Tra i criteri di esclusione degli studi ci sono bambini con storia di allergia alle penicilline.
Stelter K. Et al.2014	Narrative review
van Driel et al. 2013	Disponibile aggiornamento
van Driel et al. 2016	Disponibile aggiornamento

van Driel et al. 2021	Non pertinente. Citati studi che riportano la tipologia di reazione avversa in caso di allergia alle penicilline, senza affrontare la tematica delle terapie alternative.
5	
Altamimi S et al. 2012	Non pertinente. Non comparate le diverse terapie antibiotiche rispetto alla penicillina nel paziente con FT recidivata
Brook I et al. 2017	Narrative review
Burton et al. 2014	Non pertinente. Non include studi di comparazione tra diverse terapie antibiotiche
Ng et al. 2015	Non pertinente. Esclusi tutti gli studi selezionati (nessun trial soddisfaceva i criteri di inclusione)
van Driel et al. 2021	Non pertinente. Non comparate le diverse terapie antibiotiche rispetto alla penicillina nel paziente con FT recidivata
6	
Albrecht et al. 2018	Non pertinente. Non effettua uno studio di comparazione tra i due differenti dosaggi di amoxicillina.
Altamimi et al. 2012	Non pertinente. Non effettua uno studio di comparazione tra i due differenti dosaggi di amoxicillina.
Bateman et al. 2022	Non pertinente. Valuta l'efficacia di una terapia antibiotica nel prevenire la glomerulonefrite post-streptococcica. Non effettua uno studio di comparazione tra i due differenti dosaggi di amoxicillina.
Brook et al. 2017	Non pertinente. Non effettua uno studio di comparazione tra i due differenti dosaggi di amoxicillina.
Cirilli et al. 2013	Non pertinente. Non effettua uno studio di comparazione tra i due differenti dosaggi di amoxicillina.
Couic-Marinier et al. 2017	Non pertinente. Non effettua uno studio di comparazione tra i due differenti dosaggi di amoxicillina.
Dawson-Hahn et al 2017	Non pertinente. Non effettua uno studio di comparazione tra i due differenti dosaggi di amoxicillina.
Deng et al. 2013	Non pertinente. Non effettua uno studio di comparazione tra i due differenti dosaggi di amoxicillina.
Garazzino et al. 2013	Non pertinente. Non effettua uno studio di comparazione tra i due differenti dosaggi di amoxicillina.
Gualtieri et al. 2021	Non pertinente. Valuta perianite streptococcica, ma non faringotonsillite.
Hoban et al. 2019	Non pertinente. Valuta claritromicina.

Leung et al. 2018	Non pertinente. Non effettua uno studio di comparazione tra i due differenti dosaggi di amoxicillina.
Llerena Santa Cruz et al. 2011	Non pertinente. Effettua una comparazione tra amoxicillina somministrata una sola volta al giorno vs due volte al giorno.
Oliver et al. 2018	Non pertinente. Valuta necessità o meno di terapia antibiotica in diversi settings.
Rojas-Ramírez et al. 2017	Non pertinente. Non effettua uno studio di comparazione tra i due differenti dosaggi di amoxicillina.
Seifert et al. 2019	Non pertinente. Valuta se il trattamento con EPs 7630 riduce il consumo di paracetamolo nei bambini con faringotonsillite acuta o bronchite acuta.
Van Brusselen et al. 2014	Non pertinente. Non effettua uno studio di comparazione tra i due differenti dosaggi di amoxicillina.
van Driel et al. 2021	Non pertinente. Non effettua uno studio di comparazione tra i due differenti dosaggi di amoxicillina.
Wilcox et al. 2019	Non pertinente. Valuta l'efficacia del probiotico Streptococcus salivarius K12 per il trattamento/prevenzione della faringite.
7	
Brook et al. 2013	Non pertinente. Non effettua un'analisi di comparazione tra via intramuscolare e via orale.
Chan et al. 2015	Non pertinente. Sono raccomandazioni pratiche. Non si effettua un'analisi di comparazione tra via intramuscolare e via orale.
Cohen et al. 2017	Non pertinente. Non effettua un'analisi di comparazione tra via intramuscolare e via orale.
Espadas et al. 2018	Non pertinente. Non effettua un'analisi di comparazione tra via intramuscolare e via orale.
Homme et al. 2019	Non pertinente. Non effettua un'analisi di comparazione tra via intramuscolare e via orale.
Kalra et al. 2016	Non pertinente. Non effettua un'analisi di comparazione tra via intramuscolare e via orale.
Robinson et al. 2021	Revisione narrativa
Shulman et al. 2012	Non pertinente. Sono linee guida per la pratica clinica. Non effettua un'analisi di comparazione tra via intramuscolare ed orale.
Zacharioudaki et al. 2017	Non pertinente. Valuta eradicazione dello SBEGA nei carriers.
Zeng et al. 2014	Non pertinente. Non effettua un'analisi di comparazione tra via intramuscolare e via orale.
8-9-10	

Bai Y et al. 2020	Non pertinente, valuta l'efficacia di Pudilan Xiaoyan Oral Liquid (PDL)
Bian LL et al. 2017	Non pertinente, valuta l'efficacia di Pudilan Xiaoyan Oral Liquid (PDL)
Bird et al. 2014	Revisione narrativa
Burton MJ et al. 2014	Non pertinente. Solo chirurgia
Cavalcanti et al. 2019	Articolo originale. Non RS
Centor et al. 2022	Revisione narrativa
De Cassan et al. 2020	Non pertinente. Valuta la terapia antinfiammatoria senza cortisonico
Eilbert et al. 2013	Revisione narrativa
Georgalas CC et al. 2014	Non pertinente, solo tecniche chirurgiche
Gunnarsson RK et al. 2020	Non pertinente, studia la prevalenza Streptococco C
Hoare KJ et al. 2016	Non pertinente. SR sulle modalità di applicazione linee guida x FT in New Zeland
Holm et al. 2020	Non pertinente. Qualità metodologica criticamente bassa
Hu XY et al 2017	Non pertinente, valuta l'efficacia di <i>Andrographis paniculata</i>
Kamfose et al. 2020	Non pertinente. Valuta la terapia iniettiva
Kannan et al. 2015	Revisione narrativa
Kizhner, V et al. 2013	Revisione narrativa
Kostić et al. 2020	Revisione narrativa
Klug et al. 2016	Quesiti non pertinente
Kuppali et al. 2012	Revisione narrativa
Lee et al. 2020	Revisione narrativa
Malmberg et al. 2021	Non pertinente. Valuta la prevalenza
Marais et al. 2019	Revisione narrativa
Marchello et al. 2016	Lavoro sulla prevalenza non pertinente
Morad A et al. 2017	Non pertinente. Solo chirurgia
Munck et al. 2018	Non pertinente
Norton et al. 2021	Non pertinente
Pallon et al. 2018	Studio osservazionale
Patel et al. 2020	Revisione narrativa

Patini et al. 2020	Non pertinente: sono adulti, lo scopo è valutare le resistenze agli antibiotici
Rosanova MT et al. 2016	Non pertinente Solo confronto tra sulfametossazolo e attesa
Sayad et al. 2021	Qualità metodologica criticamente bassa
Wilkinson et al 2012	Revisione narrativa
Wright et al. 2012	Revisione narrativa
Zeng et al. 2014	Non pertinente

RCT

(Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration. Review Manager 5 (RevMan 5). Version 5.3. Copenhagen: Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014)

Figura S1.3. Risk of bias summary: review authors' judgements about each risk of bias item for each included study.

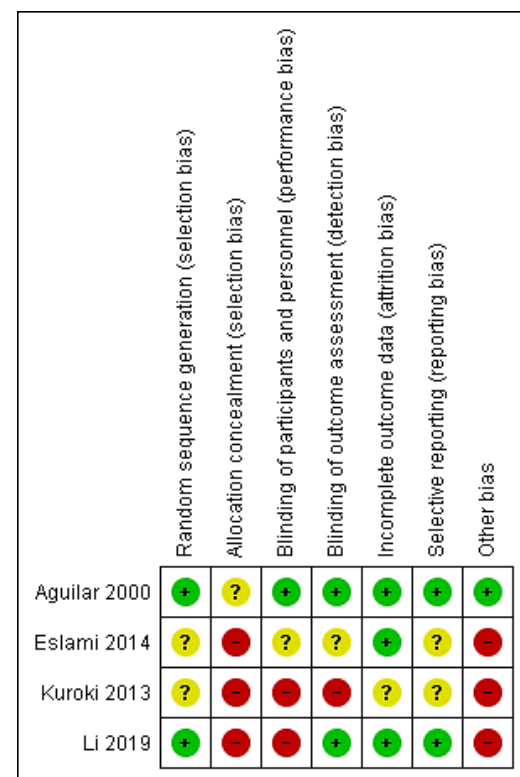


Figura S1.4. Risk of bias graph: review authors' judgements about each risk of bias item presented as percentages across all included studies

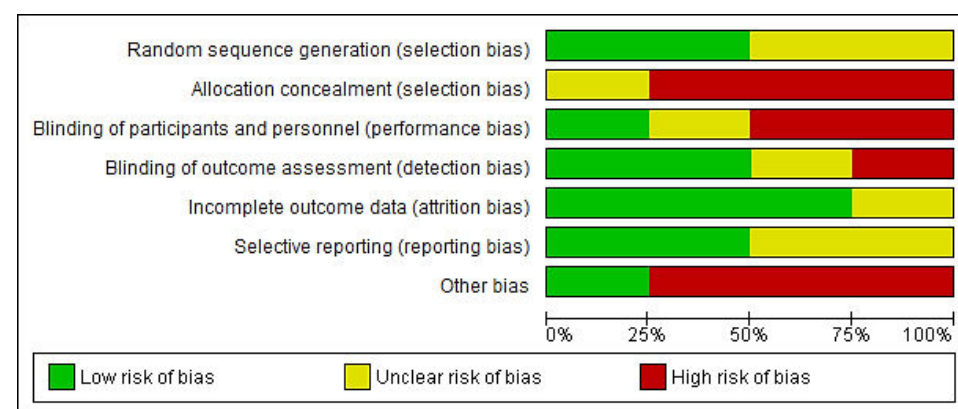


Tabella S1.3. Studi esclusi con motivazione

STUDI ESCLUSI	Motivo dell'esclusione
Quesiti 1-2-3	

Kuroki et al. 2013	Confronto non corrispondente al PICO. Durata della terapia con amoxi-clav. di 3 giorni vs. 10 giorni di amoxicillina
Little et al. 2013	Non pertinente. Non valuta la terapia, solo le variabili cliniche
Lock et al. 2010	Confronto con terapia medica non specificata
Pallon et al. 2021	Non pertinente. Non valuta la terapia
Peyramnod et al. 1996	
Sherkatolabbasieh et al. 2021	Non pertinente. Su FT da SBEGA
4-5	
Armengol, et al. 2012	Non pertinente. Valuta la prevenzione delle recidive, non la terapia delle FT recidivanti
El Hennawi et al, 2017	Non pertinente. I trattamenti alternativi sono valutati come terapia preventiva continuativa e non come terapia dei casi di FT
Kuroki et al. 2013	Non pertinente. Non valuta terapia nelle FT ricorrenti
Peng Li et al. 2019	Non pertinente. Non valuta terapia nelle FT ricorrenti
Wang et al. 2017	Non pertinente. Valuta solo la sensibilità all'antibiogramma
Lildholdt et al. 2003	Risultati aggregati per pazienti con FT ricorrenti da SBEGA e da altri patogeni
6	
Arnold et al. 2022	Non pertinente. Non effettua uno studio di comparazione tra i due differenti dosaggi di amoxicillina.
Cag et al. 2019	Non pertinente. Non effettua uno studio di comparazione tra i due differenti dosaggi di amoxicillina.
Çağlar et al. 2019	Non pertinente. Valuta infezione da Epstein-Barr virus.
Clegg et al. 2006	Non pertinente. Compara schema terapeutico di amoxicillina somministrata una volta al giorno vs due volte al giorno.
Deab et al. 2021	
El Hennawi et al.2017	Non pertinente. Non effettua uno studio di comparazione tra i due differenti dosaggi di amoxicillina.
Gajdacs et al. 2020	Non pertinente. Non effettua uno studio di comparazione tra i due differenti dosaggi di amoxicillina.
Koloskova et al 2019	Non pertinente. Non effettua uno studio di comparazione tra i due differenti dosaggi di amoxicillina.
Kothadiya et al. 2012	Non pertinente. Valuta un altro tipo di antibiotico.
Kuroki et al. 2013	Non pertinente. Non effettua uno studio di comparazione tra i due differenti dosaggi di amoxicillina.
Li et al. 2019	Non pertinente. Valuta un altro tipo di antibiotico.
Lyu et al. 2020	Non pertinente. Non effettua uno studio di comparazione tra i due differenti dosaggi di amoxicillina.
Malley et al. 2021	
Nakao et al. 2019	Non pertinente. Ha come outcome la crescita batterica/eradicazione dello SBEGA.
Pašćaninović et al. 2018	Non pertinente. L'obiettivo principale della ricerca è valutare la frequenza con cui si pratica tampone faringeo e la relativa prescrizione antibiotica nei bambini con tonsillite batterica o angina. Non effettua uno studio di comparazione tra i due differenti dosaggi di amoxicillina.

Shvartzman et al. 2003	Non pertinente. Compara schema terapeutico di amoxicillina somministrata una volta al giorno vs due volte al giorno.
Skoog et al. 2016	Non pertinente. Valuta un altro tipo di antibiotico (fenossimetilpenicillina).
Wightman et al. 2020	Non pertinente. Compara penicillina V 1000mg tre volte/die per 5 giorni vs 800 mg quattro volte/die per 10 giorni. Non effettua uno studio di comparazione tra i due differenti dosaggi di amoxicillina.
	Non pertinente. Ha come obiettivo l'aumento di diagnosi/terapie di faringotonsillite in età pediatrica. Non effettua uno studio di comparazione tra i due differenti dosaggi di amoxicillina.
7	
John et al. 2014	Non pertinente. Lo scopo dello studio è determinare il pattern di antibiotici prescritti in pazienti con tonsillite acuta.
Mação et al. 2013	Non pertinente. È un case-report.
Li et al. 2019	Non pertinente. Non effettua un'analisi di comparazione tra via intramuscolare e via orale
Kuroki et al. 2013	Non pertinente. Effettua una comparazione tra antibiotici orali.
Bottaro et al. 2012	Non pertinente. Effettua una comparazione tra antibiotici orali.
Al Alawi et al. 2015	Non pertinente. Lo studio ha lo scopo di determinare altri obiettivi riguardanti la terapia della faringotonsillite acuta con ceftriaxone (efficacia, gradimento, ecc.).
Curtin-Wirt et al. 2003	Non pertinente. Lo studio compara due antibiotici per via orale.
Lennon et al. 2008	Non pertinente. Lo studio compara due antibiotici per via orale.
Rimoin et al. 2011	Bassa qualità metodologica. Perdita al follow up >20%
8-9-10	
Sheehan et al.	Case report
Sherkatolabbasieh et al.	Cross study
Wang et al. 2017	Non pertinente. Valuta la prevalenza dei diversi agenti eziologici e la sensibilità all'antibiogramma

S1. FARINGOTONSILLITE

RACCOMANDAZIONI DELLE LINEE GUIDA – RISULTATI RS E STUDI

<p>Quesito 1.1: E' necessario trattare la faringotonsillite (FT) da streptococco β-emolitico di gruppo A (SBEGA) con antibiotico?</p>	<p>P Nei bambini affetti da FT da SBEGA I la terapia antibiotica C rispetto a nessuna terapia o la sola terapia sintomatica O1 è più efficace nel ridurre la gravità e/o la durata della sintomatologia? O2 aumenta il rischio di recidive? O3 aumenta il rischio di complicanze suppurative? O4 aumenta il rischio di complicanze non suppurative (malattia reumatica, ...)?</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Tabella S1.4. Caratteristiche, Risultati e Conclusioni delle RS

Revisione Sistemica	Popolazione e Scopo della RS	Risultati	Conclusioni
Spinks et al. 2021	RS di RCT o quasi-RCT condotti su pazienti in età pediatrica e/o adulta. Valutare i benefici degli antibiotici per il mal di gola nei pazienti nell'ambito di cure primarie.	<p>11 studi includevano o analizzavano i risultati <u>solo per i pazienti positivi allo streptococco beta emolitico di gruppo A (GABHS)</u> (Brink 1951; Brumfitt 1957; Chappel 1956; De Meyere 1992; Danny 1953, El-Daher 1991; Krober 1985; MacDonald 1951; Middleton 1988; Zwart 2000; Zwart 2003), 1 studio distingueva differenze nei risultati tra pazienti GABHS-positivi e negativi (Dagnelie 1996) e due studi hanno specificamente <u>escluso i pazienti che erano GABHS-positivi</u> (Petersen 1997; Taylor 1977).</p> <p>Gli antibiotici erano più efficaci contro i <u>sintomi al terzo giorno</u> (RR= 0,58; IC 95% da 0,48 a 0,71) in caso di FT da SBEGA con tampone faringeo positivo per Streptococco – NNT=6, rispetto a RR 0,78; 95% CI da 0,63 a 0,97 se negativo – NNT=21. 15 RCT, alta qualità, 3621 pz.</p> <p>Allo stesso modo, alla <u>prima settimana</u>, il RR era 0,29 (IC 95% da 0,12 a 0,70) in caso di FT con tampone positivo per SBEGA e 0,73 (IC 95% da 0,50 a 1,07. Statisticamente NON significativo) per quelli negativi. 13 RCT, alta qualità, 2974 pz.</p> <p>Complicanze non suppurative La tendenza era che gli antibiotici proteggessero dalla <u>glomerulonefrite acuta</u>, ma c'erano troppo pochi casi per esserne sicuri (RCT bassa qualità, 2 casi/5147 pz). Diversi studi hanno rilevato che gli antibiotici hanno ridotto la <u>febbre reumatica acuta</u> di oltre due terzi entro un mese (RR= 0,27; IC al 95% da 0,12 a 0,60).</p> <p>Complicazioni suppurative Gli antibiotici hanno ridotto l'incidenza di <u>otite media acuta</u> entro 14 giorni (RR 0,30; IC 95% da 0,15 a 0,58); <u>sinusite acuta</u> entro 14 giorni (RR 0,48; IC 95% da 0,08 a 2,76 – statisticamente NON significativo); e <u>ascesso peritonsillare</u> entro due mesi (RR =0,15; IC 95% da 0,05 a 0,47) rispetto a quelli che assumevano placebo.</p>	<p>Nelle FT da SBEGA gli antibiotici sono efficaci nel ridurre i sintomi al 3° giorno (NNT=6) e al 7° giorno.</p> <p>Risulta statisticamente significativa anche la riduzione del rischio di complicanze non suppurative come la febbre reumatica acuta (RR= 0,27; IC al 95% da 0,12 a 0,60), e di complicanze suppurative come OMA (RR = 0,30; IC 95% da 0,15 a 0,58) e ascesso peritonsillare (RR= 0,15; IC 95% da 0,05 a 0,47)</p>

<p>Quesito 1.2: A parte la penicillina V, l'amoxicillina può essere ancora considerata l'antibiotico di scelta nella terapia della faringotonsillite (FT) da streptococco β-emolitico di gruppo A (SBEGA)?</p>	<p>P Nei bambini affetti da FT da SBEGA I la terapia con altri antibiotici (amoxi-clav, macrolidi, cefalosporine) C rispetto alla terapia con amoxicillina O1 riduce significativamente la gravità e/o la durata della sintomatologia? O2 riduce significativamente il rischio di recidive? O3 riduce significativamente il rischio di complicanze suppurative? O4 riduce significativamente il rischio di complicanze non suppurative (malattia reumatica, ...)?</p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Tabella S1.5. Caratteristiche, Risultati e Conclusioni delle RS

Revisione Sistemática	Popolazione e Scopo della RS	Risultati	Conclusioni
Altamimi et al. 2012	<p>Pazienti di età 1-18 anni</p> <p>Valutare l'efficacia di 2-6 giorni di nuovi antibiotici orali (breve durata) rispetto a 10 giorni di penicillina orale (durata standard) nel trattamento di bambini con faringite acuta da GABHS.</p>	<p>20 RCT inclusi per un totale di 13.102 casi di infezioni della gola da streptococco beta emolitico di gruppo A (SBEGA) (tonsillite, faringite, tonsillofaringite). 3 studi hanno esaminato le complicanze (Adam 2009 – 4728 partecipanti – vari antibiotici, Schaad 2002 – 292 partecipanti – AZT 10 mg/kg, Scholtz 2004 - 1975 partecipanti - acetossietilcefuroxima 20 mg/kg/die (max 500 mg) bid per 5 giorni)</p> <p><u>Fallimento precoce del trattamento clinico</u> Rispetto al trattamento standard con penicillina V, solo Azitromicina (AZT) 20 mg/kg è risultata più efficace (OR= 0.08 [95% IC= 0.01, 0.64] Non ci sono differenze statisticamente significative con AZT 10 mg/kg, Claritromicina, Cefuroxime ed altri antibiotici</p> <p><u>Recidiva clinica tardiva</u> Nessuna differenza statisticamente significativa (OR=0.95[0.83,1.08])</p> <p><u>Complicanze</u> Dalla metanalisi dei 3 studi non è risultata una differenza statisticamente significativa della probabilità di MR e glomerulonefrite (OR=0.53 [0.17,1.64])</p>	<p>Da tre a sei giorni di antibiotici per via orale hanno avuto un'efficacia comparabile rispetto al ciclo standard di 10 giorni di penicillina orale nel trattamento di bambini con faringite acuta da GABHS.</p> <p>Nelle aree in cui la prevalenza della cardiopatia reumatica è ancora elevata, i nostri risultati devono essere interpretati con cautela.</p> <p>NOTA: La RS non è stata disegnata specificamente per confrontare l'efficacia delle diverse molecole, ma i risultati possono essere considerati pertinenti al quesito</p>
Van Driel et al. 2021	<p>Pazienti di età un mese - 80 anni con comprovata infezione da SBEGA. Nove studi includevano solo, o prevalentemente, bambini.</p> <p>La maggior parte degli studi sono stati condotti in regime ambulatoriale.</p> <p>Valutare l'efficacia comparativa di diversi antibiotici nel: (a) alleviare i sintomi (dolore, febbre); (b) abbreviare la durata della malattia; (c) prevenire le ricadute cliniche (ovvero la ricorrenza dei sintomi dopo la risoluzione iniziale); e (d) prevenire le complicanze</p>	<p>19 studi riportati in 18 pubblicazioni (5839 partecipanti randomizzati): 6 studi hanno confrontato la penicillina con le cefalosporine; 6 hanno confrontato la penicillina con i macrolidi; 3 hanno confrontato la penicillina con il carbacefem; 1 ha confrontato la penicillina con i sulfamidici; 1 ha confrontato la clindamicina con l'ampicillina; e 1 ha confrontato l'azitromicina con l'amoxicillina nei bambini.</p> <p>Cefalosporine contro penicillina</p>	<p>Gli effetti antibiotici erano simili e tutti gli antibiotici causavano effetti collaterali (come nausea e vomito, eruzioni cutanee), ma non c'erano prove evidenti per mostrare differenze significative tra gli antibiotici.</p> <p>Gli studi non hanno riportato complicanze a lungo termine,</p>

	<p>(complicanze suppurative, febbre reumatica acuta, glomerulonefrite post streptococcica).</p> <p>Valutare le prove sull'incidenza comparativa degli effetti avversi e il rapporto rischio-beneficio del trattamento antibiotico per la faringite streptococcica.</p>	<p>La variazione nella risoluzione dei sintomi (da 2 a 15 giorni) per le cefalosporine rispetto alla penicillina non differisce significativamente (odds ratio (OR) per assenza di risoluzione dei sintomi 0,79, intervallo di confidenza al 95% (IC 95%) = da 0,55 a 1,12 ; 5 studi; partecipanti del 2018; evidenza di bassa qualità). Risultati dell'analisi di sensibilità dei partecipanti valutabili (OR=0,51, IC 95% = da 0,27 a 0,97; 5 studi; 1660 partecipanti; evidenza di qualità molto bassa). Analisi ITT su 855 bambini: (OR=0,83, IC 95% = da 0,40 a 1.73)</p> <p><u>La recidiva clinica</u> non risulta significativamente inferiore per le cefalosporine rispetto alla penicillina (OR 0,55, IC 95% da 0,30 a 0,99; numero necessario per trattare per un ulteriore risultato benefico (NNTB) 50; 4 studi; 1386 partecipanti; evidenza di bassa certezza). Evidenze di qualità molto basse non hanno mostrato alcuna influenza negli <u>eventi avversi</u> segnalati.</p> <p>Macrolidi contro penicillina (studi degli anni '90, con bassa numerosità campionaria e che non hanno valutato il rischio delle complicanze)</p> <p>La differenza tra macrolidi e penicillina per <u>la risoluzione dei sintomi</u> non è statisticamente significativa (OR = 1,11, IC 95% da 0,92 a 1,35; 6 studi; 1728 partecipanti; prove di bassa certezza). L'analisi di sensibilità dei partecipanti valutabili ha portato a un OR di 0,79 - 95% CI da 0,57 a 1,09; 6 studi; 1159 partecipanti). <u>La recidiva clinica</u> non differisce significativamente (OR=1.21, IC 95% da 0.48 a 3.03; 6 studi; 802 partecipanti; bassa qualità dell'evidenza).</p> <p>Un'analisi di sottogruppo basata su 1 studio con 489 partecipanti mostra che i bambini hanno sperimentato più <u>eventi avversi</u> con macrolidi rispetto alla penicillina (OR 2,33, IC 95% da 1,06 a 5,15). Tuttavia, il test per il sottogruppo le differenze non erano significative.</p> <p>Azitromicina contro amoxicillina</p> <p>Sulla base di uno studio non pubblicato nei bambini, <u>la risoluzione dei sintomi</u> non differisce significativamente dall'azitromicina in una singola dose (60 mg/kg dose) rispetto all'amoxicillina per 10 giorni (45 mg/kg/day bid) (OR = 0,76, IC 95% da 0,55 a 1,05; 1 studio; 673 partecipanti; prove di certezza molto bassa). L'analisi di sensibilità per l'analisi per protocollo ha portato a un OR = 0,29, IC 95% da 0,11 a 0,73; 1 prova; 482 partecipanti; prove di certezza molto bassa). Siamo anche incerti se ci sia stata una diversa differenza nella <u>recidiva</u> tra i gruppi (OR 0,88, IC 95% da 0,43 a 1,82; 1 studio; 422 partecipanti; evidenza di certezza molto bassa). <u>Gli eventi avversi</u> erano più comuni con azitromicina rispetto ad amoxicillina (OR 2,67, IC 95% da 1,78 a 3,99; 1 studio; 673 partecipanti; evidenza di qualità molto bassa).</p>	<p>quindi non era chiaro se qualsiasi classe di antibiotici fosse migliore nel prevenire complicazioni gravi ma rare.</p> <p>Tutti gli studi sono stati condotti in paesi ad alto reddito con un basso rischio di complicanze streptococciche, quindi c'è bisogno di studi nei paesi a basso reddito e nelle comunità aborigene, dove il rischio di complicanze rimane elevato.</p> <p>La revisione supporta l'uso della penicillina come antibiotico di prima scelta nelle persone con infezioni alla gola causate da GABHS.</p>
--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Tabella S1.6. Caratteristiche e Risultati degli Studi inclusi

Studio (Autore, anno)	Disegno dello studio	Popolazione (N°, Stato, setting, condizione)	Intervento/esposizione	Outcome primario	Misure dell'effetto	Outcomes secondari	Follow-up	Risultati	Funding
Kuroki et al. 2013	RCT	Giappone, setting ambulatoriale. 119 pazienti di età < 15 anni (2-13 anni, età media 5,6 aa) affetti da FT o faringolaringite, positivi al RADT per SBEGA. Tampone faringeo per test batteriologici, compreso l'isolamento, l'identificazione e la quantificazione di streptococco di gruppo A e batteri (Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Neisseria spp., streptococco alfa-emolitico). È stata misurata la concentrazione minima inibitoria (MIC) di ciascun farmaco antimicrobico (otto farmaci) contro ciascun ceppo isolato.	Amoxicillina-clavulanato per 3 giorni vs. amoxicillina per 10 giorni	L'efficacia clinica è stata valutata su una scala di quattro categorie (marcatamente efficace, efficace, leggermente efficace o inefficace) utilizzando i criteri per il giudizio negli studi clinici sui farmaci antimicrobici nel campo della pediatria	Significatività statistica del chi2 test	Efficacia batteriologica (eradicazione batterica all'es. culturale di controllo) Eventi avversi	1-2 settimane dopo l'interruzione del trattamento	Pazienti inclusi nella valutazione di efficacia = 54 nel gruppo clavulanato/amoxicillina - 43 nel gruppo amoxicillina. Tasso di risposta al completamento del trattamento = 98,1% nel gruppo clavulanato/amoxicillina e 92,9% nel gruppo amoxicillina. Il tasso di eradicazione dello streptococco beta-emolitico di gruppo A a circa 1-2 settimane dopo il completamento/interruzione del trattamento è stato del 65,4% nel gruppo clavulanato/amoxicillina e dell'85,4% nel gruppo amoxicillina. Anche nei casi in cui l'agente patogeno continuava ad essere isolato, raramente si osservava recidiva/recidiva dei sintomi clinici. Analisi delle urine: nessuna anomalia in nessun paziente.	L'autore principale ha ricevuto aiuti finanziari da Glaxo-SmithKline K.K.
Li et al. 2019	RCT	256 bambini con tonsillite da SBEGA confermata con es. colturale. Età 2-12 anni azitromicina (n = 85), cefaclor (n = 88), e Amoxicillina (n = 83) gruppi	azitromicina (10 mg/kg al giorno una volta al giorno per 3 giorni) o cefaclor (20 mg/kg al giorno in 3 dosi divise per 5 giorni) vs. amoxicillina (30 mg/kg al giorno in 3 dosi divise per 10 giorni).	Valutare e confrontare l'efficacia clinica di AZT o cefaclor con amoxicillina.			14 e 30 giorni	I risultati hanno dimostrato che il 96,4% dei pazienti nel gruppo azitromicina, il 92,4% dei pazienti nel gruppo cefaclor e il 91,0% dei pazienti nel gruppo amoxicillina è stato registrato come successo clinico alla fine della terapia. Lo studio non riportava differenze statisticamente significative, rispettivamente per azitromicina, cefaclor e	Non riportato

								<p>amoxicillina, per i seguenti esiti:</p> <ul style="list-style-type: none"> - tassi di eradicazione batteriologica alla fine della terapia: rispettivamente del 94,0%, 89,9% e 88,5%. - tasso di recidiva del 2,6%, 7,0% e 5,9% <p>Per quanto riguarda gli eventi avversi, è risultato un minor rischio complessivo dell'azitromicina (nel 2,4% dei pazienti) rispetto al cefaclor (11,3% dei pazienti; p=0,030) ed all'amoxicillina (11,4% dei pazienti; p=0,029)</p>
--	--	--	--	--	--	--	--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>Quesito 1.3: La durata della terapia antibiotica della FT da SBEGA può essere inferiore a 10 giorni?</p>	<p>P Nei bambini affetti da FT da SBEGA I la terapia antibiotica di durata inferiore a 10 giorni C rispetto alla terapia antibiotica per 10 giorni O1 è parimenti efficace nel ridurre la gravità e/o la durata della sintomatologia? O2 aumenta il rischio di recidive? O3 aumenta il rischio di complicanze suppurative? O4 aumenta il rischio di complicanze non suppurative (es. malattia reumatica,...)?</p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Tabella S1.7. Caratteristiche, Risultati e Conclusioni delle RS

Revisione Sistemática	Popolazione e Scopo della RS	Esito	Risultati	Conclusioni
Altamimi et al. 2012	<p>1 studio (Cohen 1996) su 277 bambini ha confrontato amoxicillina (25 mg/kg/dose BID) per 6 giorni vs penicillina V per 10 gg</p> <p>321 pazienti di età compresa tra 3 e 15 anni; età media 5,9 anni di cui 318 (160 amoxicillina, 158 penicillina V) erano valutabili per la sicurezza e 277 (86,3%) erano valutabili per l'efficacia</p>	<p>Confrontare l'efficacia clinica e batteriologica e la sicurezza di amoxicillina e penicillina V nei bambini con tonsillofaringite streptococcica di gruppo A</p>	<p>OR= 0.82 [0.37,1.79]</p>	<p>L'efficacia e la sicurezza di amoxicillina (50 mg/kg/die due volte al giorno) per 6 giorni non erano statisticamente diverse da quelle della penicillina (45 mg/kg/die tre volte al giorno) per 10 giorni nel trattamento della FT GAS.</p>

<p>Quesito 1.4: Nei bambini allergici alle penicilline quali antibiotici possono essere somministrati nella terapia della FT da SBEGA?</p>	<p>P Nei bambini allergici alle penicilline affetti da FT da SBEGA I la terapia con altri antibiotici tollerati: macrolidi o cefalosporine, se testate C rispetto alla terapia con amoxicillina O1 è efficace nel ridurre la gravità e/o la durata della sintomatologia? O2 è efficace nel ridurre il rischio di recidive? O3 è efficace nel ridurre il rischio di complicanze suppurative? O4 è efficace nel ridurre il rischio di complicanze non suppurative (malattia reumatica, ...)?</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Letteratura insufficiente per rispondere al quesito.

<p>Quesito 1.5: Quale o quali antibiotici devono essere raccomandati come terapia di prima scelta delle FT da SBEGA recidivanti dopo terapia con amoxicillina?</p>	<p>P Nei bambini con FT da SBEGA recidivanti dopo terapia con amoxicillina alla dose di 50 mg/kg/die, I una diversa terapia antibiotica: I1 Amoxicillina alla dose di 80-90 mg/kg/die I2 Amoxicillina-ac. Clavulanico I3 Cefalosporine I4 Macrolidi I5 Altro (per es. Clindamicina, Rifampicina, Sulfametoxazolo + Trimetoprim, ecc.) C rispetto alla terapia con penicillina V O1 è efficace nel ridurre la gravità e/o la durata della sintomatologia?</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Tabella S1.8. Caratteristiche, Risultati e Conclusioni delle RS

Revisione Sistemática	Popolazione e Scopo della RS	Risultati	Conclusioni
Munck et al. 2018	<p>Popolazione: bambini e adulti in qualsiasi contesto clinico con RAPT (Recurrent Acute Pharyngo-Tonsillitis, senza o con sintomi in atto) oppure con recidiva di FT</p> <p>Scopo: determinare le evidenze attuali disponibili per il trattamento antibiotico in tre comuni situazioni cliniche: (1) pazienti RAPT senza infezione in atto, (2) pazienti RAPT con infezione in atto e (3) pazienti APT con recidiva dell'infezione</p>	<p>Sebbene nessun RCT abbia soddisfatto i criteri di ammissibilità per il terzo quesito della RS (Q3), attualmente la letteratura suggerisce che la penicillina potrebbe non essere la scelta più appropriata nel trattamento della FT recidivata.</p> <p>Il lavoro di Lildholdt e collaboratori aveva mostrato che l'<u>azitromicina</u> non avesse differenze significative rispetto al placebo nella riduzione del numero di recidive, (Lildholdt et al 2003);</p> <p>2 studi condotti da Brook et al nel 1989 su 2 gruppi rispettivamente di 19 e 18 pazienti avevano mostrato superiorità della <u>clindamicina e dell'amoxicillina/acido clavulanico</u> rispetto alla penicillina orale nella risoluzione della sintomatologia e nell'eradicazione microbiologica dal cavo faringeo di batteri produttori di beta-lattamasi, a sostegno dell'ipotesi che questi ultimi possano contribuire all'eziopatogenesi delle recidive</p> <p>(RR = 0,15, CI 95 0,04–0,56, p = 0,005 <u>per clindamicina</u>;</p>	<p>La penicillina può essere insufficiente nel trattamento della FT recidivata, tuttavia non sono stati condotti studi appropriati per rispondere a tale domanda.</p>

<p>poco dopo il termine della terapia antibiotica</p> <p>Quesiti: Q1. Il trattamento antibiotico può prevenire futuri attacchi di FT nei pz con RAPT? Q2. Quale terapia antibiotica è preferibile nel trattamento di FT in pz con RAPT? Q3. Quale terapia antibiotica è preferibile nel trattamento di recidiva di FT?</p>	<p>RR = 0,19, CI95 0,05–0,75, p = 0,018 <u>per amoxicillina/acido clavulanico</u>. (Brook et al.1989a, Brook et al 1989b).</p> <p>Gli RCT inclusi erano gravati da elevato rischio di distorsione e presentavano un'elevata eterogeneità sia in merito all'età della popolazione in analisi, al numero di episodi/anno tenuti in considerazione e al trattamento antibiotico utilizzato.</p>	
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

<p>Quesito 1.6: Qual è la corretta posologia dell'amoxicillina nella terapia della FT da SBEGA?</p>	<p>P Nei bambini affetti da FT da SBEGA, a parità di dose giornaliera</p> <p>I la somministrazione di amoxicillina ogni 12 ore (50 mg/kg/die in 2 dosi giornaliere)</p> <p>C rispetto alla somministrazione di amoxicillina ogni 8 ore (50 mg/kg/die in 3 dosi giornaliere)</p> <p>O1 è parimenti efficace nel ridurre la gravità e/o la durata della sintomatologia?</p> <p>O2 aumenta il rischio di recidive?</p> <p>O3 aumenta il rischio di complicanze suppurative?</p> <p>O4 aumenta il rischio di complicanze non suppurative (malattia reumatica, ...)?</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Tabella S1.9. Caratteristiche e Risultati degli Studi inclusi

Studio (Autore, anno)	Disegno dello studio	Popolazione (N°, Stato, setting, condizione)	Intervento/esposizione	Outcome primario	Misure dell'effetto	Outcomes secondari	Follow-up	Risultati	Funding
Aguilar et al. 2000	Studio randomizzato, in cieco per l'osservatore, a gruppi paralleli	517 Bambini di entrambi i sessi, di età compresa tra 2 e 12 anni, con almeno uno dei seguenti segni	I bambini hanno ricevuto la sospensione di amoxicillina 45 mg/kg/die divisa in due dosi	Stabilire se l'amoxicillina, 45 mg/kg/die b.d., fosse efficace come il regime standard di 40 mg	L'outcome primario di efficacia era la risposta clinica alla fine del	Gli outcomes secondari di efficacia erano: risposta clinica al follow-up (Giorno 35±7),	Al giorno 35±7 per valutare la risposta clinica e batteriologica.	Alla fine del trattamento, è stata registrata una risposta clinica positiva in oltre il 96% dei	Lo studio è stato sostenuto da una sovvenzione di SmithKline Becham International.

		<p>di tonsillofaringite batterica acuta: dolore faringeo, eritema faringeo, ipertrofia tonsillare, essudato tonsillare purulento, adenite dolorosa del collo, accompagnati da almeno uno dei seguenti sintomi: febbre, malessere, nausea e/o vomito, anoressia, dolore addominale o cefalea. Inoltre, i pazienti dovevano avere un risultato positivo per il test GABHS mediante immunodosaggio enzimatico.</p>	<p>(n=262) o 40 mg/kg/die divisa in tre dosi (n=255), per 7 giorni.</p>	<p>/kg/die t.d.s. nei bambini con tonsillofaringite acuta streptococcica.</p>	<p>trattamento (11° giorno).</p>	<p>risposta batteriologica alla fine del trattamento (Giorno 8-14) e al follow-up (Giorno 35).</p>		<p>pazienti in ciascuno dei gruppi di trattamento. Un risultato simile è stato ottenuto al follow-up. Tra quei pazienti che erano valutabili batteriologicamente alla fine del trattamento, una risposta batteriologica di successo è stata raggiunta in più del 94% in ciascun gruppo di trattamento. Entrambi i trattamenti sono stati ben tollerati.</p> <p>L'amoxicillina 45 mg/kg/die b.d. è efficace e ben tollerata come l'amoxicillina 40 mg/kg/die t.d.s. per il trattamento della tonsillofaringite acuta GABHS. È probabile che la somministrazione in due volte al giorno offra vantaggi rispetto alla formulazione tre volte al giorno nella pratica clinica in relazione all'evitamento della dose per il pranzo nei bambini in età scolare e in quelli che frequentano gli asili nido.</p>	
--	--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------	--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

<p>Quesito 1.7: Gli antibiotici somministrati per via parenterale, specificamente intramuscolare (in particolare, benzatinpenicillina e ceftriaxone) sono più efficaci dell'amoxicillina per os nella terapia della FT da SBEGA?</p>	<p>P Nei bambini affetti da FT da SBEGA I la terapia con altri antibiotici per via parenterale, specificamente intramuscolare (in particolare benzatinpenicillina, ceftriaxone) C rispetto alla terapia con amoxicillina O1 riduce significativamente la gravità e/o la durata della sintomatologia? O2 riduce significativamente il rischio di recidive? O3 riduce significativamente il rischio di complicanze suppurative? O4 riduce significativamente il rischio di complicanze non suppurative (malattia reumatica, ...)?</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Tabella S1.10. Caratteristiche e Risultati degli Studi inclusi

Studio (Autore, anno)	Disegno dello studio	Popolazione (N°, Stato, setting, condizione)	Intervento/esposizione	Outcome primario	Misure dell'effetto	Outcomes secondari	Follow-up	Risultati	Funding
Eslami et al. 2014	Trial clinico prospettico randomizzato e controllato	99 bambini di età compresa tra i 6 e i 15 anni, affetti da faringite, ricoverati in 45 scuole elementari e di orientamento di 7 regioni dell'Organizzazione per l'Educazione nel Nord-Est dell'Iran, a Mashhad. Sono stati sottoposti a screening per l'arruolamento e se presentavano una faringite con criteri clinici di mal di gola, eritema, gola, essudato. I criteri di esclusione includevano segnalazioni di uso di antibiotici, coltura negativa per GAS e storia di allergia ai farmaci.	penicillina G benzatina intramuscolare (BPG) (n=31) e una singola dose di amoxicillina (n= 68) nella faringite da streptococco di gruppo A (GAS)	Risposte cliniche e batteriologiche a BPG e amoxicillina	Risposte cliniche e batteriologiche		Dopo 48 ore, lo stesso medico ha rivalutato i segni e i sintomi nei pazienti con prima coltura della gola negativa e positiva, confrontandoli nei due gruppi e registrandoli. Sono stati valutati e registrati anche gli effetti dei due farmaci sui vari segni e sintomi nei pazienti con coltura della gola positiva.	Nel gruppo amoxicillina, il fallimento del trattamento è stato maggiore rispetto al gruppo penicillina (18,9% vs. 6,4%, rispettivamente), ma la differenza non era statisticamente significativa (P <0,05). Entrambi i farmaci sono risultati significativamente efficaci nel ridurre le manifestazioni della faringite, ma la penicillina è risultata significativamente più efficace nel ridurre l'essudato rispetto all'amoxicillina.	Non riportato

<p>Quesito 1.8: E' necessario trattare con antibiotico la faringotonsillite (FT) batterica non streptococcica (da Fusobacterium spp., altri anaerobi, Staphylococcus aureus, ecc.)?</p>	<p>P Nei bambini affetti da FT batterica non streptococcica I la terapia antibiotica C rispetto a nessuna terapia o la sola terapia sintomatica O1 è parimenti efficace nel ridurre la gravità e/o la durata della sintomatologia? O2 aumenta il rischio di recidive? O3 aumenta il rischio di complicanze suppurative?</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Tabella S1.11. Caratteristiche, Risultati e Conclusioni delle RS

Revisione Sistemática	Popolazione e Scopo della RS	Risultati	Conclusioni
Spinks et al. 2013	<p>RS di RCT o quasi-RCT condotti su pazienti in età pediatrica e/o adulta.</p> <p>Valutare i benefici degli antibiotici per il mal di gola nei pazienti nell'ambito di cure primarie.</p>	<p>7 studi includevano o analizzavano i risultati <u>solo per i pazienti positivi allo streptococco beta emolitico di gruppo A (GABHS)</u> (Catanzaro 1954; De Meyere 1992; El-Daher 1991; Krober 1985; Middleton 1988; Nelson 1984; Pichichero 1987), 1 studio distingueva differenze nei risultati tra pazienti GABHS-positivi e negativi (Dagnelie 1996) e due studi hanno specificamente <u>escluso i pazienti che erano GABHS-positivi</u> (Petersen 1997; Taylor 1977).</p> <p>Gli antibiotici erano più efficaci contro i <u>sintomi al terzo giorno</u> (RR= 0,58; IC 95% da 0,48 a 0,71) in caso di FT da SBEGA con tampone faringeo positivo per Streptococco – NNT=6, rispetto a RR 0,78; 95% CI da 0,63 a 0,97 se negativo – NNT=21. 15 RCT, alta qualità, 3621 pz.</p> <p>Allo stesso modo, alla <u>prima settimana</u>, il RR era 0,29 (IC 95% da 0,12 a 0,70) in caso di FT con tampone positivo per SBEGA e 0,73 (IC 95% da 0,50 a 1,07. Statisticamente NON significativo) per quelli negativi. 13 RCT, alta qualità, 2974 pz.</p> <p>Complicazioni suppurative Un solo studio ha valutato l'incidenza di <u>otite media acuta</u> entro 14 giorni (Taylor 1977) RR= 0.06 [IC 95% da 0,1 a 03]</p>	<p>Nelle FT batteriche non streptococciche gli antibiotici sono efficaci nel ridurre i sintomi al 3° giorno (RR= 0,78; 95% CI da 0,63 a 0,97– NNT=21) ma non ci sono differenze statisticamente significative 7° giorno (RR= 0,73 (IC 95% da 0,50 a 1,07).</p> <p>Un solo studio ha valutato l'incidenza di otite media acuta entro 14 giorni (Taylor 1977) RR= 0.06 [IC 95% da 0,1 a 03]</p>
Spurling et al. 2017	<p>RS di RCT condotti su pazienti in età pediatrica e/o adulta.</p> <p>Valutare i benefici clinici, le resistenze batteriche e la soddisfazione dei pazienti nel ritardato/nessuno uso di antibiotici per infezioni delle vie respiratorie superiori (febbre, mal di gola, tosse..) nei pazienti nell'ambito di cure primarie e nei reparti di emergenza.</p>	<p>11 studi inclusi di cui solo 5 solo su bambini (Chao 2008; El-Daher 1991; Little 2001; Pichichero 1987; Spiro 2006) 4 includevano bambini e adulti (Arroll 2002a; Gerber 1990; Little 1997; Little 2005a).</p> <p>4 studi analizzavano specificamente il “mal di gola” (solo su popolazione pediatrica) (Pichichero 1987; Gerber 1990; El Daher 1991; Little 1997), <u>solo Little analizzava pazienti senza infezione da GABHS</u></p>	<p>I risultati per gli esiti clinici spesso eterogenei. Per la maggior parte dei risultati non vi è stata alcuna evidenza di differenza tra somministrazione di antibiotici ritardata o immediata o nessuna terapia antibiotica.</p> <p>Non è stato possibile aggregare i dati dello studio per il confronto tra somministrazione ritardata di antibiotici e nessuna terapia antibiotica: dati insufficienti</p>

<p>Quesito 9: A parte quelli che possono risultare efficaci in base all'antibiogramma, qual è l'antibiotico di scelta nella terapia delle FT non streptococciche?</p>	<p>P Nei bambini affetti da FT batterica non streptococcica I la terapia empirica con amoxicillina C rispetto alla terapia empirica con altri antibiotici (amoxi-clav, macrolidi, cefalosporine) O1 riduce significativamente la gravità e/o la durata della sintomatologia? O2 riduce significativamente il rischio di recidive? O3 riduce significativamente il rischio di complicanze suppurative?</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Letteratura insufficiente per rispondere al quesito.

Quesito 1.10: *La durata della terapia antibiotica della FT non streptococcica può essere inferiore a 10 giorni?*

P Nei bambini affetti da FT batterica non streptococcica
I la terapia antibiotica di breve durata (inferiore a 10 giorni)
C rispetto alla terapia antibiotica di 10 giorni
O1 è parimenti efficace nel ridurre la gravità e/o la durata della sintomatologia?
O2 aumenta il rischio di recidive?
O3 aumenta il rischio di complicanze suppurative?

Letteratura insufficiente per rispondere al quesito.

S1. FARINGOTONSILLITE
PROFILO DI PROVE DI EVIDENZA GRADE

1.1. E' necessario trattare la faringotonsillite (FT) da streptococco β-emolitico di gruppo A (SBEGA) con antibiotico?

Domanda: [la terapia antibiotica] rispetto a [nessuna terapia o terapia sintomatica] per [faringotonsillite streptococcica in pazienti pediatrici]

Setting: Ambulatoriale

Tabella S1.12. Qualità delle evidenze quesito 1.1

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	[la terapia antibiotica]	[nessuna terapia o terapia sintomatica]	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Sintomi al 3° giorno (follow up: medio 3 giorni; valutato con: % di pazienti con sintomi)

11 ¹	studi randomizzati	serio ^a	non importante	serio ^b	non importante	forte associazione	471/1073 (43.9%)	544/766 (71.0%)	RR 0.58 (0.48 a 0.71)	298 meno per 1.000 (da 369 meno a 206 meno)	⊕⊕⊕○ Moderata	IMPORTANTE
-----------------	--------------------	--------------------	----------------	--------------------	----------------	--------------------	------------------	-----------------	---------------------------------	-------------------------------------------------------	------------------	------------

Sintomi al 7° giorno (mal di gola) - tampone GABHS positivo (follow up: intervallo 6-8 giorni a 0; valutato con: % di pazienti con sintomi)

7 ²	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^b	non importante	forte associazione	22/650 (3.4%)	57/467 (12.2%)	RR 0.29 (0.12 a 0.70)	87 meno per 1.000 (da 107 meno a 37 meno)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
----------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------	----------------	--------------------	---------------	----------------	---------------------------------	-----------------------------------------------------	--------------	------------

Complicanze: Febbre reumatica entro 2 mesi (follow up: medio 2 mesi; valutato con: % di pazienti con febbre reumatica)

14 ³	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^b	non importante	forte associazione	22/4332 (0.5%)	74/3843 (1.9%)	RR 0.27 (0.14 a 0.50)	14 meno per 1.000 (da 17 meno a 10 meno)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRITICO
-----------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------	----------------	--------------------	----------------	----------------	---------------------------------	----------------------------------------------------	--------------	---------

Complicanze: Ascesso peritonsillare (follow up: medio 2 mesi; valutato con: % di pazienti con ascesso)

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	[la terapia antibiotica]	[nessuna terapia o terapia sintomatica]	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
8 ⁴	studi randomizzati	serio ^a	non importante	serio ^b	non importante	forte associazione	2/1438 (0.1%)	23/995 (2.3%)	RR 0.15 (0.05 a 0.47)	20 meno per 1.000 (da 22 meno a 12 meno)	⊕⊕⊕○ Moderata	CRITICO

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Spiegazioni

a. dati aggregati da pazienti affetti da mal di gola di varia eziologia

b. dati aggregati da studi su pazienti in età pediatrica e adulti

References

1. RS_Spinks,et al.2013 (Brink 1951, Brumfitt 1957, Chappel 1956, De,Meyere 1992, Danny 1953, El-Daher 1991, Krober 1985, MacDonald 1951, Middleton1 988, Zwart 2000, , Zwart 2003. . 2013.
2. RS_Spinks,et al.2013 (Brink, 1951, Brumfitt1957, Dagnelie 1996, De Meyere1992, Danny 1953, MacDonald 1951, 2003), Zwart. . 2013.
3. RS_Spinks,et al.2013 (Bennike, 1951, Brink, 1957, Brumfitt, 1954, Catanzaro, 1954, Chamovitz, 1956, Chappel, 1996, Dagnelie, 1992, De,Meyere, Danny 1950 e Danny 1953, Pichichero 1987, 1961, Siegle, 1951, Wannamaker, 2000), Zwart. . 2013.
4. RS_Spinks,et al.2013 (Bennike, 1951, Dagnelie 1996, De,Meyere 1992, Howe 1997, Landsman, 1951, Little 1997, Pichichero, 1987, Zwart 2000)

1.2. A parte la penicillina V, l'amoxicillina può essere ancora considerata l'antibiotico di scelta nella terapia della faringotonsillite (FT) da streptococco β-emolitico di gruppo A (SBEGA)?

Domanda: [la terapia con altri antibiotici (amoxi-clav, macrolidi, cefalosporine)] rispetto a [terapia con amoxicillina] per [faringotonsillite streptococcica in pazienti in età pediatrica]

Setting: Ambulatoriale

Tabella S1.13. Qualità delle evidenze quesito 1.2

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	[la terapia con altri antibiotici (amoxi-clav, macrolidi, cefalosporine)]	[terapia con amoxicillina]	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

AMOXICILLINA-CLAV (3 giorni) vs. AMOXICILLINA (10 giorni)- risoluzione dei sintomi alla fine del trattamento (follow up: 10 giorni; valutato con: differenza % pazienti)

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	[la terapia con altri antibiotici (amoxi-clav, macrolidi, cefalosporine)]	[terapia con amoxicillina]	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
1 ¹	studi randomizzati	serio ^a	serio ^b	non importante	non importante	nessuno	53/54 (98.1%)	40/43 (93.0%)	RR 1.06 (0.96 a 1.15)	56 più per 1.000 (da 37 meno a 140 più)	⊕⊕○○ Bassa	CRITICO

Eradicazione SBEGA dopo 15 giorni (follow up: 15 giorni; valutato con: % pazienti con tampone negativo per SBEGA)

1 ¹	studi randomizzati	serio ^a	serio ^b	non importante	non importante	nessuno	35/54 (64.8%)	37/43 (86.0%)	RR 0.73 (0.53 a 0.92)	232 meno per 1.000 (da 404 meno a 69 meno)	⊕⊕○○ Bassa	
----------------	--------------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	---------	---------------	---------------	---------------------------------	------------------------------------------------------	---------------	--

CEFALOSPORINE vs. PENICILLINA V- Risoluzione dei sintomi dopo il trattamento (analisi ITT di sottogruppo su 855 pazienti pediatrici) (follow up: intervallo 2 giorni a 15 giorni; valutato con: % di pazienti con mancata risoluzione)

3 ²	studi randomizzati	molto serio ^{a,c}	non importante	non importante	non importante	bias di pubblicazione fortemente sospetto ^a			OR 0.83 (0.40 a 1.73)	1 meno per 1.000 (da 2 meno a 0 meno)	⊕○○○ Molto bassa	CRITICO
----------------	--------------------	----------------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------------------------------------------	--	--	---------------------------------	-------------------------------------------------	---------------------	---------

Rischio di recidiva su 1386 pazienti (follow up: intervallo 15 giorni a 90 giorni; valutato con: % di pazienti con recidiva)

4 ²	studi randomizzati	serio ^{a,d}	non importante	serio ^e	non importante	nessuno			OR 0.55 (0.30 a 0.99)	1 meno per 1.000 (da 1 meno a 0 meno)	⊕⊕○○ Bassa	IMPORTANTE
----------------	--------------------	----------------------	----------------	--------------------	----------------	---------	--	--	---------------------------------	-------------------------------------------------	---------------	------------

Rischio di eventi avversi - Analisi ITT su 1279 pazienti (follow up: 15 giorni; valutato con: % di pazienti con eventi avversi)

3 ²	studi randomizzati	serio ^a	non importante	serio ^e	serio ^f	nessuno			OR 0.94 (0.27 a 3.25)	1 meno per 1.000 (da 3 meno a 0 meno)	⊕○○○ Molto bassa	IMPORTANTE
----------------	--------------------	--------------------	----------------	--------------------	--------------------	---------	--	--	---------------------------------	-------------------------------------------------	---------------------	------------

MACROLIDI vs. PENICILLINA V - Efficacia clinica (Analisi ITT su 1728 pazienti) (follow up: intervallo 2 giorni a 20 giorni; valutato con: % di pazienti con risoluzione dei sintomi post trattamento)

6 ²	studi randomizzati	serio ^{a,f}	non importante	serio ^e	serio ^f	nessuno			OR 1.11 (0.92 a 1.35)	1 meno per 1.000 (da 1 meno a 1 meno)	⊕○○○ Molto bassa	CRITICO
----------------	--------------------	----------------------	----------------	--------------------	--------------------	---------	--	--	---------------------------------	-------------------------------------------------	---------------------	---------

Rischio di Eventi Avversi (Analisi ITT su 1727 pazienti) (follow up: intervallo 2 giorni a 20 giorni; valutato con: % di pazienti con EA)

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	[la terapia con altri antibiotici (amoxi-clav, macrolidi, cefalosporine)]	[terapia con amoxicillina]	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
6 ²	studi randomizzati	serio ^a	non importante	serio ^e	non importante	nessuno			OR 1.19 (0.82 a 1.73)	1 meno per 1.000 (da 2 meno a 1 meno)	⊕⊕○○ Bassa	IMPORTANTE

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio; RR: Risk ratio

Spiegazioni

- a. bassa qualità metodologica
- b. studio unico
- c. analisi di sottogruppo
- d. qualità metodologica molto bassa
- e. dati aggregati di pazienti adulti e pediatrici
- f. ampio 95% IC

References

- 1.al., Kuroki,et. . 2013.
- 2.VanDriel, RS. . 2021.

Domanda: [la terapia con altri antibiotici (amoxi-clav, macrolidi, cefalosporine)] rispetto a [terapia con amoxicillina] per [faringotonsillite streptococcica in pazienti in età pediatrica]

Setting: Ambulatoriale

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	[la terapia con altri antibiotici (amoxi-clav, macrolidi, cefalosporine)]	[terapia con amoxicillina]	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
1 ¹	studi randomizzati	serio ^e	serio ^b	non importante	non importante	nessuno	80/83 (96.4%)	71/78 (91.0%)	RR 0.40 (0.11 a 1.50)	546 meno per 1.000 (da 810 meno a 455 più)	⊕⊕○○ Bassa	CRITICO

AZITROMICINA (10 mg/kg/die per 3 giorni) vs. AMOXICILLINA (30 mg/kg al giorno in 3 dosi divise per 10 giorni) (follow up: intervallo 14 giorni a 30 giorni; valutato con: % di pazienti con remissione dei sintomi)

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	[la terapia con altri antibiotici (amoxi-clav, macrolidi, cefalosporine)]	[terapia con amoxicillina]	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Eradicazione batterica (follow up: intervallo 14 giorni a 30 giorni; valutato con: % di pazienti con tampone negativo alla fine del trattamento)

1 ¹	studi randomizzati	serio ^e	serio ^b	non importante	non importante	nessuno	78/83 (94.0%)	69/78 (88.5%)	RR 0.52 (0.18 a 1.49)	425 meno per 1.000 (da 725 meno a 433 più)	⊕⊕○○ Bassa	IMPORTANTE
----------------	--------------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	---------	---------------	---------------	---------------------------------	------------------------------------------------------	---------------	------------

Eventi avversi (follow up: intervallo 14 giorni a 30 giorni; valutato con: % di pazienti con EA durante il trattamento)

1 ¹	studi randomizzati	serio ^e	serio ^b	non importante	non importante	nessuno	2/83 (2.4%)	9/79 (11.4%)	RR 0.21 (0.05 a 0.95)	90 meno per 1.000 (da 108 meno a 6 meno)	⊕⊕○○ Bassa	IMPORTANTE
----------------	--------------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	---------	-------------	--------------	---------------------------------	----------------------------------------------------	---------------	------------

AZITROMICINA (10 mg/kg/die per 3 giorni) vs PENICILLINA V per 10 giorni - Efficacia clinica su 1366 pazienti (follow up: intervallo 1 giorni a 10 giorni; valutato con: % di pazienti con remissione dei sintomi alla fine del trattamento)

6 ²	studi randomizzati	serio ^c	non importante	serio ^d	non importante	nessuno			OR 1.05 (0.66 a 1.66)	1 meno per 1.000 (da 2 meno a 1 meno)	⊕⊕○○ Bassa	CRITICO
----------------	--------------------	--------------------	----------------	--------------------	----------------	---------	--	--	---------------------------------	-------------------------------------------------	---------------	---------

Eradicazione batterica (fallimento) su 1354 pazienti (follow up: intervallo 1 giorni a 10 giorni; valutato con: % di pazienti con tampone positivo alla fine del trattamento)

6 ²	studi randomizzati	serio ^a	non importante	serio ^d	non importante	nessuno			OR 3.25 (2.47 a 4.27)	3 meno per 1.000 (da 4 meno a 2 meno)	⊕⊕○○ Bassa	IMPORTANTE
----------------	--------------------	--------------------	----------------	--------------------	----------------	---------	--	--	---------------------------------	-------------------------------------------------	---------------	------------

Eventi avversi su 1538 pazienti (valutato con: % di pazienti che presentano EA durante il trattamento)

6 ²	studi randomizzati	serio ^a	non importante	serio ^d	non importante	nessuno			OR 2.20 (1.49 a 3.24)	2 meno per 1.000 (da 3 meno a 1 meno)	⊕⊕○○ Bassa	IMPORTANTE
----------------	--------------------	--------------------	----------------	--------------------	----------------	---------	--	--	---------------------------------	-------------------------------------------------	---------------	------------

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio; RR: Risk ratio

Spiegazioni

a. bassa qualità metodologica

b. studio unico

c. qualità metodologica molto bassa

d. dati aggregati di pazienti adulti e pediatrici

e. Rischio di bias nel nascondimento della lista e per mancanza di cecità

References

1.al, Li,et. . 2019.

2.al, Altamimi,et. . 2012.

Domanda: [la terapia con altri antibiotici (amoxi-clav, macrolidi, cefalosporine)] rispetto a [terapia con amoxicillina] per [faringotonsillite streptococcica in pazienti in età pediatrica]

Setting: Ambulatoriale

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	[la terapia con altri antibiotici (amoxi-clav, macrolidi, cefalosporine)]	[terapia con amoxicillina]	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
AZITROMICINA (20 mg/kg/die per 3 giorni) vs. PENICILLINA V per 10 giorni - su 520 pazienti (follow up: intervallo 3 giorni a 10 giorni; valutato con: % pazienti con risoluzione clinica)												
2 ¹	studi randomizzati	serio ^{a,b}	non importante	non importante	non importante	nessuno			OR 0.80 (0.67 a 0.94)	1 meno per 1.000 (da 1 meno a 1 meno)	⊕⊕⊕○ Moderata	CRITICO
Eradicazione batterica su 520 pazienti (follow up: intervallo 1 giorni a 10 giorni; valutato con: % pazienti con tampone negativo alla fine del trattamento)												
2 ¹	studi randomizzati	serio ^a	non importante	non importante	non importante	nessuno			OR 0.29 (0.14 a 0.61)	0 meno per 1.000 (da 1 meno a 0 meno)	⊕⊕⊕○ Moderata	IMPORTANTE
Ricorrenza clinica tardiva su 465 pazienti (follow up: intervallo 2 settimane a 1 anni; valutato con: % di pazienti con recidiva di FT SBEGA)												
2 ¹	studi randomizzati	serio ^{a,b}	non importante	non importante	non importante	nessuno			OR 0.95 (0.83 a 1.08)	1 meno per 1.000 (da 1 meno a 1 meno)	⊕⊕⊕○ Moderata	IMPORTANTE
Eventi avversi su 653 pazienti (valutato con: % di pazienti che presentano EA)												
2 ¹	studi randomizzati	serio ^{a,b}	non importante	non importante	non importante	nessuno			OR 5.13 (2.76 a 9.54)	5 meno per 1.000 (da 10 meno a 3 meno)	⊕⊕⊕○ Moderata	IMPORTANTE

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio; RR: Risk ratio

Spiegazioni

- a. bassa qualità metodologica
- b. dati aggregati di pazienti adulti e pediatrici

References

1.1995, RS,Altamimi,(Aujard, 2004), Kafetzis. . 2012.

1.3. La durata della terapia antibiotica della FT da SBEGA può essere inferiore a 10 giorni?

Domanda: [La terapia con amoxicillina di durata < 10 giorni] rispetto a [terapia con amoxicillina per 10 giorni] per [faringotonsillite streptococcica in pazienti pediatrici]

Setting: Ambulatoriale

Tabella S1.14. Qualità delle evidenze quesito 1.3

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	[La terapia con amoxicillina di durata < 10 giorni]	[terapia con amoxicillina per 10 giorni]	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Remissione dei sintomi (follow up: 10 giorni; valutato con: % pazienti che presentano remissione dei sintomi alla fine del trattamento)												
1 ¹	studi randomizzati	serio ^a	serio ^a	non importante	non importante	nessuno	128/141 (90.8%)	121/136 (89.0%)	RR 1.02 (0.94 a 1.10)	18 più per 1.000 (da 53 meno a 89 più)	⊕⊕○○ Bassa	CRITICO
Rischio di recidiva (follow up: 30 giorni; valutato con: % di pazienti con recidiva tampone positivo)												
1 ¹	studi randomizzati	serio ^a	serio ^a	non importante	non importante	nessuno	11/141 (7.8%)	6/136 (4.4%)	RR 1.77 (0.67 a 4.65)	34 più per 1.000 (da 15 meno a 161 più)	⊕⊕○○ Bassa	IMPORTANTE
Sicurezza (follow up: 10 giorni; valutato con: % di pazienti con eventi avversi)												
1 ¹	studi randomizzati	serio ^a	serio ^a	non importante	non importante	nessuno	4/160 (2.5%)	8/158 (5.1%)	RR 0.53 (0.16 a 1.53)	24 meno per 1.000 (da 43 meno a 27 più)	⊕⊕○○ Bassa	IMPORTANTE

Compliance (follow up: 10 giorni; valutato con: % di pazienti non aderenti al trattamento)

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	[La terapia con amoxicillina di durata < 10 giorni]	[terapia con amoxicillina per 10 giorni]	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
1 ¹	studi randomizzati	serio ^a	serio ^a	non importante	non importante	nessuno	20/159 (12.6%)	50/153 (32.7%)	RR 0.38 (0.24 a 0.62)	203 meno per 1.000 (da 248 meno a 124 meno)	⊕⊕○○ Bassa	IMPORTANTE

Rischio di complicanze suppurative e non suppurative (malattia reumatica, glomerulonefrite) (follow up: 30 giorni; valutato con: Incidenza pazienti con complicanze)

1 ¹	studi randomizzati	molto serio ^{a,b}	molto serio ^{a,b}	molto serio ^b	extremely serious ^b	nessuno	159	153	Lo studio non valuta le complicanze suppurative e non suppurative (esiti critici)	⊕○○○ Molto bassa	CRITICO
----------------	--------------------	----------------------------	----------------------------	--------------------------	--------------------------------	---------	-----	-----	-----------------------------------------------------------------------------------	---------------------	---------

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Spiegazioni

a. Studio singolo e ad alto rischio di bias

b. esito non valutato

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Spiegazioni

a. Studio singolo e ad alto rischio di bias

References

1 RS,Altamimi,2012,(Cohen..2016),

1.5. Quale o quali antibiotici devono essere raccomandati come terapia di prima scelta delle FT da SBEGA recidivanti dopo terapia con amoxicillina?

Domanda: [la terapia con altri antibiotici (amoxi-clav, macrolidi, cefalosporine)] rispetto a [terapia con amoxicillina] per [faringotonsillite streptococcica recidivante in pazienti in età pediatrica]

Setting: Ambulatoriale

Tabella S1.15. Qualità delle evidenze quesito 1.5

Certainty assessment						Sintesi dei risultati		
				Imprecisione		Frequenza di eventi nello studio (%)		Effetto assoluto anticipato

Domanda: [la terapia con altri antibiotici (amoxi-clav, macrolidi, cefalosporine)] rispetto a [terapia con amoxicillina] per [faringotonsillite streptococcica recidivante in pazienti in età pediatrica]

Setting: Ambulatoriale

Tabella S1.15. Qualità delle evidenze quesito 1.5

Certainty assessment							Sintesi dei risultati				
Partecipanti (studi) Follow up	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità		Distorsioni relative alla pubblicazione	Qualità complessiva delle prove di evidenza	Con [terapia con amoxicillina]	Con [la terapia con altri antibiotici]	Effetto relativo (95% CI)	Rischio con [terapia con Penicillina V]	Differenza tra rischi con [la terapia con altri antibiotici]
Amoxicillina -Clavulanato vs. Penicillina V- Prevenzione delle FT ricorrenti (follow up: 10 giorni; valutato con: differenza % pazienti senza recidiva)											
37 (1 RCT) ¹	serio ^{a,b}	serio ^b	non importante	non importante	nessuno	⊕⊕○○ Bassa	16/19 (84.2%)	8/18 (44.4%)	RR 0.19 (0.05 a 0.75)	842 per 1.000	682 meno per 1.000 (da 800 meno a 211 meno)
Clindamicina vs Penicillina V - Prevenzione delle FT ricorrenti (follow up: intervallo 2 giorni a 15 giorni; valutato con: % di pazienti senza recidive)											
29 (1 RCT) ²	serio ^{a,b}	serio ^b	non importante	non importante	nessuno ^a	⊕⊕○○ Bassa	1/14 (7.1%)	12/15 (80.0%)	RR 0.08 (0.01 a 0.52)	71 per 1.000	66 meno per 1.000 (da 71 meno a 34 meno)

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Spiegazioni

a. bassa qualità metodologica

b. studio unico

References

1. Brook,I,(1989).

2.1985, Brook.

1.6. Qual è la corretta posologia dell'amoxicillina nella terapia della FT da SBEGA?

Domanda: [amoxicillina 50 mg/kg/die in 2 dosi giornaliere] rispetto a [amoxicillina 50 mg/kg/die in 3 dosi giornaliere] per [faringotonsillite streptococcica in pazienti pediatrici]

Setting: Ambulatoriale

Tabella S1.16. Qualità delle evidenze quesito 1.6

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	[amoxicillina 50 mg/kg/die in 2 dosi giornaliere]	[amoxicillina 50 mg/kg/die in 3 dosi giornaliere]	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Differenza di successo terapeutico (follow up: intervallo 8 giorni a 14 giorni; valutato con: Differenza nelle % di successo (95% IC))

1 ¹	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	262	255	-	MD 0.014 maggiore (0.051 inferiore a 0.023 maggiore)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRITICO
----------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	-----	-----	---	----------------------------------------------------------------	--------------	---------

Rischio di recidiva (follow up: intervallo 28 giorni a 42 giorni; valutato con: Differenza nelle % di successo (95% IC))

1 ¹	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	262	255	-	MD 0.009 maggiore (0.018 inferiore a 0.035 maggiore)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
----------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	-----	-----	---	----------------------------------------------------------------	--------------	------------

CI: Confidence interval; MD: Mean difference

References

1. Aguilar A, Tinoco JC, Macias M, Huicho L, Levy J, Trujillo H, Lopez P, Pereira M, Maqbool S, Bhutta ZA, Sacy RA, Deacon S. 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 Oct, 10.1179/joc.2000.12.5.396, 12(5):396-405., doi: .

1.7. Gli antibiotici somministrati per via parenterale, specificamente intramuscolare (in particolare, benzatinpenicillina e ceftriaxone) sono più efficaci dell'amoxicillina per os nella terapia della FT da SBEGA?

Domanda: [antibiotici somministrati per via parenterale (benzatinpenicillina, ceftriaxone] rispetto a [amoxicillina] per [faringotonsillite streptococcica in pazienti pediatrici]

Setting: Ambulatoriale

Tabella S1.17. Qualità delle evidenze quesito 1.7

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	[antibiotici somministrati per via parenterale (benzatinpenicillina, ceftriaxone)]	[amoxicillina]	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Fallimento terapeutico - persistenza dei sintomi (follow up: 2 giorni; valutato con: % di pazienti con sintomi dopo la terapia)

1 ¹	studi randomizzati	serio ^{a,b}	non importante	serio ^c	non importante	nessuno	2/31 (6.5%)	13/68 (19.1%)	RR 0.34 (0.08 a 1.41)	126 meno per 1.000 (da 176 meno a 78 più)	⊕⊕○○ Bassa	CRITICO
----------------	--------------------	----------------------	----------------	--------------------	----------------	---------	-------------	---------------	--------------------------	----------------------------------------------	---------------	---------

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Spiegazioni

a. Scarsa numerosità campionaria

b. non è citato un protocollo Manca il calcolo della numerosità campionaria Mancano i dati separati per le analisi PP e ITT

c. somministrazione amoxicillina 1 volta al giorno, trasferibilità dei risultati dubbia studio condotto in Low Income Country

References

1.Eslami ST, Nassirian A,Nassirian H,Hatami E,Sobhani E,Najibpour R. Comparing performance of amoxicillin and intramuscular benzathine penicillin in relieving manifestations of streptococcal pharyngitis in children. Ghana Med J. 2014 Dec, 10.4314/gmj.v48i4.3, 48(4):185-8.

1.8 E' necessario trattare con antibiotico la faringotonsillite (FT) batterica non streptococcica (da Fusobacterium spp., altri anaerobi, Staphylococcus aureus, ecc.)?

Domanda: [la terapia antibiotica] rispetto a [nessuna terapia o terapia sintomatica] per [faringotonsillire non streptococcica in pazienti pediatrici]

Setting: Ambulatoriale

Tabella S1.18. Qualità delle evidenze quesito 1.8

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	[la terapia antibiotica]	[nessuna terapia o terapia sintomatica]	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Sintomi al 3° giorno (mal di gola) (follow up: medio 3 giorni; valutato con: % pazienti con ma di gola)

Certainty assessment							No di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	[la terapia antibiotica]	[nessuna terapia o terapia sintomatica]	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
7 ^{1,2,a}	studi randomizzati	serio ^b	non importante ^c	non importante	non importante	nessuno	262/458 (57.2%)	202/278 (72.7%)	RR 0.78 (0.63 a 0.97)	160 meno per 1.000 (da 269 meno a 22 meno)	⊕⊕⊕○ Moderata	IMPORTANTE

Sintomi al 7° giorno (mal di gola) (follow up: medio 7 giorni; valutato con: % di pazienti con sintomi)

5 ³	studi randomizzati	serio ^b	non importante	non importante	non importante	nessuno	42/315 (13.3%)	43/326 (13.2%)	RR 0.73 (0.50 a 1.07)	36 meno per 1.000 (da 66 meno a 9 più)	⊕⊕⊕○ Moderata	IMPORTANTE
----------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	---------	----------------	----------------	---------------------------------	--------------------------------------------------	------------------	------------

Sintomi al 3° giorno (febbre) (follow up: medio 3 giorni)

1 ²	studi randomizzati	serio ^c	serio ^d	non importante	serio ^e	nessuno	Differenze statisticamente non significative. Dati non disponibili				⊕○○○ Molto bassa	CRITICO
----------------	--------------------	--------------------	--------------------	----------------	--------------------	---------	-----------------------------------------------------------------------	--	--	--	---------------------	---------

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio

Spiegazioni

a. dati aggregati di 6/7 studi. Per 1 studio (Little 1997) dati non disponibili, ma differenze statisticamente non significative

b. Studi su pazienti pediatrici ed adulti. Studi molto datati, antecedenti 1997 (EBM)

c. Per lo studio di Little 1997, dati con disponibili. Comunque differenze non significative su dolore, tosse e malessere

d. Studio su pazienti pediatrici ed adulti

e. Mancano i dati di RR e del 95% IC

References

1.RS_Spinks (Chappel, 1956, Dagnelie 1996,MacDonald 1951,Peterson 1997,Zwart 2000,Zwart 2003). . 2013.

2.Little, et al. 1997.

3.RS_Spinks (Dagnelie 2016, MacDonald 1951,Peterson 1997,Taylor 1997,Zwart 2003). . 2013.

Bibliografia Tabelle Faringotonsilliti

RS incluse

- Altamimi S, Khalil A, Khalaiwi KA, Milner RA, Pusic MV, Al Othman MA. Short-term late-generation antibiotics versus longer term penicillin for acute streptococcal pharyngitis in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Aug 15;(8):CD004872
- Munck H, Jørgensen AW, Klug TE. Antibiotics for recurrent acute pharyngo-tonsillitis: systematic review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2018 Jul;37(7):1221-1230.
- Spinks A, Glasziou PP, Del Mar CB. Antibiotics for treatment of sore throat in children and adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021, Issue 12. Art. No.: CD000023.
- Spurling GK, Del Mar CB, Dooley L, Foxlee R, Farley R. Delayed antibiotic prescriptions for respiratory infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Sep 7;9(9):CD004417
- van Driel ML, De Sutter AI, Thorning S, Christiaens T. Different antibiotic treatments for group A streptococcal pharyngitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Mar 17;3(3):CD004406.

Studi inclusi

- Aguilar A, Tinoco JC, Macias M, et al. 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.* 2000 Oct;12(5):396-405.
- Brook I (1989), Treatment of patients with acute recurrent tonsillitis due to group A β -haemolytic streptococci: a prospective, randomized, study comparing penicillin and amoxicillin/clavulanate potassium. *J Antimicrob Chemother.* 24:227–233,
- Eslami ST, Nassirian A, Nassirian H, Hatami E, Sobhani E, Najibpour R. Comparing performance of amoxicillin and intramuscular benzathine penicillin in relieving manifestations of streptococcal pharyngitis in children. *Ghana Med J.* 2014 Dec;48(4):185-8
- Kuroki H, Ishiwada N, Inoue N, Ishikawa N, Suzuki H, Himi K, Kurosaki T. Comparison of clinical efficacy between 3-day combined clavulanate/amoxicillin preparation treatment and 10-day amoxicillin treatment in children with pharyngolaryngitis or tonsillitis. *J Infect Chemother.* 2013 Feb;19(1):12-9
- Li P, Jiang G, Shen X. Evaluation of 3-day azithromycin or 5-day cefaclor in comparison with 10-day amoxicillin for treatment of tonsillitis in children. *Can J Physiol Pharmacol.* 2019 Oct;97(10):939-944.

RS escluse

- Altamimi S, Khalil A, Khalaiwi KA, Milner RA, Pusic MV, Al Othman MA. Short-term late-generation antibiotics versus longer term penicillin for acute streptococcal pharyngitis in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Aug 15;(8):
- Bateman E, Mansour S, Okafor E, Arrington K, Hong BY, Cervantes J. Examining the Efficacy of Antimicrobial Therapy in Preventing the Development of Postinfectious Glomerulonephritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Infect Dis Rep.* 2022 Mar 7;14(2):176-183
- Burton MJ, Glasziou PP, Chong LY, Venekamp RP. Tonsillectomy or adenotonsillectomy versus non-surgical treatment for chronic/recurrent acute tonsillitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Nov 19;2014(11)
- Dawson-Hahn EE, Mickan S, Onakpoya I, Roberts N, Kronman M, Butler CC, Thompson MJ. Short-course versus long-course oral antibiotic treatment for infections treated in outpatient settings: a review of systematic reviews. *Fam Pract.* 2017 Sep 1;34(5):511-519
- de Cassan S, Thompson MJ, Perera R, Glasziou PP, Del Mar CB, Heneghan CJ, Hayward G. Corticosteroids as standalone or add-on treatment for sore throat. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 May 1;5(5):
- Gualtieri R, Bronz G, Bianchetti MG, Lava SAG, Giuliano E, Milani GP, Jermini LMM. Perianal streptococcal disease in childhood: systematic literature review. *Eur J Pediatr.* 2021 Jun;180(6):1867-1874
- Gunnarsson RK, Manchal N. Group C beta hemolytic *Streptococci* as a potential pathogen in patients presenting with an uncomplicated acute sore throat - a systematic literature review and meta-analysis. *Scand J Prim Health Care.* 2020 Jun;38(2):226-237
- Hoare KJ, Ward E, Arroll B. International sore throat guidelines and international medical graduates: a mixed methods systematic review. *J Prim Pediatrics.* 2017 Feb;139(2):
- Hu XY, Wu RH, Logue M, Blondel C, Lai LYW, Stuart B, Flower A, Fei YT, Moore M, Shepherd J, Liu JP, Lewith G. *Andrographis paniculata* (Chuān Xīn Lián) for symptomatic relief of acute respiratory tract infections in adults and children: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2017 Aug 4;12(8):
- Kamfose M. M., Muriithi F. G., Knight T., Lasserson D., & Hayward G. (2020). Intravenous ceftriaxone versus multiple dosing regimes of intravenous anti-staphylococcal antibiotics for methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA): A systematic review [Review]. *Antibiotics*, 9(2)
- Klug TE, Rusan M, Fursted K, Ovesen T, Jørgensen AW. A systematic review of *Fusobacterium necrophorum*-positive acute tonsillitis: prevalence, methods of detection, patient characteristics, and the usefulness of the Centor score. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2016 Dec;35(12):1903-1912
- Li P, Jiang G, Shen X. Evaluation of 3-day azithromycin or 5-day cefaclor in comparison with 10-day amoxicillin for treatment of tonsillitis in children. *Can J Physiol Pharmacol.* 2019 Oct;97(10):939-944
- Little P, Moore M, Hobbs FD, Mant D, McNulty C, Williamson I, Cheng E, Stuart B, Kelly J, Barnett J, Mullee M; PRISM investigators. PRiMary care Streptococcal Management (PRISM) study: identifying clinical variables associated with Lancefield group A β -haemolytic streptococci and Lancefield non-Group A streptococcal throat infections from two cohorts of patients presenting with an acute sore throat. *BMJ Open.* 2013 Oct 25;3(10):
- Malmberg S., Petré S., Gunnarsson R., Hedin K., Sundvall P.-D. Acute sore throat and *Fusobacterium necrophorum* in primary healthcare: A systematic review and meta-analysis *BMJ Open* 2021 11:6
- Marchello C, Ebell MH. Prevalence of group C streptococcus and *Fusobacterium necrophorum* in patients with sore throat: a meta-analysis [Article. *Ann Fam Med.* 2016
- Morad A, Sathe NA, Francis DO, et al. Tonsillectomy Versus Watchful Waiting for Recurrent Throat Infection: A Systematic Review. *Pediatrics.* 2017;139(2):
- van Driel ML, De Sutter AI, Thorning S, Christiaens T. Different antibiotic treatments for group A streptococcal pharyngitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Mar 17;3(3)
- Rosanova MT, Cuellar Pompa L, Perez G, Sberna N, Serrano-Aguilar P, Ledo R. Is Trimethoprim-Sulfamethoxazole a Valid Alternative in the Management of Infections in Children in the Era of Community-Acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*? A Comprehensive Systematic Review. *J Pharm Technol.* 2016 Apr;32(2):81-87
- Shulman ST, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2012

- Wilcox CR, Stuart B, Leaver H, Lown M, Willcox M, Moore M, Little P. Effectiveness of the probiotic *Streptococcus salivarius* K12 for the treatment and/or prevention of sore throat: a systematic review. *Clin Microbiol Infect.* 2019 Jun;25(6):673-680
- Zeng L, Zhang L, Hu Z, Ehle EA, Chen Y, Liu L, Chen M. Systematic review of evidence-based guidelines on medication therapy for upper respiratory tract infection in children with AGREE instrument. *PLoS One.* 2014 Feb 20;9(2). Rev. 2012 Aug 15;(8):

Studi esclusi

- Albrecht P. Antibiotic therapy for an ENT specialist. *Otolaryngol Pol.* 2018 Sep 11;72(6):1-9.
- Al Alawi S, Abdulkarim S, Elhennawy H, Al-Mansoor A, Al Ansari A. Outpatient parenteral antimicrobial therapy with ceftriaxone for acute tonsillopharyngitis: efficacy, patient satisfaction, cost effectiveness, and safety. *Infect Drug Resist.* 2015 Aug 7;8:279-85
- Armengol CE, Hendley JO. Occurrence of group A β -hemolytic streptococcal pharyngitis in the four months after treatment of an index episode with amoxicillin once-daily or twice-daily or with cephalexin. *Pediatr Infect Dis J.* 2012 Nov;31(11):1124-7
- Arnold B, B elard S, Alabi A, Hufnagel M, Berner R, Toepfner N. High Diversity of emm Types and Marked Tetracycline Resistance of Group A Streptococci and Other β -Hemolytic Streptococci in Gabon, Central Africa. *Pediatr Infect Dis J.* 2022 May 1;41(5):405-410
- Bai Y, Li YX, Shi YJ, Zhao HY. [Meta-analysis on effectiveness and safety of Pudilan Xiaoyan Oral Liquid on child upper respiratory infection]. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi.* 2020 May;45(9):2203-2209
- Bateman E, Mansour S, Okafor E, Arrington K, Hong BY, Cervantes J. Examining the Efficacy of Antimicrobial Therapy in Preventing the Development of Postinfectious Glomerulonephritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Infect Dis Rep.* 2022 Mar 7;14(2):176-183
- Bottaro G, Biasci P, Giudice MLO, Mele G, Montanari G, Napoleone E, Santucci A, Tucci PL, Fano M, Biraghi MG. 5 Days Cefaclor vs. 10 days amoxicillin/clavulanate in the treatment of childhood streptococcal pharyngitis. Data from a randomized clinical trial. *Minerva pediatrica,* 2012, 64(3),
- Brook I. Penicillin failure in the treatment of streptococcal pharyngo-tonsillitis. *Curr Infect Dis Rep.* 2013 Jun;15(3):232-5
- Brook I. Treatment Challenges of Group A Beta-hemolytic Streptococcal Pharyngo-Tonsillitis. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2017 Jul;21(3):286-296
- Burton MJ, Glasziou PP, Chong LY, Venekamp RP. Tonsillectomy or adenotonsillectomy versus non-surgical treatment for chronic/recurrent acute tonsillitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Nov 19;2014(11)
- Cag Y,  zdemir AA, Y kselmiŐ U, Akdeniz E,  z etin M. Association Between Rapid Antigen Testing and Antibiotic Use and Accuracy of Peripheral Blood Parameters in Detecting Group A Streptococcus in Children With Tonsillopharyngitis. *Front Pediatr.* 2019 Aug 2;7:322
-  ađlar  , Topal S,  okboz M, D zg l M, Kara A, Bayram SN, Apa H, Devrim  . Clinical features and laboratory findings in children hospitalized with acute Epstein-Barr virus infection: a cross-sectional study in a tertiary care hospital. *Turk J Pediatr.* 2019;61(3):368-373
- Chan J.Y.C., Yau F., Cheng F., Chan D., Chan B., Kwan M. Practice recommendation for the management of acute pharyngitis. *Hong Kong Journal of Paediatrics* 2015 20:3 (156-162)
- Cirilli AR. Emergency evaluation and management of the sore throat. *Emerg Med Clin North Am.* 2013 May;31(2):501-15. doi: 10.1016/j.emc.2013.01.002. Epub 2013 Feb 18
- Clegg HW, Ryan AG, Dallas SD, Kaplan EL, Johnson DR, Norton HJ, Roddey OF, Martin ES, Swetenburg RL, Koonce EW, Felkner MM, Giftos PM. Treatment of streptococcal pharyngitis with once-daily compared with twice-daily amoxicillin: a noninferiority trial. *Pediatr Infect Dis J.* 2006 Sep;25(9):761-7
- Cohen R, Haas H, Lorrot M, Biscardi S, Romain O, Vie Le Sage F, Hentgen V, Grimprel E. Antimicrobial treatment of ENT infections. *Arch Pediatr.* 2017 Dec;24(12S):S9-S16
- Couic-Marinier, Fran oiseaSend mail to Couic-Marinier F.; Pillon, Fran oisb Group A beta-hemolytic streptococcal throat infection [Une angine   streptocoque β -h molytique du groupe A] doi. 10.1016/j.actpha.2017.02.003
- Curtin-Wirt C, Casey JR, Murray PC, Cleary CT, Hoeger WJ, Marsocci SM, Murphy ML, Francis AB, Pichichero ME. Efficacy of penicillin vs. amoxicillin in children with group A beta hemolytic streptococcal tonsillopharyngitis. *Clin Pediatr (Phila).* 2003 Apr;42(3):219-25
- Dawson-Hahn EE, Mickan S, Onakpoya I, Roberts N, Kronman M, Butler CC, Thompson MJ. Short-course versus long-course oral antibiotic treatment for infections treated in outpatient settings: a review of systematic reviews. *Fam Pract.* 2017 Sep 1;34(5):511-519
- de Cassan S, Thompson MJ, Perera R, Glasziou PP, Del Mar CB, Heneghan CJ, Hayward G. Corticosteroids as standalone or add-on treatment for sore throat. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 May 1;5(5):
- de Cassan, S., Thompson, M. J., Perera, R., Glasziou, P. P., Del Mar, C. B., Heneghan, C. J., & Hayward, G. (2020). Corticosteroids as standalone or add-on treatment for sore throat [Review]. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2020(5)
- Deab D.A. , Ali M.H.,Yahya Alsabea W.M.B. Acute group a streptococcal tonsillopharyngitis in children *Current Pediatric Research* 2021 25:10
- Deng JC. Viral-bacterial interactions-therapeutic implications. *Influenza Other Respir Viruses.* 2013 Nov;7 Suppl 3(Suppl 3):24-35
- El Hennawi DED, Geneid A, Zaher S, Ahmed MR. Management of recurrent tonsillitis in children. *Am J Otolaryngol.* 2017 Jul-Aug;38(4):371-374
- Espadas Maci  D, Flor Maci n EM, Borr s R, Poujois Gisbert S, Mu oz Bonet JI. [Streptococcus pyogenes infection in paediatrics: from pharyngotonsillitis to invasive infections]. *An Pediatr (Engl Ed).* 2018 Feb;88(2):75-81
- Feder HM Jr, Gerber MA, Randolph MF, Stelmach PS, Kaplan EL. Once-daily therapy for streptococcal pharyngitis with amoxicillin. *Pediatrics.* 1999 Jan;103(1):47-51
- Frost H.M., Fritsche T.R., Hall M.C. Beta-Hemolytic Nongroup A Streptococcal Pharyngitis in Children *Journal of Pediatrics* 2019 206
- Gajd cs M,  br k M, L z r A, Buri n K. Beta-Haemolytic Group A, C and G Streptococcal Infections in Southern Hungary: A 10-Year Population-Based Retrospective Survey (2008-2017) and a Review of the Literature. *Infect Drug Resist.* 2020 Dec 31;13:4739-4749
- Garazzino S, Lutsar I, Bertaina C, Tovo PA, Sharland M. New antibiotics for paediatric use: a review of a decade of regulatory trials submitted to the European Medicines Agency from 2000--why aren't we doing better? *Int J Antimicrob Agents.* 2013 Aug;42(2):99-118
- Georgalas CC, Tolley NS, Narula PA. Tonsillitis. *BMJ Clin Evid.* 2014 Jul. 22;2014
- Gualtieri R, Bronz G, Bianchetti MG, Lava SAG, Giuliano E, Milani GP, Jermini LMM. Perianal streptococcal disease in childhood: systematic literature review. *Eur J Pediatr.* 2021 Jun;180(6):1867-1874
- Gunnarsson RK, Manchal N. Group C beta hemolytic <i>Streptococci</i> as a potential pathogen in patients presenting with an uncomplicated acute sore throat - a systematic literature review and meta-analysis. *Scand J Prim Health Care.* 2020 Jun;38(2):226-237

- Gunnarsson RK, Manchal N. Group C beta hemolytic Streptococci as a potential pathogen in patients presenting with an uncomplicated acute sore throat - a systematic literature review and meta-analysis. *Scand J Prim Health Care*. 2020 Jun;38(2):226-237
- Hoare KJ, Ward E, Arroll B. International sore throat guidelines and international medical graduates: a mixed methods systematic review. *J Prim Pediatrics*. 2017 Feb;139(2):
- Hoban DJ, Nauta J. Clinical And Bacteriological Impact Of Clarithromycin In Streptococcal Pharyngitis: Findings From A Meta-Analysis Of Clinical Trials. *Drug Des Devel Ther*. 2019;13:3551-3558
- Homme JH. Acute Otitis Media and Group A Streptococcal Pharyngitis: A Review for the General Pediatric Practitioner. *Pediatr Ann*. 2019 Sep 1;48(9):e343-e348
- Hu XY, Wu RH, Logue M, Blondel C, Lai LYW, Stuart B, Flower A, Fei YT, Moore M, Shepherd J, Liu JP, Lewith G. *Andrographis paniculata* (Chuān Xīn Lián) for symptomatic relief of acute respiratory tract infections in adults and children: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017 Aug 4;12(8):
- John LJ, Cherian M, Sreedharan J, Cherian T. Patterns of antimicrobial therapy in acute tonsillitis: A cross-sectional hospital-based study from UAE. *An Acad Bras Cienc*. 2014 Mar;86(1):451-7
- Kalra MG, Higgins KE, Perez ED. Common Questions About Streptococcal Pharyngitis. *Am Fam Physician*. 2016 Jul 1;94(1):24-31
- Kamfose, M. M., Muriithi, F. G., Knight, T., Lasserson, D., & Hayward, G. (2020). Intravenous ceftriaxone versus multiple dosing regimes of intravenous anti-staphylococcal antibiotics for methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA): A systematic review [Review]. *Antibiotics*, 9(2)
- Klug TE, Rusan M, Fuursted K, Ovesen T, Jorgensen AW. A systematic review of *Fusobacterium necrophorum*-positive acute tonsillitis: prevalence, methods of detection, patient characteristics, and the usefulness of the Centor score. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016 Dec;35(12):1903-1912
- Koloskova OK, Bezrukov LO, Ivanova LA, Horbatiuk IB, Horbatiuk IB. Optimization of clinical diagnosis and treatment of acute tonsillopharyngitis in children. *Arch Balk Med Union* 2019;54(1):51-56
- Kothadiya A. A multicentric, open label, randomised, postmarketing efficacy study comparing multidose of lincomycin hydrochloride capsule 500 mg with multidose cefpodoxime proxetil tablet 200 mg in patients with tonsillitis, sinusitis. *J Indian Med Assoc*. 2012 Aug;110(8):580-3
- Kuroki H, Ishiwada N, Inoue N, Ishikawa N, Suzuki H, Himi K, Kurosaki T. Comparison of clinical efficacy between 3-day combined clavulanate/amoxicillin preparation treatment and 10-day amoxicillin treatment in children with pharyngolaryngitis or tonsillitis. *J Infect Chemother*. 2013 Feb;19(1):12-9
- Lennon DR, Farrell E, Martin DR, Stewart JM. Once-daily amoxicillin versus twice-daily penicillin V in group A beta-haemolytic streptococcal pharyngitis. *Arch Dis Child*. 2008 Jun;93(6):474-8
- Leung TN, Hon KL, Leung AK. Group A Streptococcus disease in Hong Kong children: an overview. *Hong Kong Med J*. 2018 Dec;24(6):593-601
- Li P, Jiang G, Shen X. Evaluation of 3-day azithromycin or 5-day cefaclor in comparison with 10-day amoxicillin for treatment of tonsillitis in children. *Can J Physiol Pharmacol*. 2019 Oct;97(10):939-944
- Little P, Moore M, Hobbs FD, Mant D, McNulty C, Williamson I, Cheng E, Stuart B, Kelly J, Barnett J, Mullee M; PRISM investigators. PRImary care Streptococcal Management (PRISM) study: identifying clinical variables associated with Lancefield group A β -haemolytic streptococci and Lancefield non-Group A streptococcal throat infections from two cohorts of patients presenting with an acute sore throat. *BMJ Open*. 2013 Oct 25;3(10):
- Lock C, Wilson J, Steen N, Eccles M, Mason H. North of England and Scotland Study of Tonsillectomy and Adeno-tonsillectomy in Children (NESSTAC): a pragmatic randomised controlled trial with a parallel non-randomised preference study. *Health Technol Assess* 2010;14(13)
- Lyu J, Yang C, Wang LX, Xie YM, Yu XQ, Gu L, Gao F, Zhang JX, Yu XK. [Randomized double-blind parallel controlled multicenter trial of Reyanning Mixture in treatment of acute tonsillitis]. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 2020 Jul;45(14):3282-3291
- Mação P, Cancelinha C, Lopes P, Rodrigues F An 11-year-old boy with pharyngitis and cough: Lemierre syndrome. *BMJ Case Rep*. 2013
- Madeira G, Chicavel D, Munguambe A, Langa J, Mocumbi A. Streptococcal pharyngitis in children with painful throat: missed opportunities for rheumatic heart disease prevention in endemic area of Africa. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2017 Aug;7(4):421-423
- Malley M, Monaghan I, Driver K, Costelloe M, Jefferson L, Poole L, Lewis C, Salt R, Marlow R. Phenoxymethylpenicillin or amoxicillin for paediatric tonsillopharyngitis: a case of head versus heart? *Arch Dis Child*. 2021 Feb 25
- Malmberg S., Petren S., Gunnarsson R., Hedin K., Sundvall P.-D. Acute sore throat and *Fusobacterium necrophorum* in primary healthcare: A systematic review and meta-analysis *BMJ Open* 2021 11:6

- Marchello C, Ebell MH. Prevalence of group C streptococcus and *Fusobacterium necrophorum* in patients with sore throat: a meta-analysis [Article. *Ann Fam Med*. 2016
- Morad A, Sathe NA, Francis DO, et al. Tonsillectomy Versus Watchful Waiting for Recurrent Throat Infection: A Systematic Review. *Pediatrics*. 2017;139(2):
- Morad A, Sathe NA, Francis DO, McPheeters ML, Chinnadurai S. Tonsillectomy Versus Watchful Waiting for Recurrent Throat Infection: A Systematic Review. *Pediatrics*. 2017 Feb;139(2):
- Nakao A, Hisata K, Fujimori M, Matsunaga N, Komatsu M, Shimizu T. Amoxicillin effect on bacterial load in group A streptococcal pharyngitis: comparison of single and multiple daily dosage regimens. *BMC Pediatr*. 2019 Jun 21;19(1):205
- Oliver J, Malliya Wadu E, Pierse N, Moreland NJ, Williamson DA, Baker MG. Group A Streptococcus pharyngitis and pharyngeal carriage: A meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018 Mar 19;12(3)
- Ouellette L., Barnes M., Flannigan M., Tavares E., Whalen D., Jones J. Lemierre's syndrome: A forgotten complication of acute pharyngitis *American Journal of Emergency Medicine* 2019 37:5 (992-993)
- Pallon J, Sundqvist M, Rööst M, Danielsson P, Neumark T, Skovbjerg S, Svedin J, Hedin K. Presence of microorganisms in children with pharyngotonsillitis and healthy controls: a prospective study in primary healthcare. *Infection*. 2021 Aug;49(4):715-724
- Pallon J., Sundqvist M., Hedin K. A 2-year follow-up study of patients with pharyngotonsillitis *BMC Infectious Diseases* 2018 18:1
- Pašćaninović et al. Standard of care in the treatment of tonsillopharyngitis in children in Canton Sarajevo. January 2018 *Folia Medica* 53(1):24-28
- Rimoin AW, Hoff NA, Fischer Walker CL, Hamza HS, Vince A, Abdel Rahman N, Andrasevic S, Emam S, Vukelic D, Elminawi N, Abdel Ghafar H, da Cunha AL, Qazi S, Gardovska D, Steinhoff MC. Treatment of streptococcal pharyngitis with once-daily amoxicillin versus intramuscular benzathine penicillin G in low-resource settings: a randomized controlled trial. *Clin Pediatr (Phila)*. 2011 Jun;50(6):535-42
- Robinson JL. Paediatrics: how to manage pharyngitis in an era of increasing antimicrobial resistance. *Drugs Context*. 2021 Mar 26;10:2020-11-6
- Rojas-Ramírez C, Kramer-Urrutia T, Cifuentes L. Is a short-course antibiotic treatment effective for streptococcal tonsillopharyngitis in children? *Medwave*. 2017 Mar 24;17(Suppl1):e6873
- Rosanova MT, Cuellar Pompa L, Perez G, Sberna N, Serrano-Aguilar P, Lede R. Is Trimethoprim-Sulfamethoxazole a Valid Alternative in the Management of Infections in Children in the Era of Community-Acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*? A Comprehensive Systematic Review. *J Pharm Technol*. 2016 Apr;32(2):81-87
- Seifert G, Brandes-Schramm J, Zimmermann A, Lehmacher W, Kamin W. Faster recovery and reduced paracetamol use - a meta-analysis of EPs 7630 in children with acute respiratory tract infections. *BMC Pediatr*. 2019 Apr 23;19(1):119
- Sherkatolabbasieh H, Firouzi M, Shafizadeh S, Amiri I. Antibiotic Susceptibility Evaluation of Bacterial Agents Causing Infection in Children with Acute Tonsillopharyngitis. *Infect Disord Drug Targets*. 2021;21(6):
- Shulman ST, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2012
- Shvartzman P, Tabenkin H, Rosentzwaig A, Dolginov F. Treatment of streptococcal pharyngitis with amoxicillin once a day. *BMJ*. 1993 May 1;306(6886):1170-2

- Skoog G, Edlund C, Giske CG, Mölsted S, Norman C, Sundvall PD, Hedin K. A randomized controlled study of 5 and 10 days treatment with phenoxymethylpenicillin for pharyngotonsillitis caused by streptococcus group A - a protocol study. *BMC Infect Dis.* 2016 Sep 13;16(1):484. doi: 10.1186/s12879-016-1813-7
- Van Brusselen D, Vlieghe E, Schelstraete P, De Meulder F, Vandeputte C, Garmyn K, Laffut W, Van de Voorde P. Streptococcal pharyngitis in children: to treat or not to treat? *Eur J Pediatr.* 2014 Oct;173(10):1275-83
- van Driel ML, De Sutter AI, Keber N, Habraken H, Christiaens T. Different antibiotic treatments for group A streptococcal pharyngitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Apr 30;(4):
- van Driel ML, De Sutter AI, Thorning S, Christiaens T. Different antibiotic treatments for group A streptococcal pharyngitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Mar 17;3(3)
- Wightman S. A 5-day course of penicillin V may be an effective treatment for streptococcal pharyngitis. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2021 Oct;106(5):319
- Wilcox CR, Stuart B, Leaver H, Lown M, Willcox M, Moore M, Little P. Effectiveness of the probiotic *Streptococcus salivarius* K12 for the treatment and/or prevention of sore throat: a systematic review. *Clin Microbiol Infect.* 2019 Jun;25(6):673-680
- Zacharioudaki ME, Galanakis E. Management of children with persistent group A streptococcal carriage. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2017 Aug;15(8):787-795
- Zeng L, Zhang L, Hu Z, Ehle EA, Chen Y, Liu L, Chen M. Systematic review of evidence-based guidelines on medication therapy for upper respiratory tract infection in children with AGREE instrument. *PLoS One.* 2014 Feb 20;9(2)
- Zeng L, Zhang L, Hu Z, Ehle EA, Chen Y, Liu L, Chen M. Systematic review of evidence-based guidelines on medication therapy for upper respiratory tract infection in children with AGREE instrument. *PLoS One.* 2014 Feb 20;9(2)

S2. SINUSITI ACUTE E CRONICHE

Raccomandazioni 11-31

PICOs

1. ***È indicato il trattamento antibiotico nel bambino con sinusite acuta non complicata?***

P Nei bambini con sinusite acuta senza fattori di rischio specifici

I1 la terapia antibiotica topica

I2 la terapia antibiotica sistemica

C rispetto alla sola terapia antinfiammatoria

O1 è parimenti efficace nel ridurre la gravità e/o la durata della sintomatologia?

O2 modifica il rischio di recidive?

O3 modifica il rischio di complicanze suppurative (cellulite orbitaria, ascesso cerebrale, altro)?

O4 modifica il rischio di complicanze non suppurative (trombosi seni cavernosi, altro)?

O5 modifica il rischio di effetti collaterali?

2. ***Quale terapia antibiotica topica di prima linea è indicata nel bambino con sinusite acuta non complicata?***

P Nei bambini con sinusite acuta senza fattori di rischio specifici

I1 la terapia antibiotica topica con aminoglicosidi

I2 la terapia antibiotica topica con fluorochinoloni

C rispetto alla terapia antibiotica topica con cefalosporine

O1 è parimenti efficace nel ridurre la gravità e/o la durata della sintomatologia?

O2 modifica il rischio di recidive?

O3 modifica il rischio di complicanze suppurative (cellulite orbitaria, ascesso cerebrale, altro)?

O4 modifica il rischio di complicanze non suppurative (trombosi seni cavernosi, altro)?

O5 modifica il rischio di effetti collaterali?

3. ***Quale terapia antibiotica sistemica di prima linea è indicata nel bambino con sinusite acuta non complicata?***

P Nei bambini con sinusite acuta senza fattori di rischio specifici

I1 la terapia antibiotica con amoxicillina

I2 la terapia antibiotica con macrolidi

I3 la terapia antibiotica con cefalosporine

I4 la terapia antibiotica con fluorochinoloni

C rispetto alla terapia antibiotica con amoxicillina-ac. clavulanico

O1 è parimenti efficace nel ridurre la gravità e/o la durata della sintomatologia?

O2 modifica il rischio di recidive?

O3 modifica il rischio di complicanze suppurative (cellulite orbitaria, ascesso cerebrale, altro)?

O4 modifica il rischio di complicanze non suppurative (trombosi seni cavernosi, altro)?

O5 modifica il rischio di effetti collaterali?

4. ***Quale dosaggio della terapia antibiotica sistemica di prima linea è indicata nel bambino con sinusite acuta non complicata?***

P Nei bambini con sinusite acuta senza fattori di rischio specifici

I il dosaggio basso di amoxicillina-ac. clavulanico (50 mg/kg/die) in 2-3 dosi giornaliere

C rispetto al dosaggio elevato di amoxicillina-ac. clavulanico (90 mg/kg/die) in 2-3 dosi giornaliere

O1 è parimenti efficace nel ridurre la gravità e/o la durata della sintomatologia?

O2 modifica il rischio di recidive?

O3 modifica il rischio di complicanze suppurative (cellulite orbitaria, ascesso cerebrale, altro)?

O4 modifica il rischio di complicanze non suppurative (trombosi seni cavernosi, altro)?

O5 modifica il rischio di effetti collaterali?

5. ***Quale è la durata della terapia antibiotica sistemica orale con amoxicillina acido clavulanato nel bambino con sinusite acuta non complicata?***

P Nei bambini con sinusite acuta

I1 la terapia antibiotica breve (5-7 giorni)

I2 la terapia antibiotica prolungata (14 giorni)

C rispetto alla terapia antibiotica per 10 giorni

O1 è parimenti efficace nel ridurre la gravità e/o la durata della sintomatologia?

O2 modifica il rischio di recidive?

O3 modifica il rischio di complicanze suppurative (cellulite orbitaria, ascesso cerebrale, altro)?

O4 modifica il rischio di complicanze non suppurative (trombosi seni cavernosi, altro)?

O5 modifica il rischio di effetti collaterali?

6. ***Quale terapia antibiotica sistemica di seconda linea è indicata nel bambino con sinusite acuta?***

P Nei bambini con sinusite acuta e fallimento terapeutico alla terapia di prima linea

I1 la terapia antibiotica con cefalosporine

I2 la terapia antibiotica con macrolidi

I3 la terapia antibiotica con fluorochinoloni

C rispetto alla terapia antibiotica con amoxicillina-ac. clavulanico

O1 è parimenti efficace nel ridurre la gravità e/o la durata della sintomatologia?

O2 modifica il rischio di recidive?

O3 modifica il rischio di complicanze suppurative (cellulite orbitaria, ascesso cerebrale, altro)?

O4 modifica il rischio di complicanze non suppurative (trombosi seni cavernosi, altro)?

O5 modifica il rischio di effetti collaterali

7. ***È indicato il trattamento antibiotico sistemico nel bambino con sinusite cronica?***

P Nei bambini con sinusite cronica

I la terapia antibiotica sistemica

C rispetto alla sola terapia antinfiammatoria

O1 è più efficace nel ridurre la gravità e/o la durata della sintomatologia?

O2 modifica il rischio di recidive?

- O3** modifica il rischio di complicanze suppurative (cellulite orbitaria, ascesso cerebrale, altro)?
- O4** modifica il rischio di complicanze non suppurative (trombosi seni cavernosi, altro)?
- O5** modifica il rischio di effetti collaterali?

8. ***Quale terapia antibiotica sistemica di prima linea è indicata nel bambino con sinusite cronica?***

P Nei bambini con sinusite cronica

I1 la terapia con amoxicillina

I2 la terapia con macrolidi

I3 la terapia con cefalosporine

I4 la terapia con fluorochinoloni

C rispetto alla terapia antibiotica con amoxicillina-ac. clavulanico

O1 è parimenti efficace nel ridurre la gravità e/o la durata della sintomatologia?

O2 modifica il rischio di recidive?

O3 modifica il rischio di complicanze suppurative (cellulite orbitaria, ascesso cerebrale, altro)?

O4 modifica il rischio di complicanze non suppurative (trombosi seni cavernosi, altro)?

O5 modifica il rischio di effetti collaterali?

9. ***Quale è la durata della terapia antibiotica sistemica nel bambino con sinusite cronica?***

P Nei bambini con sinusite cronica

I1 la terapia antibiotica per 10 giorni)

I2 la terapia antibiotica prolungata (>14 giorni)

C rispetto alla terapia antibiotica per 14 giorni

O1 è parimenti efficace nel ridurre la gravità e/o la durata della sintomatologia?

O2 modifica il rischio di recidive?

O3 modifica il rischio di complicanze suppurative (cellulite orbitaria, ascesso cerebrale, altro)?

O4 modifica il rischio di complicanze non suppurative (trombosi seni cavernosi, altro)?

O5 modifica il rischio di effetti collaterali?

10. ***Quale è la terapia indicata nel paziente con sinusite non complicata con allergia alle penicilline?***

P Nei bambini con sinusite non complicata e allergia alle penicilline

I1 la terapia con macrolidi

I2 la terapia con fluorochinoloni

I3 la terapia con cefalosporine

C rispetto alla terapia con amoxicillina

O1 è parimenti efficace nel ridurre la gravità e/o la durata della sintomatologia?

O2 modifica il rischio di recidive?

O3 modifica il rischio di complicanze suppurative (cellulite orbitaria, ascesso cerebrale, altro)?

O4 modifica il rischio di complicanze non suppurative (trombosi seni cavernosi, altro)?

O5 modifica il rischio di effetti collaterali?

11. ***Quale terapia antibiotica è indicata nel bambino con una recidiva di sinusite acuta non complicata?***

- P** Nei bambini con recidiva di sinusite acuta non complicata
- I1** la terapia antibiotica con cefalosporine
- I2** la terapia antibiotica con fluorochinoloni
- I3** la terapia con amoxicillina-ac. clavulanico prolungata (per 14 giorni)
- C** rispetto ad un nuovo ciclo di antibiotico di prima linea (amoxicillina-ac. clavulanico per 10 giorni)
- O1** è parimenti efficace nel ridurre la gravità e/o la durata della sintomatologia?
- O2** modifica il rischio di recidive?
- O3** modifica il rischio di complicanze suppurative (cellulite orbitaria, ascesso cerebrale, altro)?
- O4** modifica il rischio di complicanze non suppurative (trombosi seni cavernosi, altro)?
- O5** modifica il rischio di effetti collaterali?

12. È indicata la profilassi antibiotica nel bambino con forme ricorrenti di sinusite?

- P** Nei bambini con sinusite ricorrente
- I** la profilassi antibiotica
- C** rispetto a nessuna terapia antibiotica
- O1** è più efficace nel ridurre la gravità e/o la durata della sintomatologia nelle ricorrenze?
- O2** modifica il rischio di recidive?
- O3** modifica il rischio di complicanze suppurative (cellulite orbitaria, ascesso cerebrale, altro)?
- O4** modifica il rischio di complicanze non suppurative (trombosi seni cavernosi, altro)?
- O5** modifica il rischio di effetti collaterali?

PAROLE CHIAVE

STRINGA PUBMED

("paranasal sinuses"[MeSH Terms] OR ("paranasal"[All Fields] AND "sinuses"[All Fields]) OR "paranasal sinuses"[All Fields] OR "sinuses"[All Fields] OR "sinusal"[All Fields] OR "sinuse"[All Fields] OR "sinusitis"[MeSH Terms] OR "sinusitis"[All Fields] OR "sinusitides"[All Fields] OR ("rhinosinusal"[All Fields] OR "rhinosinusitis"[All Fields]) OR ("sinus"[Title/Abstract] AND "inflamm*" [Title/Abstract])) AND ("anti bacterial agents"[Pharmacological Action] OR "anti bacterial agents"[MeSH Terms] OR ("anti bacterial"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) OR "anti bacterial agents"[All Fields] OR "antibiotic"[All Fields] OR "antibiotics"[All Fields] OR "antibiotic s"[All Fields] OR "antibiotical"[All Fields] OR ("anti bacterial agents"[Pharmacological Action] OR "anti bacterial agents"[MeSH Terms] OR ("anti bacterial"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) OR "anti bacterial agents"[All Fields] OR "antibacterial"[All Fields] OR "antibacterials"[All Fields] OR "antibacterially"[All Fields]) OR ("aminoglycosid"[All Fields] OR "aminoglycosides"[MeSH Terms] OR "aminoglycosides"[All Fields] OR "aminoglycoside"[All Fields] OR "aminoglycosidic"[All Fields] OR "aminoglycosids"[All Fields]) OR ("fluoroquinolon"[All Fields] OR "fluoroquinolones"[MeSH Terms] OR "fluoroquinolones"[All Fields] OR "fluoroquinolone"[All Fields] OR "fluoroquinolonic"[All Fields] OR "fluoroquinolons"[All Fields]) OR ("cephalosporine"[All Fields] OR "cephalosporines"[All Fields] OR "cephalosporins"[MeSH Terms] OR "cephalosporins"[All Fields] OR "cephalosporin"[All Fields]) OR ("macrolid"[All Fields] OR "macrolides"[MeSH Terms] OR "macrolides"[All Fields] OR "macrolide"[All Fields] OR "macrolids"[All Fields]) OR ("amoxicillin"[MeSH Terms] OR "amoxicillin"[All Fields] OR "amoxicilline"[All Fields] OR "amoxicillins"[All Fields])) AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]) AND 2012/01/01:2022/12/31[Date - Publication]) OR ("paranasal sinuses"[MeSH Terms] OR ("paranasal"[All Fields] AND "sinuses"[All Fields]) OR "paranasal sinuses"[All Fields] OR "sinuses"[All Fields] OR "sinusal"[All Fields] OR "sinuse"[All Fields] OR "sinusitis"[MeSH Terms] OR "sinusitis"[All Fields] OR "sinusitides"[All Fields] OR ("rhinosinusal"[All Fields] OR "rhinosinusitis"[All Fields]) OR

("sinus"[Title/Abstract] AND "inflamm*"[Title/Abstract])) AND ("anti bacterial agents"[Pharmacological Action] OR "anti bacterial agents"[MeSH Terms] OR ("anti bacterial"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) OR "anti bacterial agents"[All Fields] OR "antibiotic"[All Fields] OR "antibiotics"[All Fields] OR "antibiotics"[All Fields] OR "antibiotic s"[All Fields] OR "antibiotic al"[All Fields] OR ("anti bacterial agents"[Pharmacological Action] OR "anti bacterial agents"[MeSH Terms] OR ("anti bacterial"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) OR "anti bacterial agents"[All Fields] OR "antibacterial"[All Fields] OR "antibacterials"[All Fields] OR "antibacterially"[All Fields]) OR ("aminoglycosid"[All Fields] OR "aminoglycosides"[MeSH Terms] OR "aminoglycosides"[All Fields] OR "aminoglycoside"[All Fields] OR "aminoglycosidic"[All Fields] OR "aminoglycosids"[All Fields]) OR ("fluoroquinolon"[All Fields] OR "fluoroquinolones"[MeSH Terms] OR "fluoroquinolones"[All Fields] OR "fluoroquinolone"[All Fields] OR "fluoroquinolonic"[All Fields] OR "fluoroquinolons"[All Fields]) OR ("cephalosporine"[All Fields] OR "cephalosporines"[All Fields] OR "cephalosporins"[MeSH Terms] OR "cephalosporins"[All Fields] OR "cephalosporin"[All Fields]) OR ("macrolid"[All Fields] OR "macrolides"[MeSH Terms] OR "macrolides"[All Fields] OR "macrolide"[All Fields] OR "macrolids"[All Fields]) OR ("amoxicillin"[MeSH Terms] OR "amoxicillin"[All Fields] OR "amoxicilline"[All Fields] OR "amoxicillins"[All Fields])) AND ("child"[MeSH Terms] OR "child"[All Fields] OR "children"[All Fields] OR "child s"[All Fields] OR "children s"[All Fields] OR "childrens"[All Fields] OR "childs"[All Fields] OR ("paediatrics"[All Fields] OR "pediatrics"[MeSH Terms] OR "pediatrics"[All Fields] OR "paediatric"[All Fields] OR "pediatric"[All Fields])) AND 2012/01/01:2022/12/31[Date - Publication]

Filters: Clinical Trial, Controlled Clinical Trial, Guideline, Meta-Analysis, Practice Guideline, Pragmatic Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Review, Systematic Review, Observational Study

Stringa EMBASE

('sinusitis'/exp OR sinusitis OR 'rhinosinusitis'/exp OR rhinosinusitis OR (sinus:ti,ab AND inflamm*:ti,ab)) AND ('antibiotics'/exp OR antibiotics OR 'antibacterial'/exp OR antibacterial OR 'aminoglycosides'/exp OR aminoglycosides OR 'fluoroquinolones'/exp OR fluoroquinolones OR 'cephalosporins'/exp OR cephalosporins OR 'macrolides'/exp OR macrolides OR 'amoxicillin'/exp OR amoxicillin) AND ([child]/lim OR [adolescent]/lim) AND [2012-2022]/py OR

('sinusitis'/exp OR sinusitis OR 'rhinosinusitis'/exp OR rhinosinusitis OR (sinus:ti,ab AND inflamm*:ti,ab)) AND ('antibiotics'/exp OR antibiotics OR 'antibacterial'/exp OR antibacterial OR 'aminoglycosides'/exp OR aminoglycosides OR 'fluoroquinolones'/exp OR fluoroquinolones OR 'cephalosporins'/exp OR cephalosporins OR 'macrolides'/exp OR macrolides OR 'amoxicillin'/exp OR amoxicillin) AND ('child'/exp OR child OR 'pediatric'/exp OR pediatric) AND [2012-2022]/py AND

([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR 'practice guideline' OR review OR 'clinical trial')

AND

Observational study

AND

AND ('Article'/it OR 'Article in Press'/it OR 'Conference Review'/it OR 'Review'/it)

Stringa COCHRANE

#1 ((sinusitis* OR rhinosinusitis* OR (sinus AND inflamm*)):ti,ab,kw

#2 MeSH descriptor: [Sinusitis] explode all trees

#3 #1 OR #2

#4 (antibiotics OR antibacterial OR Aminoglycosides OR Fluoroquinolones OR Cephalosporins OR Macrolides OR Amoxicillin)

#5 MeSH descriptor: [Anti-Bacterial Agents] explode all trees

#6 MeSH descriptor: [Aminoglycosides] explode all trees

#7 MeSH descriptor: [Fluoroquinolones] explode all trees

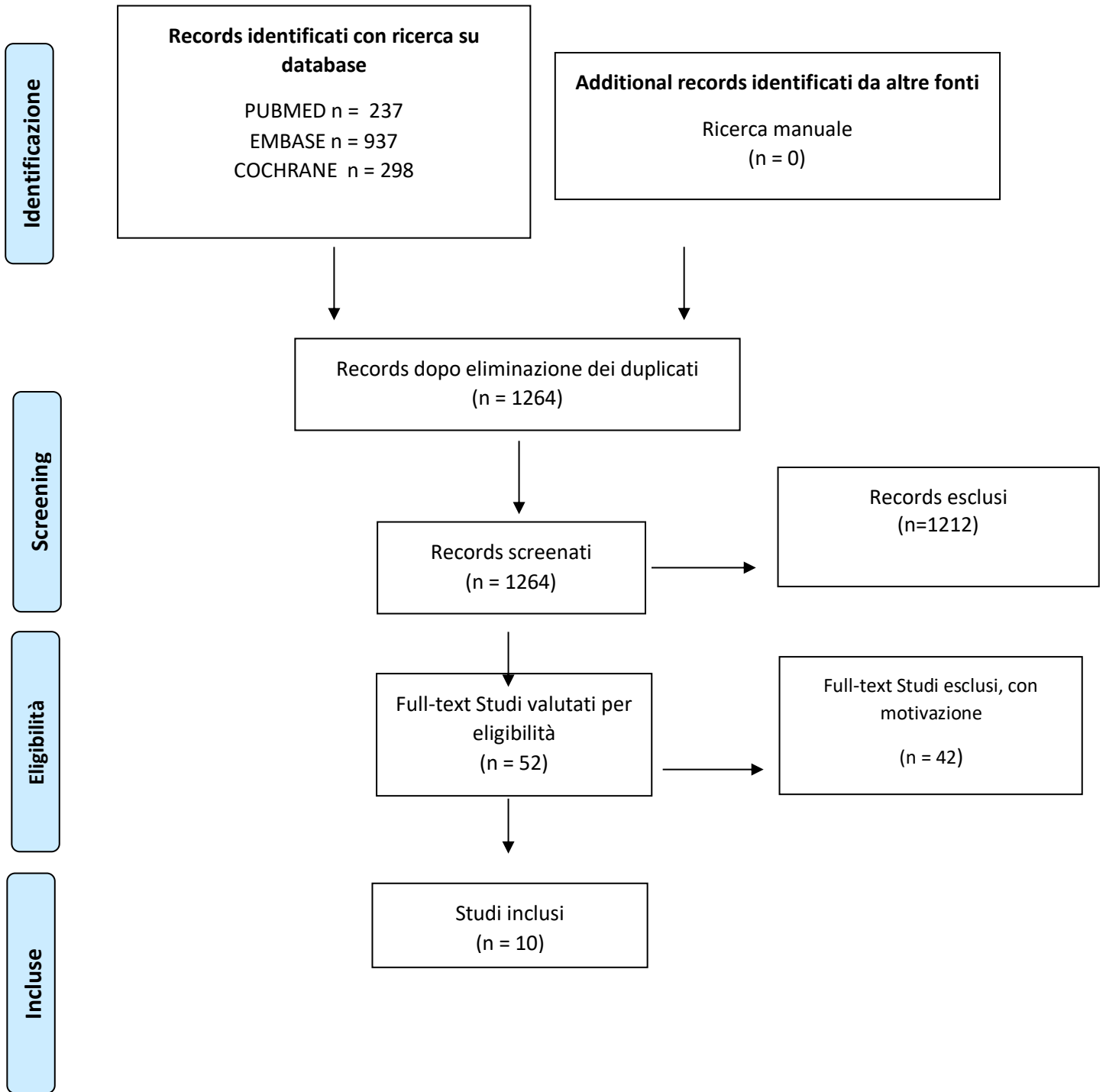
#8 MeSH descriptor: [Cephalosporins] explode all trees

#9 MeSH descriptor: [Amoxicillin] explode all trees

#10 MeSH descriptor: [Anti-Bacterial Agents] explode all trees

#11 #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10
#12 #3 AND #11
#13 ((child* OR pediatric*):ti,ab,kw
#14 MeSH descriptor: [Child] explode all trees
#15 MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees
#16 #14 OR #15 OR #13
#17 #12 AND #16

Figura S2.1. Algoritmo ricerca RS e Studi



S2. SINUSITI ACUTE E CRONICHE

VALUTAZIONE METODOLOGICA DELLE EVIDENZE

Tabella S2.1. Valutazione delle Revisioni Sistematiche

AMSTAR 2	Smith MJ et al. , 2013	Axiotakis Jr at al., 2022	Cronin MJ et al., 2013	Head K et al, 2016
1. Le domande di ricerca e i criteri di inclusione per la revisione includevano i componenti di PICO? (Si No)	Si	Si	Si	Si
2. Il report dell RS conteneva una dichiarazione esplicita che i metodi della revisione erano stati stabiliti prima di condurre la revisione e il report giustificava eventuali deviazioni significative dal protocollo? (Si / Si parziale / No)	Si parziale	Si parziale	Si parziale	Si
3. Gli autori della revisione hanno giustificato la loro selezione dei disegni degli studi da includere nella revisione? (Si No)	Si	Si	Si	Si
4. Gli autori della revisione hanno utilizzato una strategia di ricerca bibliografica completa? (Si / Si parziale / No)	Si	Si	Si parziale	Si
5. Gli autori della revisione hanno eseguito la selezione degli studi in doppio? (Si No)	No	Si	Si	Si
6. Gli autori della revisione hanno eseguito l'estrazione dei dati in doppio? (Si No)	No	Si	Si	Si

7. Gli autori della revisione hanno fornito l'elenco degli studi esclusi e hanno giustificato le esclusioni? (Sì / Sì parziale / No)	Si	Si parziale	Si parziale	Si
8. Gli autori hanno descritto gli studi inclusi in modo sufficientemente dettagliato? (Sì / Sì parziale / No)	Si	Si	Si	Si
9. Gli autori hanno utilizzato una tecnica soddisfacente per valutare il rischio di bias (RoB) nei singoli studi inclusi nella RS? (Sì / Sì parziale / No / Include solo NRSI-RCT)	Include solo NRSI-RCT	Si	Si	Si
10. Gli autori hanno riportato le fonti di finanziamento degli studi inclusi nella revisione? (Sì No)	No	No	No	Si
11. Se è stata eseguita una meta-analisi, gli autori hanno usato metodi appropriati per l'accorpamento statistica dei risultati? (Sì / No / Nessuna meta-analisi condotta)	Nessuna meta-analisi condotta	Si	Si	Nessuna meta-analisi condotta
12. Se è stata eseguita la meta-analisi, gli autori hanno valutato il potenziale impatto del RoB nei singoli studi sui risultati della meta-analisi o di altre sintesi delle evidenze? (Sì / No / Nessuna meta-analisi condotta)	Nessuna meta-analisi condotta	Si	Si	Nessuna meta-analisi condotta
13. Gli autori hanno tenuto conto del RoB negli singoli studi nell'interpretare/discutere i risultati della revisione? (Sì No)	No	Si	Si	Si
14. Gli autori hanno fornito una spiegazione soddisfacente ed hanno discusso su qualsiasi eterogeneità osservata nei risultati della revisione? (Sì No)	Si	Si	Si	Si
15. Se hanno eseguito una sintesi quantitativa, gli autori hanno condotto un'adeguata ricerca dei bias della pubblicazione (bias di piccoli studi) e hanno discusso del suo probabile impatto sui risultati della revisione? (Sì / No / Nessuna meta-analisi condotta)	Nessuna meta-analisi condotta	No	No	Nessuna meta-analisi condotta

16. Gli autori hanno riportato le potenziali fonti di conflitto di interessi, compresi eventuali finanziamenti ricevuti per la conduzione della revisione? (Si No)	No	Si	Si	Si
VALUTAZIONE COMPLESSIVA	Bassa	Moderato	Moderato	Qualità alta
* presenza di 1 item critico e 2 items non-critici falliti (n. 3, 15 e 16)				

Tabella S2.2. RS escluse con motivazione

SRs ESCLUSE	Motivo dell'esclusione
Clement WA, Sooby P, Doherty C, Qayyum N, Irwin G. Acute isolated sphenoid sinusitis in children: A case series and systematic review of the literature. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2021;140	Argomento non pertinente
Alves Galvão M, Rocha Crispino Santos M, Alves da Cunha A. Antibiotics for preventing suppurative complications from undifferentiated acute respiratory infections in children under five years of age. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2016;(2).	Argomento non pertinente
Dawson-Hahn EE, Mickan S, Onakpoya I, et al. Short-course versus long-course oral antibiotic treatment for infections treated in outpatient settings: a review of systematic reviews. Fam Pract. 2017;34(5):511-519.	Popolazione adulta

Tabella S2.3. Valutazione Studi

Newcastle Quality Assessment Scale STUDI DI COORTE									
Selezione					Comparabilità	Outcome			
Studio	Rappresentatività della coorte esposta	Selezione della coorte non esposte	Accertamento dell'esposizione	Dimostrazione che l'outcome di interesse non è presente all'inizio dello studio	Comparabilità delle coorti sulla base del disegno o dell'analisi	Valutazione dell'outcome	Il follow-up è stato abbastanza lungo affinché l'outcome si verifichi?	Adeguatezza del follow-up delle coorti	Totale
Cushen et al. 2019	1a	1a	1a	1a	1a (1 stella su due: valutati solo alcuni importanti fattori confondenti, ma altri addizionali)	1b	1a	1a	8/9

Figura S2.2. Risk of bias summary: review authors' judgements about each risk of bias item for each included study.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Khoshdel A., 2014	+	+	+	+	+	+	+
Meltzer E.O., 2012	+	+	+	+	+	+	-
Rastegar A., 2012	+	+	-	-	+	+	+
Tugrul S., 2014	-	+	+	+	+	+	+
Veskittkul J., 2017	+	+	+	+	+	+	+

Figura S2.3. Risk of bias graph: review authors' judgements about each risk of bias item presented as percentages across all included studies

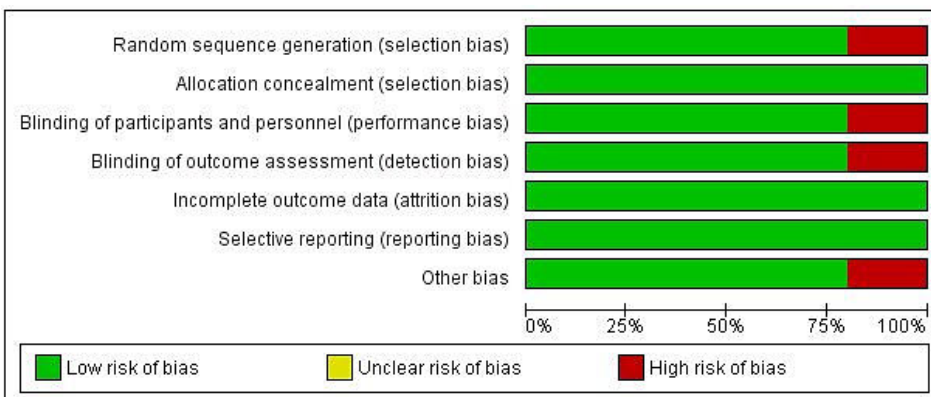


Tabella S2.4. Studi esclusi con motivazione

STUDI ESCLUSI	Motivo dell'esclusione
Sabino HA, Valera FC, Aragon DC, et al. Amoxicillin-clavulanate for patients with acute exacerbation of chronic rhinosinusitis: a prospective, double-blinded, placebo-controlled trial. <i>Int Forum Allergy Rhinol.</i> 2017;7(2):135-142.	Popolazione adulta
Koyama T, Hagiya H, Teratani Y, et al. Antibiotic prescriptions for Japanese outpatients with acute respiratory tract infections (2013–2015): A retrospective Observational Study. <i>J Infect Chemother.</i> 2020;26(7):660-666.	Argomento non pertinente
Improving Antibiotic Prescribing for Pediatric Respiratory Infections by Family Physicians With Peer Comparison. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04588376 . Published online 2020.	Argomento non pertinente
Kronman MP, Zhou C, Mangione-Smith R. Bacterial prevalence and antimicrobial prescribing trends for acute respiratory tract infections. <i>Pediatrics.</i> 2014;134(4):e956-e965.	Argomento non pertinente
Dekker AR, Verheij TJ, van der Velden AW. Inappropriate antibiotic prescription for respiratory tract indications: most prominent in adult patients. <i>Fam Pract.</i> 2015;32(4):401-407.	Argomento non pertinente
Speakman J, Srinivasand S, Taggart L, et al. Index of suspicion. <i>Pediatr Rev.</i> 2013;34(10):465-473.	Argomento non pertinente
Zhao SR, Griffin MR, Patterson BL, et al. Risk Factors for Outpatient Use of Antibiotics in Children with Acute Respiratory Illnesses. <i>South Med J.</i> 2017;110(3):172-180.	Argomento non pertinente
Lopatin AS, Ivanchenko OA, Soshnikov SS, Mullol J. Cyclamen europaeum improves the effect of oral antibiotics on exacerbations and recurrences of chronic rhinosinusitis: a real-life observational study (CHRONOS). <i>Acta Otorhinolaryngol Ital.</i> 2018;38(2):115-123.	Argomento non pertinente
Mösgeles R, Desrosiers M, Arvis P, Heldner S. Characterisation of patients receiving moxifloxacin for acute bacterial rhinosinusitis in clinical practice: results from an international, observational cohort study. <i>PLoS One.</i> 2013;8(4):e61927.	Popolazione adulta Tipologia di studio (studio post-marketing)
R Deepa, R Jyothi, H P Pundarikaksha, B Jagannath. A study on the drug prescribing pattern in para-nasal sinusitis at a tertiary care hospital. <i>Natl J Physiol Pharm Pharmacol.</i> 2014; 4(3): 182-186	Argomento non pertinente
Seresirikachorn K, Chetthanon T, Suwansirisuk T, et al. Low-dose macrolides for treating pediatric rhinosinusitis: A retrospective study and literature review. <i>SAGE Open Med.</i> 2020;8: Published 2020 Jun 30.	Argomento non pertinente
Zhao Q, Yu L, Jin P, Ma W, Duan S, Luo H. A comprehensive investigation of the demographics, treatments, comorbidities, and disease burden of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis patients: a descriptive analysis. <i>Ann Transl Med.</i> 2022 Feb;10(3):150.	Argomento non pertinente

Veskitkul J, Vichyanond P, Pacharn P, Visitsunthorn N, Jirapongsananuruk O. Clinical characteristics of recurrent acute rhinosinusitis in children. <i>Asian Pac J Allergy Immunol.</i> 2015 Dec;33(4):276-80.	Argomento non pertinente Tipologia di studio (non disponibile coorte di controllo)
Poachanukoon O, Tangsathapornpong A, Tanuchit S. A Comparison of Cefditoren Pivoxil 8-12 mg/kg/day and Cefditoren Pivoxil 16-20 mg/kg/day in Treatment of Children With Acute Presumed Bacterial Rhinosinusitis: A Prospective, Randomized, Investigator-Blinded, Parallel-Group Study. <i>Clin Exp Otorhinolaryngol.</i> 2015 Jun;8(2):129-35	Argomento non pertinente

Tabella S2.5. Elenco articoli esclusi per full text e motivazione

1.	DeMuri G, Wald ER. Acute bacterial sinusitis in children. <i>Pediatr Rev.</i> 2013;34(10):429-437; quiz. 437.	Tipologia di articolo (Revisione narrativa)
2.	Forde R, Williams EW, Brown P, Mullings W. Acute complicated sinusitis: Ten years experience from the University Hospital of the West Indies (UHWI). <i>West Indian Med J.</i> 2017;66(2).	Tipologia di articolo (Revisione narrativa)
3.	Clement WA, Sooby P, Doherty C, Qayyum N, Irwin G. Acute isolated sphenoid sinusitis in children: A case series and systematic review of the literature. <i>Int J Pediatr Otorhinolaryngol.</i> 2021;140	Argomento non pertinente non pertinente
4.	Bártová I. Acute rhinosinusitis in children. <i>Akutní rinosinitidy u dětí.</i> 2012;13(6):372-378.	Tipologia di articolo (Revisione narrativa)
5.	Nocon CC, Baroody FM. Acute rhinosinusitis in children. <i>Curr Allergy Asthma Rep.</i> 2014;14(6):443.	Tipologia di articolo (Revisione narrativa)
6.	Brook I. Acute Sinusitis in Children. <i>Pediatr Clin North Am.</i> 2013;60(2):409-424.	Tipologia di articolo (Revisione narrativa)
7.	Abzug MJ. Acute sinusitis in children: do antibiotics have any role? <i>J Infect.</i> 2014;68:S33-7.	Tipologia di articolo (Revisione narrativa)
8.	Sabino HA, Valera FC, Aragon DC, et al. Amoxicillin-clavulanate for patients with acute exacerbation of chronic rhinosinusitis: a prospective,	Popolazione adulta

	double-blinded, placebo-controlled trial. <i>Int Forum Allergy Rhinol.</i> 2017;7(2):135-142.	
9.	Bellussi LM, Passali FM, Ralli M, De Vincentiis M, Greco A, Passali D. An overview on upper respiratory tract infections and bacteriotherapy as innovative therapeutic strategy. <i>Eur Rev Med Pharmacol Sci.</i> 2019;23(1):27-38.	Tipologia di articolo (Revisione narrativa)
10.	Brook I. Anaerobic bacteria in upper respiratory tract and head and neck infections: microbiology and treatment. <i>Anaerobe.</i> 2012;18(2):214-220.	Tipologia di articolo (Revisione narrativa)
11.	Grimprel E, Hentgen V, Lorrot M, Haas H, Cohen R. Antibiotherapy of severe ENT infections in children: Propositions of the French Group of Pediatric Infectious Diseases (PID) of the French Society of Pediatrics. <i>Antibiothérapie des infections ORL sévères du nourrisson et de l'enfant: Propositions thérapeutiques du Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique (GPIP) de la Société française de pédiatrie.</i> 2013;20:e14-e19.	Non inglese
12.	Koyama T, Hagiya H, Teratani Y, et al. Antibiotic prescriptions for Japanese outpatients with acute respiratory tract infections (2013–2015): A retrospective Observational Study. <i>J Infect Chemother.</i> 2020;26(7):660-666.	Argomento non pertinente
13.	Alves Galvão M, Rocha Crispino Santos M, Alves da Cunha A. Antibiotics for preventing suppurative complications from undifferentiated acute respiratory infections in children under five years of age. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews.</i> 2016;(2).	Argomento non pertinente
14.	Kronman MP, Zhou C, Mangione-Smith R. Bacterial prevalence and antimicrobial prescribing trends for acute respiratory tract infections. <i>Pediatrics.</i> 2014;134(4):e956-e965.	Argomento non pertinente
15.	Chandran SK, Higgins TS. Chapter 5: Pediatric rhinosinusitis: definitions, diagnosis and management--an overview. <i>Am J Rhinol Allergy.</i> 2013;27:S16-19.	Tipologia di articolo (Revisione narrativa)
16.	Quintanilla-Dieck L, Lam DJ. Chronic Rhinosinusitis in Children. <i>Curr Treat Options Pediatr.</i> 2018;4(4):413-424.	Tipologia di articolo (Revisione narrativa)
17.	Rose AS, Thorp BD, Zanation AM, Ebert CS. Chronic Rhinosinusitis in Children. <i>Pediatr Clin North Am.</i> 2013;60(4):979-991.	Tipologia di articolo (Revisione narrativa)
18.	Chandy Z, Ference E, Lee JT. Clinical Guidelines on Chronic Rhinosinusitis in Children. <i>Curr Allergy Asthma Rep.</i> 2019;19(2).	Tipologia di articolo (Revisione narrativa)
19.	DeMuri GP, Wald ER. Clinical practice. Acute bacterial sinusitis in children. <i>N Engl J Med.</i> 2012;367(12):1128-1134.	Tipologia di articolo

		(Revisione narrativa)
20.	Lopatin AS, Ivanchenko OA, Soshnikov SS, Mullol J. Cyclamen europaeum improves the effect of oral antibiotics on exacerbations and recurrences of chronic rhinosinusitis: a real-life observational study (CHRONOS). <i>Acta Otorhinolaryngol Ital.</i> 2018;38(2):115-123.	Argomento non pertinente
21.	Peters AT, Spector S, Hsu J, et al. Diagnosis and management of rhinosinusitis: A practice parameter update. <i>Ann Allergy Asthma Immunol.</i> 2014;113(4):347-385.	Tipologia di articolo (line guida)
22.	Improving Antibiotic Prescribing for Pediatric Respiratory Infections by Family Physicians With Peer Comparison. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04588376 . Published online 2020.	Argomento non pertinente
23.	Dekker AR, Verheij TJ, van der Velden AW. Inappropriate antibiotic prescription for respiratory tract indications: most prominent in adult patients. <i>Fam Pract.</i> 2015;32(4):401-407.	Argomento non pertinente
24.	Speakman J, Srinivasand S, Taggart L, et al. Index of suspicion. <i>Pediatr Rev.</i> 2013;34(10):465-473.	Argomento non pertinente
25.	Esposito S, Rosazza C, Sciarrabba CS, Principi N. Inhaled Antibiotic Therapy for the Treatment of Upper Respiratory Tract Infections. <i>J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.</i> 2017;30(1):14-19.	Tipologia di articolo (Revisione narrativa)
26.	Mori F, Fiocchi A, Barni S, et al. Management of acute rhinosinusitis. <i>Pediatr Allergy Immunol.</i> 2012;23:27-31.	Tipologia di articolo (Revisione narrativa)
27.	Cazzavillan A, Castelnuovo P, Berlucchi M, et al. Management of chronic rhinosinusitis. <i>Pediatr Allergy Immunol.</i> 2012;23:32-44.	Tipologia di articolo (Revisione narrativa)
28.	Abudinen-Vasquez S, Marin MN. Management of pediatric head and neck infections in the emergency department. <i>Pediatr Emerg Med Pract.</i> 2020;17(11):1-24.	Tipologia di articolo (Revisione narrativa)
29.	Shimizu T, Suzaki H. Past, present and future of macrolide therapy for chronic rhinosinusitis in Japan. <i>Auris Nasus Larynx.</i> 2016;43(2):131-136.	Tipologia di articolo (Revisione narrativa)
30.	Magit A. Pediatric rhinosinusitis. <i>Otolaryngol Clin North Am.</i> 2014;47(5):733-746.	Tipologia di articolo (Revisione narrativa)
31.	Pavez D, Pérez R, Cofré J, Rodríguez J. Recommendations for diagnosis and antimicrobial treatment of acute bacterial rhinosinusitis in pediatrics.	Non inglese, tipologia articolo

	Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento antimicrobiano de la rinosinusitis aguda bacteriana en pediatría. 2019;36(1):78-82.	
32.	DeCastro A, Mims L, Hueston WJ. Rhinosinusitis. Prim Care. 2014;41(1):47-61.	Tipologia di articolo, popolazione adulta
33.	Zhao SR, Griffin MR, Patterson BL, et al. Risk Factors for Outpatient Use of Antibiotics in Children with Acute Respiratory Illnesses. South Med J. 2017;110(3):172-180.	Argomento non pertinente
34.	Mandal R, Patel N, Ferguson BJ. Role of antibiotics in sinusitis. Curr Opin Infect Dis. 2012;25(2):183-192.	Tipologia di articolo (Revisione narrativa)
35.	Dawson-Hahn EE, Mickan S, Onakpoya I, et al. Short-course versus long-course oral antibiotic treatment for infections treated in outpatient settings: a review of systematic reviews. Fam Pract. 2017;34(5):511-519.	Popolazione adulta
36.	Brook I. The role of antibiotics in pediatric chronic rhinosinusitis. Laryngoscope Investig Otolaryngol. 2017;2(3):104-108.	Tipologia di articolo (Revisione narrativa)
37.	Mösges R, Desrosiers M, Arvis P, Heldner S. Characterisation of patients receiving moxifloxacin for acute bacterial rhinosinusitis in clinical practice: results from an international, observational cohort study. PLoS One. 2013;8(4):e61927.	Tipologia di studio (studio post-marketing)
38.	R Deepa, R Jyothi, H P Pundarikaksha, B Jagannath. A study on the drug prescribing pattern in para-nasal sinusitis at a tertiary care hospital. Natl J Physiol Pharm Pharmacol. 2014; 4(3): 182-186	Argomento non pertinente
39.	Seresirikachorn K, Chetthanon T, Suwansirisuk T, et al. Low-dose macrolides for treating pediatric rhinosinusitis: A retrospective study and literature review. SAGE Open Med. 2020;8: Published 2020 Jun 30.	Argomento non pertinente
40.	Zhao Q, Yu L, Jin P, Ma W, Duan S, Luo H. A comprehensive investigation of the demographics, treatments, comorbidities, and disease burden of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis patients: a descriptive analysis. Ann Transl Med. 2022 Feb;10(3):150.	Argomento non pertinente
41.	Veskitkul J, Vichyanond P, Pacharn P, Visitsunthorn N, Jirapongsananuruk O. Clinical characteristics of recurrent acute rhinosinusitis in children. Asian Pac J Allergy Immunol. 2015 Dec;33(4):276-80.	Tipologia di studio (non disponibile coorte di controllo)
42.	Poachanukoon O, Tangsathapornpong A, Tanuchit S. A Comparison of Cefditoren Pivoxil 8-12 mg/kg/day and Cefditoren Pivoxil 16-20 mg/kg/day in Treatment of Children With Acute Presumed Bacterial Rhinosinusitis: A Prospective, Randomized, Investigator-Blinded, Parallel-Group Study. Clin Exp Otorhinolaryngol. 2015 Jun;8(2):129-35.	Argomento non pertinente

S2. SINUSITI ACUTE E CRONICHE

RACCOMANDAZIONI DELLE LINEE GUIDA – RISULTATI RS E STUDI

<p>Quesito 2.1: È indicato il trattamento antibiotico nel bambino con sinusite acuta non complicata?</p>	<p>P Nei bambini con sinusite acuta senza fattori di rischio specifici</p> <p>I1 la terapia antibiotica topica</p> <p>I2 la terapia antibiotica sistemica</p> <p>C rispetto alla sola terapia antinfiammatoria</p> <p>O1 è parimenti efficace nel ridurre la gravità e/o la durata della sintomatologia?</p> <p>O2 modifica il rischio di recidive?</p> <p>O3 modifica il rischio di complicanze suppurative (cellulite orbitaria, ascesso cerebrale, altro)?</p> <p>O4 modifica il rischio di complicanze non suppurative (trombosi seni cavernosi, altro)?</p> <p>O5 modifica il rischio di effetti collaterali?</p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Tabella S2.6. Caratteristiche, Risultati e Conclusioni delle RS

Revisione Sistemática	Popolazione e scopo delle RS	Risultati	Conclusioni
Michael J. Smith, 2013	<ul style="list-style-type: none"> 4 RCT (392 bambini): Efficacia terapia antibiotica in bambini con sinusite acuta (non tutti gli studi hanno come criterio di esclusione FR specifici), confrontando terapia antibiotica con placebo. 1 RCT (96 bambini di età compresa tra 2 e 16 anni): efficacia della terapia antibiotica sistemica in bambini con sinusite acuta con sintomi che durino 30-90 giorni ed anomalie radiologiche dei seni paranasali valutate con Rx del massiccio faciale, confronto tra terapia antibiotica e placebo. (Wang Dolhman et al. 1993) 	<ul style="list-style-type: none"> 2 RCT favorevoli al trattamento (Wald ER et al. 2009 #6; Wald ER et al.1986 #7), 2 RCT (Garbutt JM et al.,2001 #8; Kristo A et al.,2005 #9) senza differenza significativa tra trattamento e placebo. L'analisi qualitativa suggerisce che potrebbero esistere alcune caratteristiche cliniche (come la maggior severità della patologia alla presentazione) che aiuterebbero ad identificare i pazienti che possono beneficiare di terapia antibiotica. Nessuna differenza in termini di efficacia. 	<ul style="list-style-type: none"> I dati in merito il corretto management delle sinusiti sono al momento limitati e non forniscono indicazioni certe sul corretto utilizzo della terapia antibiotica. Viene indicata inoltre la necessità di linee guida aggiornate in merito, in modo da individuare i bambini che necessitano fin dall'inizio la terapia antibiotica. Per quanto riguarda la sinusite acuta con sintomi che durino 30-90 giorni i dati disponibili sono limitati e di scarsa qualità metodologica.
Cronin et al.; 2013	Pazienti pediatrici (0-18 anni) con sinusite batterica acuta. Valutare in base ai dati disponibili in letteratura l'efficacia della terapia antibiotica rispetto al placebo in bambini con sinusite acuta (Garbutt JM et al.,2001 #27; Kristo A et al.,2005 #28; Wald ER et al.1986 #29; Wald ER et al. 2009 #30).	L'analisi quantitativa dei dati ha mostrato un miglioramento dei sintomi a 14 giorni dall'inizio della terapia (10 giorni in uno degli studi inclusi) in pazienti trattati con antibiotico rispetto al gruppo placebo (OR 2.0 (95% CI 1.16 to 3.47; I2 =14.8%)). Nessuno dei pazienti trattati con placebo ha sviluppato complicanze significative secondarie alla sinusite. La meta-analisi suggerisce l'efficacia della terapia antibiotica nel trattamento della sinusite acuta.	Nonostante i risultati della meta-analisi supportino l'utilizzo della terapia antibiotica, gli autori, in accordo con le linee guida inglesi, promuovono un approccio conservativo, non consigliando la prescrizione routinaria di antibiotici e limitandola a casi selezionati.
Axiotakis et al.; 2022	Pazienti pediatrici (0-18 anni) con sinusite batterica acuta. Caratterizzare l'incidenza di eventi avversi legati all'assunzione della terapia antibiotica orale (Wald ER et al. 2009 #4; Wald ER et al.1986 #13; Garbutt JM et al.,2001 #16; Kristo A et al.,2005 #18; Ragab et al., 2015#21).	La diarrea è l'effetto collaterale più comune in pazienti che assumono terapia antibiotica e in pazienti appartenenti al gruppo placebo. Non riportate differenze significative tra i due gruppi (OR 2.20 (CI:0,86-5,61, I2=65)). Risulta invece bassa l'incidenza di rash cutanei.	Attualmente in letteratura i dati riguardanti eventi avversi secondari all'assunzione di antibiotici in bambini con sinusite acuta sono limitati. Tuttavia, nonostante eventuali reazioni avverse ai farmaci non possano essere trascurate, tali eventi non sembrano essere significativamente superiori rispetto ai bambini che non assumono terapia antibiotica.

Tabella S2.7. Caratteristiche e Risultati degli Studi inclusi

Studio (Autore, anno)	Disegno dello studio	Popolazione (N°, Stato, setting, condizione)	Intervento/esposizione	Outcome primario	Misure dell'effetto	Outcomes secondari	Follow-up	Risultati	Funding
Tugrul et al.; 2014	RCT doppio cieco	Turchia. 91 bambini (5-18 anni) con sinusite acuta non complicata senza FR valutati in regime ambulatoriale	Lavaggi nasali a bassa pressione con soluzione salina e fluticasone propionato per tre settimane	Valutare l'efficacia dei lavaggi nasali con soluzione salina e fluticasone propionato nel trattamento della sinusite acuta in età pediatrica rispetto alla somministrazione di antibiotico (amoxicillina-acido clavulanico) e decongestionante nasale	T-test Anova test Test chi-quadrato		Controllo clinico a 7,14 e 21 giorni dall'inizio della terapia. A 21 giorni dall'inizio della terapia: <ul style="list-style-type: none"> Controllo radiologico (Rx seno mascellare 	Nel gruppo trattato con lavaggi nasali e fluticasone è stato registrato un più rapido miglioramento dei sintomi ($p < 0.05$ a 7 giorni), in assenza di differenze significative a 21 giorni dall'inizio della terapia. Non segnalate differenze significative tra i due gruppi al controllo Rx ed ematochimico a 21 giorni ($p = 0.072$ e $p > 0.05$).	Non dichiarato

							<ul style="list-style-type: none"> Picco di flusso inspiratorio (PNIF) Esami ematici (emocromo, proteina C reattiva, VES)	È stato registrato un miglioramento più marcato (ma non significativo) del PNIF nel gruppo trattato con lavaggi nasali e fluticasone.	
Khoshdel et al.; 2014	RCT doppio cieco	Iran. 80 bambini (4-15 anni) con sinusite acuta non grave e non complicata senza FR* valutati in regime ambulatoriale	Amoxicillina per via orale (80 mg/kg/die) in 3 dosi per 14 giorni con lavaggi nasali con soluzione fisiologica (per 5 giorni) e fenilefrina (per due giorni)	Valutare l'efficacia della terapia antibiotica con alte dosi di amoxicillina e lavaggio nasale rispetto ai soli lavaggi nasali nella gestione della sinusite acuta nei bambini	Test esatto di Fisher T-test		Controllo clinico il giorno 3, 14, 21 e 28 dopo l'inizio della terapia antibiotica	Il 3 giorno dopo l'inizio della terapia il gruppo trattato con amoxicillina aveva mostrato un miglioramento significativo dei sintomi rispetto al gruppo di controllo ($p=0.001$), ma nel corso del restanti follow-up non sono state segnalate altre differenze significative tra i due gruppi ($p >0.05$). Tutti i pazienti erano guariti dopo 21 e 28 giorni dall'inizio della terapia.	Shahrekord Medical University of Sciences
Meltzer et al.; 2012	RCT doppio cieco	USA/Europa. 981 pazienti età > 12 anni (57 tra 12-18 anni) con sinusite acuta non complicata, non grave valutati in regime ambulatoriale	Mometasonefuroato spray nasale 200 µgr per una volta al giorno o 200 µgr per 2 volte al giorno per 15 giorni	Valutare l'efficacia di mometasonefuroato spray nasale nel ridurre i sintomi associati a sinusite acuta rispetto all'amoxicillina (500 mg per 3 volte/die) e rispetto al placebo	Ancova test T-test		Questionario compilato dal paziente due volte al giorno (mattino e sera) fino a 14 giorni dopo la fine della terapia antibiotica	Mometasonefuroato spray nasale 200 µgr per due volte al giorno riduce significativamente i sintomi rispetto ad amoxicillina ($p=0.0040$) ed al placebo ($p < 0.0001$) in pazienti con sinusite acuta.	Schering-Plough, now Merck Sharp & Dohme Corp., Whitehouse Station, NJ, USA.
Cushen, 2020	Coorte, retrospettivo	UK N°=0-20 anni 26290 con sinusite acuta non complicata diagnosticata in regime ambulatoriale	Terapia antibiotica non specificata	Valutare l'efficacia della terapia antibiotica nel prevenire lo sviluppo di complicanze	Screening dei record clinici	/	1 mese	Nessun caso pediatrico di ascessi cerebrali post sinusite Incidenza della cellulite orbitaria: 4.94 (95% CI= 2.89-8.46) per 10000 episodi di sinusite nella popolazione; terapia antibiotica riduce significativamente il rischio di cellulite orbitaria rispetto al gruppo placebo (OR 0,19, 95% CI 0,06-0,58). Non consigliata comunque prescrizione di routine vista la rarità dell'evento (NNT 691 (95% CI= 260-2695).	no

<p>Quesito 2.2: Quale terapia antibiotica topica di prima linea è indicata nel bambino con sinusite acuta non complicata?</p>	<p>P Nei bambini con sinusite acuta senza fattori di rischio specifici I1 la terapia antibiotica topica con aminoglicosidi I2 la terapia antibiotica topica con fluorochinoloni C rispetto alla terapia antibiotica topica con cefalosporine O1 è parimenti efficace nel ridurre la gravità e/o la durata della sintomatologia? O2 modifica il rischio di recidive? O3 modifica il rischio di complicanze suppurative (cellulite orbitaria, ascesso cerebrale, altro)? O4 modifica il rischio di complicanze non suppurative (trombosi seni cavernosi, altro)? O5 modifica il rischio di effetti collaterali?</p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Letteratura insufficiente per rispondere al quesito.

<p>Quesito 2.3: Quale terapia antibiotica sistemica di prima linea è indicata nel bambino con sinusite acuta non complicata?</p>	<p>P Nei bambini con sinusite acuta senza fattori di rischio specifici I1 la terapia antibiotica con amoxicillina I2 la terapia antibiotica con macrolidi I3 la terapia antibiotica con cefalosporine I4 la terapia antibiotica con fluorochinoloni C rispetto alla terapia antibiotica con amoxicillina-ac. clavulanico O1 è parimenti efficace nel ridurre la gravità e/o la durata della sintomatologia? O2 modifica il rischio di recidive? O3 modifica il rischio di complicanze suppurative (cellulite orbitaria, ascesso cerebrale, altro)? O4 modifica il rischio di complicanze non suppurative (trombosi seni cavernosi, altro)? O5 modifica il rischio di effetti collaterali?</p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Tabella S2.8. Caratteristiche, Risultati e Conclusioni delle RS

Revisione Sistemica	Popolazione e Scopo della RS	Risultati	Conclusioni
<p>Michael J. Smith, 2013</p>	<ul style="list-style-type: none"> 5 RCT (Poachanukoon O. et al, 2008 #12; Simon MW, 1999 #13; Ficnar B. et al, 1997 #14; Careddu P. et al, 1993#15; Wald ER et al., 1984 #16) che confrontano diverse terapie antibiotiche in bambini con sinusite acuta (non incluso gruppo placebo). 3 RCT (Wang Dolhman et al. 1993; El-Hennawi et al. 2006; Ng et al. 2000) confrontano diverse molecole 	<ul style="list-style-type: none"> Nessun RCT dimostra il vantaggio di una terapia antibiotica rispetto ad un'altra, con tasso generale di cura o miglioramento > 80% Nessun RCT dimostra il vantaggio di una terapia antibiotica sistemica rispetto all'altra nel trattamento della sinusite acuta con sintomi che durino 30-90 giorni. Da un RCT (El-Hennawi et al. 2006) emerge il vantaggio della terapia antibiotica mirata, basata su coltura del muco nasale, rispetto a quella empirica con Amoxicillina-Ac. Clavulanico. 	<ul style="list-style-type: none"> I dati in merito il corretto management delle sinusiti sono al momento limitati e non forniscono indicazioni certe sul corretto utilizzo della terapia antibiotica. Viene indicata inoltre la necessità di linee guida aggiornate in merito, in modo da individuare i bambini che necessitano fin dall'inizio la terapia antibiotica.

	antibiotiche nel trattamento sistemico di bambini con sinusite acuta con sintomi che durino 30-90 giorni.		
--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--

Tabella S2.9. Caratteristiche e Risultati degli studi inclusi

Studio (Autore, anno)	Disegno dello studio	Popolazione (N°, Stato, setting, condizione)	Intervento/esposizione	Outcome primario	Misure dell'effetto	Outcomes secondari	Follow-up	Risultati	Funding
Rastegar Lari et al.; 2012	RCT	Iran. 99 pazienti età > 12 anni con sinusite acuta non complicata valutati in regime ambulatoriale	Cefuroxima 250 mg per 2 volte al giorno per 10 giorni o amoxicillina acido-clavulanico 500/125 mg per 3 volte al giorno per 10 giorni	Confrontare l'efficacia di amoxicillina-acido clavulanico e cefuroxima nel trattamento della sinusite batterica acuta	T-test		Controllo clinico durante l'assunzione della terapia: da 6 a 8 giorni dopo l'inizio. Controllo clinico da 2 a 5 giorni dopo la fine della terapia antibiotica.	Nessuna differenza significativa tra amoxicillina-acido clavulanico e cefuroxima nel trattamento della sinusite batterica acuta ($p > 0.05$).	Non dichiarato

Quesito 2.4: Quale dosaggio della terapia antibiotica sistemica di prima linea è indicata nel bambino con sinusite acuta non complicata?	<p>P Nei bambini con sinusite acuta senza fattori di rischio specifici</p> <p>I il dosaggio basso di amoxicillina-ac. clavulanico (50 mg/kg/die) in 2-3 dosi giornaliere</p> <p>C rispetto al dosaggio elevato di amoxicillina-ac. clavulanico (90 mg/kg/die) in 2-3 dosi giornaliere</p> <p>O1 è parimenti efficace nel ridurre la gravità e/o la durata della sintomatologia?</p> <p>O2 modifica il rischio di recidive?</p> <p>O3 modifica il rischio di complicanze suppurative (cellulite orbitaria, ascesso cerebrale, altro)?</p> <p>O4 modifica il rischio di complicanze non suppurative (trombosi seni cavernosi, altro)?</p> <p>O5 modifica il rischio di effetticolaterali?</p>
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Letteratura insufficiente per rispondere al quesito.

<p>Quesito 2.5: Quale è la durata della terapia antibiotica sistemica orale con amoxicillina acido clavulanato nel bambino con sinusite acuta non complicata?</p>	<p>P Nei bambini con sinusite acuta I1 la terapia antibiotica breve (5-7 giorni) I2 la terapia antibiotica prolungata (14 giorni) C rispetto alla terapia antibiotica per 10 giorni O1 è parimenti efficace nel ridurre la gravità e/o la durata della sintomatologia? O2 modifica il rischio di recidive? O3 modifica il rischio di complicanze suppurative (cellulite orbitaria, ascesso cerebrale, altro)? O4 modifica il rischio di complicanze non suppurative (trombosi seni cavernosi, altro)? O5 modifica il rischio di effetti collaterali?</p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Letteratura insufficiente per rispondere al quesito.

<p>Quesito 2.6: Quale terapia antibiotica sistemica di seconda linea è indicata nel bambino con sinusite acuta?</p>	<p>P Nei bambini con sinusite acuta e fallimento terapeutico alla terapia di prima linea I1 la terapia antibiotica con cefalosporine I2 la terapia antibiotica con macrolidi I3 la terapia antibiotica con fluorochinoloni C rispetto alla terapia antibiotica con amoxicillina-ac. clavulanico O1 è parimenti efficace nel ridurre la gravità e/o la durata della sintomatologia? O2 modifica il rischio di recidive? O3 modifica il rischio di complicanze suppurative (cellulite orbitaria, ascesso cerebrale, altro)? O4 modifica il rischio di complicanze non suppurative (trombosi seni cavernosi, altro)? O5 modifica il rischio di effetti collaterali</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Letteratura insufficiente per rispondere al quesito.

<p>Quesito 2.7: È indicato il trattamento antibiotico sistemico nel bambino con sinusite cronica?</p>	<p>P Nei bambini con sinusite cronica I la terapia antibiotica sistemica C rispetto alla sola terapia antinfiammatoria O1 è più efficace nel ridurre la gravità e/o la durata della sintomatologia? O2 modifica il rischio di recidive? O3 modifica il rischio di complicanze suppurative (cellulite orbitaria, ascesso cerebrale, altro)? O4 modifica il rischio di complicanze non suppurative (trombosi seni cavernosi, altro)? O5 modifica il rischio di effetti collaterali?</p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Tabella

Tabella S2.10. Caratteristiche, Risultati e Conclusioni delle RS

Revisione Sistemática	Popolazione e Scopo della RS	Risultati	Conclusioni
Head K. et al. Systemic and topical antibiotics for chronic rhinosinusitis.	<p>Popolazione: popolazione adulta da 20 a 70 anni + singolo studio pediatrico con 79 bambini di età 2-12 anni.</p> <p>Terapia antibiotica: 3 mesi di terapia con Macrolidi o Tetracicline</p> <p>Confronto: antibiotico vs placebo; antibiotico+soluzione salina intranasale vs. placebo+soluzione salina; antibiotico vs. steroide nasale; antibiotico vs. steroide orale</p> <p>Outcome: Valutazione dello SNOT-20</p>	<p>Antibiotico vs placebo: in 3 studi evidenza di riduzione dello SNOT-20 nel gruppo trattato al termine del trattamento, evidenza non confermata dopo 3 mesi dalla fine della terapia.</p> <p>Antibiotico+soluzione salina intranasale vs. placebo+soluzione salina intranasale: nessuna differenza tra placebo e antibiotico</p> <p>Antibiotico vs. steroide nasale: evidenza incerta</p> <p>Antibiotico vs. steroide orale: evidenza incerta</p>	<p>Le evidenze emergono da 5 studi di cui solo uno pediatrico (Otten et al 1994 – 79 pazienti)).</p> <p>I risultati non sono stratificati per età.</p> <p>Non viene commentata l'eterogeneità dei trattamenti antibiotici usati.</p>

<p>Quesito 2.8: Quale terapia antibiotica sistemica di prima linea è indicata nel bambino con sinusite cronica?</p>	<p>P Nei bambini con sinusite cronica</p> <p>I1 la terapia con amoxicillina</p> <p>I2 la terapia con macrolidi</p> <p>I3 la terapia con cefalosporine</p> <p>I4 la terapia con fluorochinoloni</p> <p>C rispetto alla terapia antibiotica con amoxicillina-ac. clavulanico</p> <p>O1 è parimenti efficace nel ridurre la gravità e/o la durata della sintomatologia?</p> <p>O2 modifica il rischio di recidive?</p> <p>O3 modifica il rischio di complicanze suppurative (cellulite orbitaria, ascesso cerebrale, altro)?</p> <p>O4 modifica il rischio di complicanze non suppurative (trombosi seni cavernosi, altro)?</p> <p>O5 modifica il rischio di effetti collaterali?</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Tabella S2.11. Caratteristiche, Risultati e Conclusioni delle RS

Revisione Sistemática	Popolazione e Scopo della RS	Risultati	Conclusioni
Head K. et al. Systemic and topical antibiotics for chronic rhinosinusitis.	<p>Popolazione: popolazione adulta da 20 a 70 anni + singolo studio pediatrico con 79 bambini di età 2-12 anni.</p>	<p>Antibiotico vs placebo: in 3 studi evidenza di riduzione dello SNOT-20 nel gruppo trattato al termine del trattamento, evidenza non confermata dopo 3 mesi dalla fine della terapia.</p>	<p>Le evidenze emergono da 5 studi di cui solo uno pediatrico (Otten et al 1994 – 79 pazienti)).</p>

	<p>Terapia antibiotica: 3 mesi di terapia con Macrolidi o Tetracicline</p> <p>Confronto: antibiotico vs placebo; antibiotico+soluzione salina intranasale vs. placebo+soluzione salina; antibiotico vs. steroide nasale; antibiotico vs. steroide orale</p> <p>Outcome: Valutazione dello SNOT-20</p>	<p>Antibiotico+soluzione salina intranasale vs. placebo+soluzione salina intranasale: nessuna differenza tra placebo e antibiotico</p> <p>Antibiotico vs. steroide nasale: evidenza incerta</p> <p>Antibiotico vs. steroide orale: evidenza incerta</p>	<p>I risultati non sono stratificati per età.</p> <p>Non viene commentata l'eterogeneità dei trattamenti antibiotici usati.</p>
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>Quesito 2.9: Quale è la durata della terapia antibiotica sistemica nel bambino con sinusite cronica?</p>	<p>P Nei bambini con sinusite cronica</p> <p>I1 la terapia antibiotica per 10 giorni</p> <p>I2 la terapia antibiotica prolungata (>14 giorni)</p> <p>C rispetto alla terapia antibiotica per 14 giorni</p> <p>O1 è parimenti efficace nel ridurre la gravità e/o la durata della sintomatologia?</p> <p>O2 modifica il rischio di recidive?</p> <p>O3 modifica il rischio di complicanze suppurative (cellulite orbitaria, ascesso cerebrale, altro)?</p> <p>O4 modifica il rischio di complicanze non suppurative (trombosi seni cavernosi, altro)?</p> <p>O5 modifica il rischio di effetti collaterali?</p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Letteratura insufficiente per rispondere al quesito.

<p>Quesito 2.10: Quale è la terapia indicata nel paziente con sinusite non complicata con allergia alle penicilline?</p>	<p>P Nei bambini con sinusite non complicata e allergia alle penicilline</p> <p>I1 la terapia con macrolidi</p> <p>I2 la terapia con fluorochinoloni</p> <p>I3 la terapia con cefalosporine</p> <p>C rispetto alla terapia con amoxicillina</p> <p>O1 è parimenti efficace nel ridurre la gravità e/o la durata della sintomatologia?</p> <p>O2 modifica il rischio di recidive?</p> <p>O3 modifica il rischio di complicanze suppurative (cellulite orbitaria, ascesso cerebrale, altro)?</p> <p>O4 modifica il rischio di complicanze non suppurative (trombosi seni cavernosi, altro)?</p> <p>O5 modifica il rischio di effetti collaterali?</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Letteratura insufficiente per rispondere al quesito.

<p>Quesito 2.11: Quale terapia antibiotica è indicata nel bambino con una recidiva di sinusite acuta non complicata?</p>	<p>P Nei bambini con recidiva di sinusite acuta non complicata I1 la terapia antibiotica con cefalosporine I2 la terapia antibiotica con fluorochinoloni I3 la terapia con amoxicillina-ac. clavulanico prolungata (per 14 giorni) C rispetto ad un nuovo ciclo di antibiotico di prima linea (amoxicillina-ac. clavulanico per 10 giorni) O1 è parimenti efficace nel ridurre la gravità e/o la durata della sintomatologia? O2 modifica il rischio di recidive? O3 modifica il rischio di complicanze suppurative (cellulite orbitaria, ascesso cerebrale, altro)? O4 modifica il rischio di complicanze non suppurative (trombosi seni cavernosi, altro)? O5 modifica il rischio di effetti collaterali?</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Letteratura insufficiente per rispondere al quesito.

<p>Quesito 2.12: È indicata la profilassi antibiotica nel bambino con forme ricorrenti di sinusite?</p>	<p>P Nei bambini con sinusite ricorrente I la profilassi antibiotica C rispetto a nessuna terapia antibiotica O1 è più efficace nel ridurre la gravità e/o la durata della sintomatologia nelle ricorrenze? O2 modifica il rischio di recidive? O3 modifica il rischio di complicanze suppurative (cellulite orbitaria, ascesso cerebrale, altro)? O4 modifica il rischio di complicanze non suppurative (trombosi seni cavernosi, altro)? O5 modifica il rischio di effetti collaterali?</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Tabella S2.12. Caratteristiche e Risultati degli Studi inclusi

Studio (Autore, anno)	Disegno dello studio	Popolazione (N°, Stato, setting, condizione)	Intervento/esposizione	Outcome primario	Misure dell'effetto	Outcomes secondari	Follow-up	Risultati	Funding
--------------------------	-------------------------	----------------------------------------------------	------------------------	---------------------	------------------------	-----------------------	-----------	-----------	---------

Veskitkul J, 2017	Trial Randomizzato Controllato	40 bambini (5-15 anni) con rinosinusite acuta ricorrente (RARS) definita come 3 episodi di AS in 6 mesi o 4 in 12 mesi, ognuno della durata < 30 giorni e separati da intervalli di almeno 10 giorni in cui il pz è asintomatico. Thailandia. Valutazione FR: immunocompetenza (dosaggio IgA, IgG, IgM, sottoclassi IgG, risposta anticorpale alla vaccinazione antipneumococcica), allergia (skin –prick test con pannello degli aeroallergeni locali prevalenti)	Gruppo attivo: Azitromicina (5 mg/kg) per 3 giorni a settimana non consecutivi, per 12 mesi Gruppo controllo: sosp. orale placebo identica per caratteristiche fisiche	N° degli episodi di RSRS in 12 mesi.	N° episodi: Mann-Whitney U test and Wilcoxon signed-rank test	Misurazione della visual analog scale (VAS) e lo score di valutazione dell'uso di farmaci complementari (AMS)	12 mesi	Gruppo attivo: 20 pazienti Gruppo controllo: 20 pazienti Tutti hanno completato il follow-up. Il n° di episodi nel gruppo attivo è ridotto significativamente dopo 12 mesi (median, 0.5; range, 0-6.0) rispetto alla baseline (median, 5.0; range, 4.0-7.0) (difference, 4.0; 95% CI, 5.0 to 3.0; P < .001); nel gruppo controllo non c'è stata riduzione statisticamente significativa (median at baseline, 4.0, and range, 4.0-6.0; median at trial completion, 4.0, and range, 0-6.0) (difference, 0.0; 95% CI, 2.0 to 0.0; P 1/4 .09). La riduzione rispetto alla baseline nel gruppo attivo è risultata statisticamente significativa rispetto al gruppo controllo (P<.001). Definiti "responders" i pazienti che avevano una riduzione del n° di episodi >50%, nel gruppo attivo erano l'17% (17/20), nel gruppo controllo il 25% (5/20). VAS ed AMS sono risultato significativamente ridotti nel gruppo attivo rispetto al gruppo controllo.	Nessuno
-------------------	--------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------	---------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------

2. SINUSITI ACUTE E CRONICHE

PROFILO DI PROVE DI EVIDENZA GRADE

2.1 È indicato il trattamento antibiotico nel bambino con sinusite acuta non complicata?

Domanda: Antibiotico rispetto a standard of care o placebo per terapia sinusite acuta

Setting: ambulatoriale

Tabella S2.13. Qualità delle evidenze quesito 2.1

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	antibiotico	standard of care o placebo	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		
miglioramento sintomi a 10-14 gg dall'inizio della terapia (score clinico) (follow up: medio 14 giorni)												
4	studi randomizzati	non importante ^a	non importante	serio ^a	non importante	nessuno	227/425 (53.4%)	155/425 (36.5%)	RR 1.24 (1.08 a 1.42)	87 più per 1.000 (da 28 più a 154 più)	⊕⊕⊕○ Moderata	IMPORTANT E
1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	40/80 (50.0%)	40/80 (50.0%)	RR 1.01 (0.74 a 1.39)	7 più per 1.000 (da 132 meno a 197 più)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANT E

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	antibiotico	standard of care o placebo	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1	studi randomizzati	serio ^c	non importante	serio	serio ^d	bias di pubblicazione fortemente sospetto tutti i plausibili confondenti residui potrebbero ridurre l'effetto dimostrato	11/57 (19.3%)	46/57 (80.7%)	non stimabile		⊕○○○ ○ Molto bassa	NON IMPORTANTE
4	studi randomizzati	non importante	serio	serio	non importante	nessuno	227/386 (58.8%)	159/386 (41.2%)	RR 1.34 (1.13 a 1.59)	141 più per 1.000 (da 54 più a 244 più)	⊕⊕○○○ Bassa	IMPORTANTE

miglioramento clinico a 21 giorni dall'inizio della terapia (score clinico, radiografia e prove funzionalità respiratoria) (follow up: 21 giorni)

1	studi randomizzati	serio ^b	non importante	non importante	non importante	nessuno	45/91 (49.5%)	46/91 (50.5%)	non stimabile		⊕⊕⊕○○ Moderata	IMPORTANTE
---	--------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	---------	---------------	---------------	---------------	--	-------------------	------------

efficacia terapia antibiotica nel prevenire lo sviluppo di complicanze

1	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	8/23493 (0.0%)	5/2797 (0.2%)	OR 0.19 (0.06 a 0.58)	1 meno per 1.000 (da 2 meno a 1 meno)	⊕⊕○○○ Bassa	NON IMPORTANTE
---	----------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	----------------	---------------	-----------------------	---------------------------------------	----------------	----------------

effetti collaterali antibiotico VS placebo (follow up: medio 14 giorni)

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	antibiotico	standard of care o placebo	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
5	studi randomizzati	serio ^e	serio ^f	serio ^g	non importante	nessuno	59/255 (23.1%)	23/184 (12.5%)	RR 1.85 (1.19 a 2.88)	106 più per 1.000 (da 24 più a 235 più)	⊕○○○ ○ Molto bassa	NON IMPORTANT E

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio; RR: Risk ratio

Spiegazioni

- a. Risks for internal bias were thought to be small for each study, but external bias is potentially significant.
- b. Randomizzazione non effettuata da computer
- c. finanziato da casa farmaceutica
- d. non chiara la modalità di somministrazione della terapia vs placebo nei gruppi
- e. non tutti gli studi in doppio cieco
- f. elevata eterogeneità
- g. uso di antibiotici diversi (confrontati al placebo)

2.2 Quale terapia antibiotica topica di prima linea è indicata nel bambino con sinusite acuta non complicata?

Domanda: Antibiotico rispetto a placebo o terapia antiinfiammatoria per sinusite acuta con sintomi 30-90 gg (subacuta)

Setting: Ambulatoriale

Tabella S2.14. Qualità delle evidenze quesito 2.2

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	antibiotico	placebo o terapia antiinfiammatoria	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Risposta radiografica e/ sintomatologica (follow up: intervallo 3 settimane a 6 settimane; valutato con: Radiografia)

1	studi randomizzati	non importante	non importante	serio	non importante	nessuno	55/77 (71.4%)	12/19 (63.2%)	RR 1.1310 (0.7801 a 1.6395)	83 più per 1.000 (da 139 meno a 404 più)	⊕⊕⊕ ○ Moderata	IMPORTANT E
---	--------------------	----------------	----------------	-------	----------------	---------	---------------	---------------	-----------------------------	------------------------------------------	----------------------	-------------

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

2.3 Quale terapia antibiotica sistemica di prima linea è indicata nel bambino con sinusite acuta non complicata?

Domanda: Antibiotico 1 rispetto a antibiotico 2 per il trattamento della sinusite acuta?

Setting: ambulatoriale

Tabella S2.15. Qualità delle evidenze quesito 2.3

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	antibiotico 1	antibiotico 2	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

miglioramento clinico amoxicillina VS cefalosporina (follow up: intervallo 10 giorni a 14 giorni)

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	antibiotico 1	antibiotico 2	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
2	studi randomizzati	serio ^a	serio ^a	serio ^a	serio ^a	nessuno	84/99 (84.8%)	72/89 (80.9%)	RR 1.05 (0.92 a 1.19)	39 più per 1.000 (da 65 meno a 158 più)	⊕○○ ○ Molto bassa	NON IMPORTANTE

miglioramento clinico macrolide VS cefalosporina (follow up: 28 giorni)

1	studi randomizzati	serio ^b	non importante	serio ^c	serio ^c	nessuno	48/50 (96.0%)	142/150 (94.7%)	RR 1.01 (0.95 a 1.08)	13 più per 1.000 (da 50 meno a 81 più)	⊕○○ ○ Molto bassa	NON IMPORTANTE
---	--------------------	--------------------	----------------	--------------------	--------------------	---------	---------------	-----------------	---------------------------------	--------------------------------------------------	-------------------------	----------------

miglioramento clinico amoxi-clav vs cefuroxime (follow up: 14 giorni)

1	studi randomizzati	serio ^b	serio ^d	serio ^{d,e}	serio ^{c,d}	nessuno	30/42 (71.4%)	49/57 (86.0%)	RR 0.83 (0.67 a 1.03)	145 meno per 1.000 (da 285 meno a 29 più)	⊕○○ ○ Molto bassa	NON IMPORTANTE
---	--------------------	--------------------	--------------------	----------------------	----------------------	---------	---------------	---------------	---------------------------------	-----------------------------------------------------	-------------------------	----------------

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Spiegazioni

- a. Mancanza di gruppo placebo; trattamenti differenti e non standardizzati
- b. non in doppio cieco
- c. popolazione limitata
- d. dati aggregati adulti e bambini

e. bambini > 12

2.4. Quale dosaggio della terapia antibiotica sistemica di prima linea è indicata nel bambino con sinusite acuta non complicata?

Domanda: Terapia antibiotica sistemica rispetto a amoxicillina-clavulanato per sinusite sub-acuta (30-90 gg)

Setting: Ambulatoriale

Tabella S2.16. Qualità delle evidenze quesito 2.4

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	altra terapia antibiotica sistemica	amoxicillina-clavulanato	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Miglioramento clinico (follow up: medio 3 settimane; valutato con: Scale numeriche affidate ai genitori)

3	studi randomizzati	molto serio ^{a,b,c}	molto serio ^{c,d}	serio ^{a,b}	extremely serious ^{a,b,d}	tutti i plausibili confondenti residui potrebbero ridurre l'effetto dimostrato	73/98 (74.5%)	51/72 (70.8%)	RR 0.9509 (0.7878 a 1.1477)	35 meno per 1.000 (da 150 meno a 105 più)	⊕○○○ Molto bassa	IMPORTANZA
---	--------------------	------------------------------	----------------------------	----------------------	------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------	---------------	---------------	---------------------------------------	-----------------------------------------------------	---------------------	------------

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio

Spiegazioni

- Eterogeneità della popolazione target (<2 aa vs 2-12 vs 5-16)
- Eterogeneità delle molecole antibiotiche utilizzate in confronto all'Amoxi-Clav
- Uso di Scale di valutazione clinica non standardizzate
- Uso di terapie complementari poco standardizzate (cortisonici, soluzione salina)

2.7. È indicato il trattamento antibiotico sistemico nel bambino con sinusite cronica?

2.8. Quale terapia antibiotica sistemica di prima linea è indicata nel bambino con sinusite cronica?

Domanda: È indicato il trattamento antibiotico sistemico nel bambino con sinusite cronica?

Setting: Ambulatoriale

Tabella S2.17. Qualità delle evidenze quesiti 2.7 e 2.8

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	terapia antibiotica sistemica	terapia antinfiammatoria	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Sintomi nasali (follow up: medio 14 settimane; valutato con: Scala analogica visiva)

1	studi osservazionali	serio ^a	serio ^a	molto serio ^a	extremely serious ^a	tutti i plausibili confondenti residui potrebbero ridurre l'effetto dimostrato	6/6 (100.0%)	-	-	-	⊕○○○ Molto bassa	NON IMPORTANTE
---	----------------------	--------------------	--------------------	--------------------------	--------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------	--------------	---	---	---	---------------------	----------------

Sintomi nasali (follow up: medio 14 giorni; valutato con: Clinica + Radiologia)

1	studi randomizzati	serio ^{a,b}	non importante	non importante	serio ^b	nessuno	24/37 (64.9%)	20/38 (52.6%)	RR 1.232 (0.839 a 1.809)	122 più per 1.000 (da 85 meno a 426 più)	⊕⊕○○ Bassa	NON IMPORTANTE
---	--------------------	----------------------	----------------	----------------	--------------------	---------	---------------	---------------	--------------------------	------------------------------------------	---------------	----------------

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Spiegazioni

- a. Dose di farmaco utilizzata non specificata nel testo, follow-up non definito.
- b. Non riportato outcome a 12 settimane (come dichiarato nei metodi)

2.12. È indicata la profilassi antibiotica nel bambino con forme ricorrenti di sinusite?

Tabella S2.18. Qualità delle evidenze quesiti 2.12

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	la profilassi antibiotica (differenza di medie)	nessuna terapia antibiotica (differenza di medie)	Differenza di medie	95% CI		
Nuovo esito												
1	studi randomizzati	non importante	non applicabile	serio ^a	serio ^b	nessuno	-3.2 ± 2.6	0.6 ± 2.0	-3.8 ± 0.7	-5.3 to -2.3	3 Qualità? ??	

Spiegazioni:

- a. la valutazione della gravità è stata dedotta da uno score di sintomi riferiti dal paziente (non sempre oggettivata dal medico) e la durata della sintomatologia non viene valutata
- b. limitato numero di pazienti ed eventi

Bibliografia Tabelle Sinusiti

RS incluse

- Axiotakis LG Jr, Szeto B, Gonzalez JN, Caruana FF, Gudis DA, Overdevest JB. Antibiotic adverse effects in pediatric acute rhinosinusitis: Systematic review and meta-analysis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2022;156:111064
- Cronin MJ, Khan S, Saeed S. The role of antibiotics in the treatment of acute rhinosinusitis in children: a systematic review. *Archives of Disease in Childhood* 2013;98:299-303.
- Head K, Chong LY, Piroomchai P, et al. Systemic and topical antibiotics for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;4(4):CD011994. Published 2016 Apr 26.

Studi inclusi

- Cushen R, Francis NA. Antibiotic use and serious complications following acute otitis media and acute sinusitis: a retrospective cohort study. *Br J Gen Pract.* 2020;70(693):e255-e263. Published 2020 Mar 26.
- Khoshdel A, Panahande GR, Noorbakhsh MK, Malek Ahmadi MR, Lotfizadeh M, Parvin N. A comparison of the efficacy of amoxicillin and nasal irrigation in treatment of acute sinusitis in children. *Korean J Pediatr.* 2014;57(11):479-483.
- Meltzer EO, Gates D, Bachert C. Mometasone furoate nasal spray increases the number of minimal-symptom days in patients with acute rhinosinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.*
- Tugrul S, Dogan R, Eren SB, Meric A, Ozturan O. The use of large volume low pressure nasal saline with fluticasone propionate for the treatment of pediatric acute rhinosinusitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2014;78(8):1393-1399.
- Veskitkul J, Vichyanond P, Pacharn P, Visitsunthorn N, Jirapongsananuruk O. Clinical characteristics of recurrent acute rhinosinusitis in children. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2015;33(4):276-280.

RS escluse

- Abzug MJ. Acute sinusitis in children: do antibiotics have any role? *J Infect.* 2014;68:S33-7.
- Bártoová I. Acute rhinosinusitis in children. *Akutní rinosinusitidy u dětí.* 2012;13(6):372-378.
- Bellussi LM, Passali FM, Ralli M, De Vincentiis M, Greco A, Passali D. An overview on upper respiratory tract infections and bacteriotherapy as innovative therapeutic strategy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019;23(1):27-38.
- Brook I. Acute Sinusitis in Children. *Pediatr Clin North Am.* 2013;60(2):409-424.
- Brook I. Anaerobic bacteria in upper respiratory tract and head and neck infections: microbiology and treatment. *Anaerobe.* 2012;18(2):214-220.
- Brook I. The role of antibiotics in pediatric chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* 2017;2(3):104-108.
- Cazzavillan A, Castelnuovo P, Berlucchi M, et al. Management of chronic rhinosinusitis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2012;23:32-44.
- Chandran SK, Higgins TS. Chapter 5: Pediatric rhinosinusitis: definitions, diagnosis and management--an overview. *Am J Rhinol Allergy.* 2013;27:S16-19.
- Chandy Z, Ference E, Lee JT. Clinical Guidelines on Chronic Rhinosinusitis in Children. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2019;19(2).

- DeMuri G, Wald ER. Acute bacterial sinusitis in children. *Pediatr Rev.* 2013;34(10):429-437; quiz. 437.
- DeMuri GP, Wald ER. Clinical practice. Acute bacterial sinusitis in children. *N Engl J Med.* 2012;367(12):1128-1134.
- Esposito S, Rosazza C, Sciarrabba CS, Principi N. Inhaled Antibiotic Therapy for the Treatment of Upper Respiratory Tract Infections. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2017;30(1):14-19.
- Forde R, Williams EW, Brown P, Mullings W. Acute complicated sinusitis: Ten years experience from the University Hospital of the West Indies (UHWI). *West Indian Med J.* 2017;66(2).
- Mandal R, Patel N, Ferguson BJ. Role of antibiotics in sinusitis. *Curr Opin Infect Dis.* 2012;25(2):183-192.
- Mori F, Fiocchi A, Barni S, et al. Management of acute rhinosinusitis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2012;23:27-31.
- Nocon CC, Baroody FM. Acute rhinosinusitis in children. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2014;14(6):443.
- Quintanilla-Dieck L, Lam DJ. Chronic Rhinosinusitis in Children. *Curr Treat Options Pediatr.* 2018;4(4):413-424.
- Rose AS, Thorp BD, Zanation AM, Ebert CS. Chronic Rhinosinusitis in Children. *Pediatr Clin North Am.* 2013;60(4):979-991.
- Shimizu T, Suzaki H. Past, present and future of macrolide therapy for chronic rhinosinusitis in Japan. *Auris Nasus Larynx.* 2016;43(2):131-136.

Studi esclusi

- [ClinicalTrials.gov Improving Antibiotic Prescribing for Pediatric Respiratory Infections by Family Physicians With Peer Comparison.](https://clinicaltrials.gov/show/NCT04588376) [https://clinicaltrials.gov/show/NCT04588376.](https://clinicaltrials.gov/show/NCT04588376) Published online 2020.
- Deepa R, Jyothi R, Pundarikaksha H P, Jagannath . A study on the drug prescribing pattern in para-nasal sinusitis at a tertiary care hospital. *Natl J Physiol Pharm Pharmacol.* 2014; 4(3): 182-186
- Dekker AR, Verheij TJ, van der Velden AW. Inappropriate antibiotic prescription for respiratory tract indications: most prominent in adult patients. *Fam Pract.* 2015;32(4):401-407.
- Koyama T, Hagiya H, Teratani Y, et al. Antibiotic prescriptions for Japanese outpatients with acute respiratory tract infections (2013–2015): A retrospective Observational Study. *J Infect Chemother.* 2020;26(7):660-666.
- Kronman MP, Zhou C, Mangione-Smith R. Bacterial prevalence and antimicrobial prescribing trends for acute respiratory tract infections. *Pediatrics.* 2014;134(4):e956-e965.
- Lopatin AS, Ivanchenko OA, Soshnikov SS, Mullol J. Cyclamen europaeum improves the effect of oral antibiotics on exacerbations and recurrences of chronic rhinosinusitis: a real-life observational study (CHRONOS). *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2018;38(2):115-123.
- Mösges R, Desrosiers M, Arvis P, Heldner S. Characterisation of patients receiving moxifloxacin for acute bacterial rhinosinusitis in clinical practice: results from an international, observational cohort study. *PLoS One.* 2013;8(4):e61927.
- Poachanukoon O, Tangsathapornpong A, Tanuchit S. A Comparison of Cefditoren Pivoxil 8-12 mg/kg/day and Cefditoren Pivoxil 16-20 mg/kg/day in Treatment of Children With Acute Presumed Bacterial Rhinosinusitis: A Prospective, Randomized, Investigator-Blinded, Parallel-Group Study. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2015 Jun;8(2):129-35
- Sabino HA, Valera FC, Aragon DC, et al. Amoxicillin-clavulanate for patients with acute exacerbation of chronic rhinosinusitis: a prospective, double-blinded, placebo-controlled trial. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2017;7(2):135-142.
- Seresirikachorn K, Chetthanon T, Suwansirisuk T, et al. Low-dose macrolides for treating pediatric rhinosinusitis: A retrospective study and literature review. *SAGE Open Med.* 2020;8: Published 2020 Jun 30.

- Speakman J, Srinivasand S, Taggart L, et al. Index of suspicion. *Pediatr Rev.* 2013;34(10):465-473.
- Veskitkul J, Vichyanond P, Pacharn P, Visitsunthorn N, Jirapongsananuruk O. Clinical characteristics of recurrent acute rhinosinusitis in children. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2015 Dec;33(4):276-80.
- Zhao Q, Yu L, Jin P, Ma W, Duan S, Luo H. A comprehensive investigation of the demographics, treatments, comorbidities, and disease burden of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis patients: a descriptive analysis. *Ann Transl Med.* 2022 Feb;10(3):150.
- Zhao SR, Griffin MR, Patterson BL, et al. Risk Factors for Outpatient Use of Antibiotics in Children with Acute Respiratory Illnesses. *South Med J.* 2017;110(3):172-180.

LG e altri articoli esclusi

- Peters AT, Spector S, Hsu J, et al. Diagnosis and management of rhinosinusitis: A practice parameter update. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;113(4):347-385.
- Abudinen-Vasquez S, Marin MN. Management of pediatric head and neck infections in the emergency department. *Pediatr Emerg Med Pract.* 2020;17(11):1-24.
- Alves Galvão M, Rocha Crispino Santos M, Alves da Cunha A. Antibiotics for preventing suppurative complications from undifferentiated acute respiratory infections in children under five years of age. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2016;(2).
- Clement WA, Sooby P, Doherty C, Qayyum N, Irwin G. Acute isolated sphenoid sinusitis in children: A case series and systematic review of the literature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2021;140
- Dawson-Hahn EE, Mickan S, Onakpoya I, et al. Short-course versus long-course oral antibiotic treatment for infections treated in outpatient settings: a review of systematic reviews. *Fam Pract.* 2017;34(5):511-519.
- DeCastro A, Mims L, Hueston WJ. Rhinosinusitis. *Prim Care.* 2014;41(1):47-61.
- Deepa R, Jyothi R, Pundarikaksha H P, Jagannath B. A study on the drug prescribing pattern in para-nasal sinusitis at a tertiary care hospital. *Natl J Physiol Pharm Pharmacol.* 2014; 4(3): 182-186
- Grimprel E, Hentgen V, Lorrot M, Haas H, Cohen R. Antibiotherapy of severe ENT infections in children: Propositions of the French Group of Pediatric Infectious Diseases (PID) of the French Society of Pediatrics. *Antibiothérapie des infections ORL sévères du nourrisson et de l'enfant: Propositions thérapeutiques du Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique (GPIP) de la Société française de pédiatrie.* 2013;20:e14-e19.
- Improving Antibiotic Prescribing for Pediatric Respiratory Infections by Family Physicians With Peer Comparison. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04588376>. Published online 2020.
- Magit A. Pediatric rhinosinusitis. *Otolaryngol Clin North Am.* 2014;47(5):733-746.
- Pavez D, Pérez R, Cofré J, Rodríguez J. Recommendations for diagnosis and antimicrobial treatment of acute bacterial rhinosinusitis in pediatrics. *Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento antimicrobiano de la rinosinusitis aguda bacteriana en pediatría.* 2019;36(1):78-82.
- Poachanukoon O, Tangsathapornpong A, Tanuchit S. A Comparison of Cefditoren Pivoxil 8-12 mg/kg/day and Cefditoren Pivoxil 16-20 mg/kg/day in Treatment of Children With Acute Presumed Bacterial Rhinosinusitis: A Prospective, Randomized, Investigator-Blinded, Parallel-Group Study. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2015 Jun;8(2):129-35.
- Veskitkul J, Vichyanond P, Pacharn P, Visitsunthorn N, Jirapongsananuruk O. Clinical characteristics of recurrent acute rhinosinusitis in children. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2015 Dec;33(4):276-80.

S3. OTITE MEDIA ACUTA – OTITE MEDIA ACUTA RICORRENTE

RACCOMANDAZIONI 32-53

OTITE MEDIA ACUTA RICORRENTE

Profilassi antibiotica

Quesito 3.9: Nel bambino con OMAR l'utilizzo della profilassi antibiotica è efficace per ridurre la ricorrenza degli episodi?

PICOs

P: Nel bambino con OMAR

I: una profilassi antibiotica a medio-lungo termine

C: rispetto al solo trattamento antibiotico dei singoli episodi

O: è maggiormente efficace nel ridurre la ricorrenza degli episodi

PAROLE CHIAVE

Popolazione

- A. 0-18 anni
- B. infant, child, adolescent

Fattori d'esposizione / Confronto

- A. Anti-Bacterial Agents
- B. Antibiotic Prophylaxis
- C. Prophylactic antibiotics
- D. Antimicrobial prophylaxis
- E. Amoxicillin
- F. amoxicillin potassium clavulanate
- G. Penicillin
- H. Benzylpenicillin
- I. Cephalosporins
- J. Macrolides
- K. Cefuroxime
- L. Erythromycin
- M. Azithromycin
- N. Clarithromycin
- O. Sulfamethoxazole drug combination
- P. Trimethoprim

Esiti

- A. otitis media

- B. acute otitis media
- C. recurrent acute otitis media
- D. middle ear effusion
- E. middle ear inflammation
- F. middle ear infection
- G. otitis media with effusion
- H. glue ear
- I. otorrhea
- J. earache
- K. ear pain
- L. adverse effects

Ricerca Linee Guida

Ricerca Linee Guida

Limite temporale: 2017-2022

UPTODATE <https://www.uptodate.com/home>

Society Guideline Links

SNLG <https://snlg.iss.it/>

National Guideline Centre (NGC) - National Institute of Health and Care Excellence (NICE)
<https://www.rcplondon.ac.uk/about-us/what-we-do/national-guideline-centre-ngc>

Australian Clinical Practice Guidelines (ACPG) <https://www.clinicalguidelines.gov.au/>

MJA (Medical Journal of Australia) Clinical Guidelines <https://www.mja.com.au/journal/guidelines>

Canadians Medical Association (CMA) <https://www.cma.ca/clinicalresources/practiceguidelines>

G-I-N Guidelines International Network <https://g-i-n.net/>

New Zealand Guidelines Group (NZGG) <https://www.health.govt.nz/about-ministry/ministry-health-websites/new-zealand-guidelines-group>

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) <https://www.sign.ac.uk/our-guidelines.html>

Guidelines Central <https://www.guidelinecentral.com/>

Società Italiana di Pediatria (SIP) <http://www-sip.it/>

Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale (SIPPS) <https://www.sipps.it/>

American Academy of Pediatrics (AAP) <https://www.aap.org/en-us/Pages/Default.aspx>

European Paediatric Association /Union of National European Paediatric Societies and Associations
EPA-UNEPSA <http://www.epa-unepsa.org/>

PubMed <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

#1

("Otitis Media"[MeSH Terms] OR "acute otitis media"[All Fields] OR ("recurrent acute otitis media"[All Fields] AND ((Practice Guideline[ptyp] OR Guideline[ptyp])) AND "2017/06/30"[PDat] : "2022/06/30"[PDat] AND (allchild[Filter]))

EMBASE

('acute otitis media'/exp OR 'acute otitis media' OR 'recurrent acute otitis media'/exp) AND 'practice guideline'/de AND ([adolescent]/lim OR [child]/lim OR [infant]/lim OR [newborn]/lim OR [preschool]/lim OR [school]/lim) AND [2017-2022]/py

RICERCA REVISIONI SISTEMATICHE

Limite temporale: 2012-2022

PubMed <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

#1

("recurrent acute otitis media"[All Fields] OR "RAOM"[All Fields] OR ("acute otitis media"[All Fields] AND "recurren*"[All Fields])) AND ((y_10[Filter]) AND (meta-analysis[Filter] OR systematic review[Filter]) AND (all child[Filter]))

EMBASE <https://www.embase.com>

1

((('acute otitis media'/exp OR 'acute otitis media') AND 'recurren*' OR 'recurrent acute otitis media'/exp OR 'raum') AND ([adolescent]/lim OR [child]/lim OR [infant]/lim OR [newborn]/lim OR [preschool]/lim OR [school]/lim) AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [2012-2022]/py

2

'acute otitis media'/exp AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [2012-2022]/py AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim)

RICERCA STUDI

Limite temporale: nessuno

PubMed <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

1

((("recurrent acute otitis media"[All Fields] OR "RAOM"[All Fields]) AND ("Antibiotic Prophylaxis"[MeSH Terms] OR "Anti-Bacterial Agents"[MeSH Terms])) OR "prophylactic antibiotics"[All Fields] OR "antimicrobial prophylaxis"[All Fields]) AND ((controlledclinicaltrial[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter]) AND (allchild[Filter]))

2

((("recurrent acute otitis media"[All Fields] OR ("acute otitis media"[All Fields] AND "recurren*"[All Fields]))) AND (Therapy/Narrow[filter]) Filters: Controlled Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Child: birth-18 years

EMBASE <https://www.embase.com>

1

((('acute otitis media'/exp OR 'acute otitis media') AND 'recurren*' OR 'recurrent acute otitis media'/exp OR 'raum') AND ('antibiotic agent'/exp OR 'antibiotic therapy'/exp OR 'antibiotic prophylaxis'/exp) AND ('controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomized controlled trial'/de) AND ([adolescent]/lim OR [child]/lim OR [infant]/lim OR [newborn]/lim OR [preschool]/lim OR [school]/lim)

Figura S3.1. Algoritmo ricerca Linee Guida

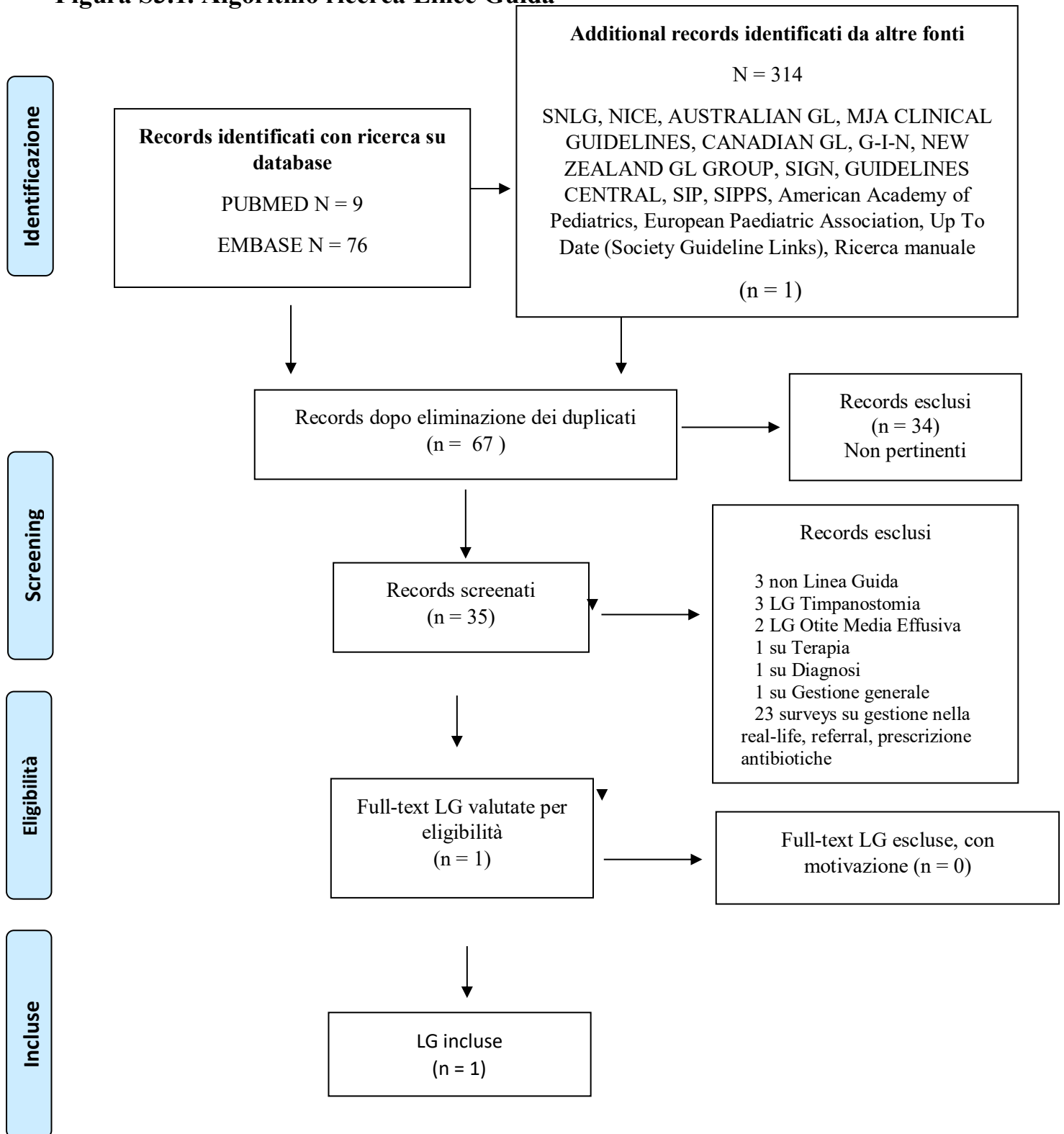


Figura S3.2. Algoritmo ricerca RS

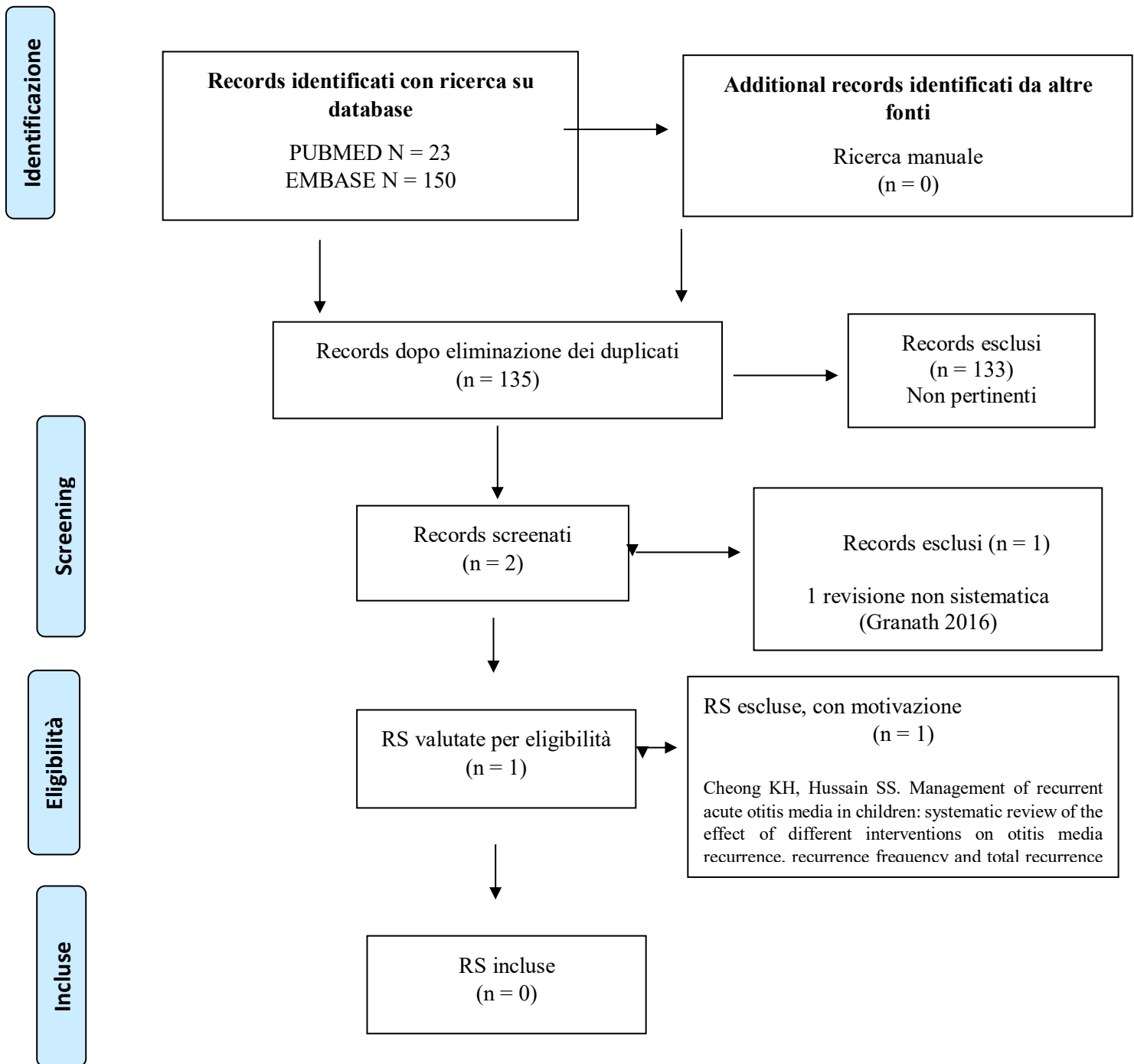
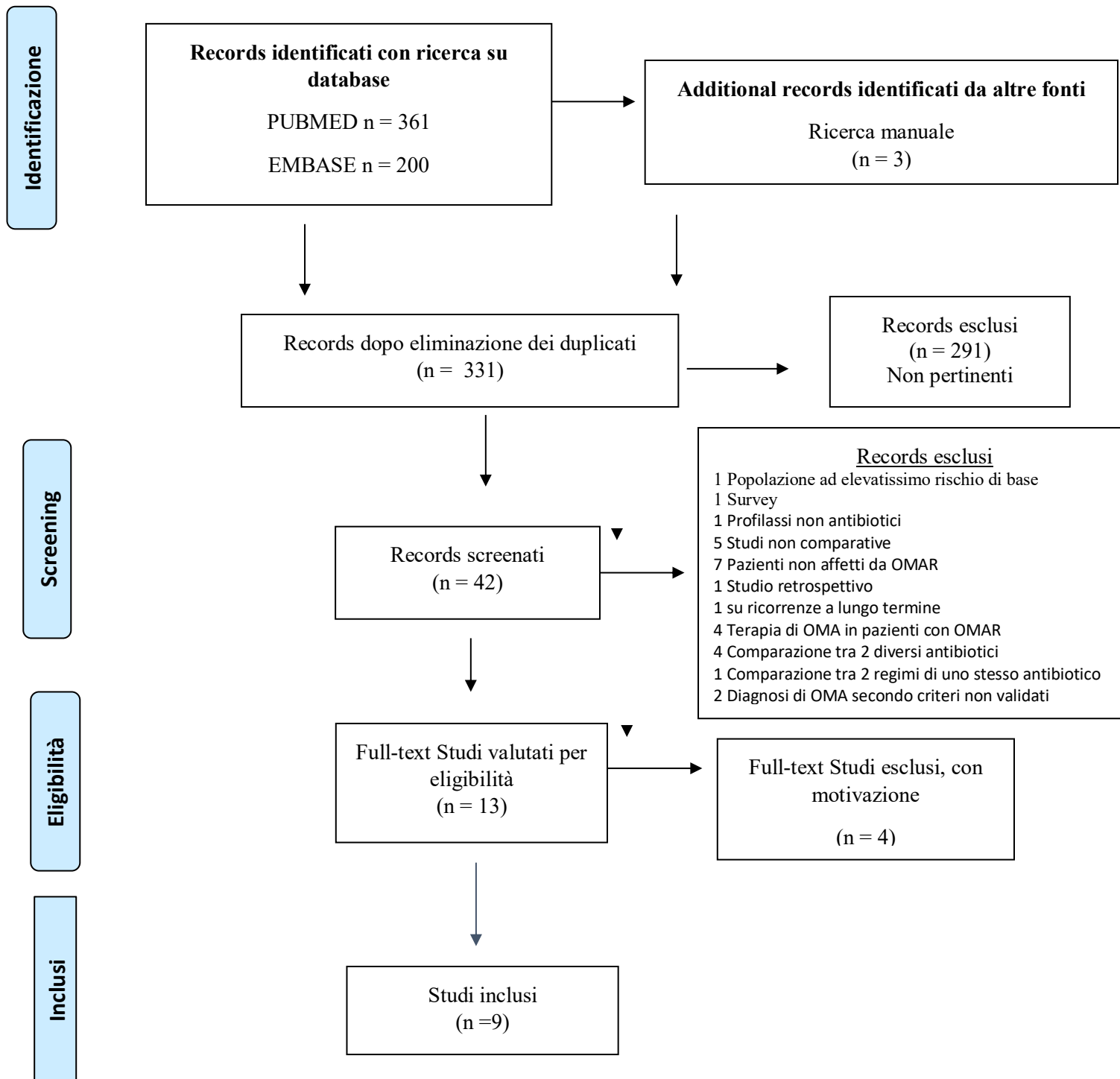


Figura S3.3. Algoritmo ricerca STUDI



3. OTITE MEDIA ACUTA – OTITE MEDIA ACUTA RICORRENTE

VALUTAZIONE METODOLOGICA DELLE EVIDENZE

Tabella S3.1. Valutazione Linee Guida e Documenti di indirizzo clinico

LINEE GUIDA		Valutazione metodologica AGREE II	Valutatori n = 2	
NICE 2018	Punteggio			Punteggio
DOMINIO 1. CAMPO DI APPLICAZIONE E SCOPO	92%		DOMINIO 3. RIGORE DI SVILUPPO	79%
1. Gli obiettivi generali della linee guida sono specificamente descritti.	13		7. Sono stati usati metodi sistematici per la ricerca delle evidenze.	13
2. I quesiti di salute trattati dalla linea guida sono specificamente descritti.	12		8. I criteri per la selezione delle evidenze sono chiaramente descritti.	14
3. Viene specificamente descritta la popolazione (pazienti, ecc.) a cui si intende applicare la linea guida.	14		9. I punti di forza e i limiti del corpus delle evidenze sono chiaramente descritti.	13
			10. I metodi per la formulazione delle raccomandazioni sono chiaramente descritti.	13
DOMAIN 2. COINVOLGIMENTO DEGLI UTILIZZATORI	92%		11. Nel formulare le raccomandazioni sono stati considerati i benefici per la salute, gli effetti collaterali e i rischi.	12
4. Il gruppo di estensori della linee guida comprende soggetti appartenenti a tutti i gruppi professionali pertinenti	14		12. Esiste un legame esplicito tra le raccomandazioni e le prove a sostegno	14
5. Sono state ricercate le opinioni e le preferenze della popolazione target (pazienti, ecc.).	12		13. La linea guida è stata sottoposta a revisione esterna da esperti prima della sua pubblicazione.	2
6. Gli utenti target della linea guida sono chiaramente definiti.	13		14. Viene fornita una procedura per l'aggiornamento delle linee guida.	11
DOMINIO 4. CHIAREZZA DELLA PRESENTAZIONE	64%		DOMINIO 5. APPLICABILITÀ	85%
15. Le raccomandazioni sono specifiche e non ambigue.	8		18. La linea guida descrive fattori facilitatori e ostacoli alla sua applicazione	12
16. Le diverse opzioni per la gestione della condizione o del problema di salute sono presentate in modo chiaro.	8		19. La linea guida fornisce consigli e / o strumenti su come mettere in pratica le raccomandazioni.	13
17. Le raccomandazioni chiave sono facilmente identificabili.	13		20. Sono state prese in considerazione le potenziali implicazioni in termini di risorse per l'applicazione delle raccomandazioni.	13

DOMINIO 6. INDIPENDENZA EDITORIALE	88%
22. Le opinioni dell'organismo di finanziamento non hanno influenzato il contenuto della linea guida	12
23. Conflitti d'interesse dei membri del gruppo di sviluppo della linee guida sono stati registrati e affrontati.	13

21. La linea guida presenta criteri di monitoraggio e / o auditing.	11
---------------------------------------------------------------------	----

PUNTEGGIO TOTALE	83%
Raccomanderesti l'uso di questa LG?	SI Buona qualità metodologica

LINEE GUIDA		Valutazione metodologica AGREE II	Valutatori n = 2	
SIP 2019	Punteggio			Punteggio
DOMINIO 1. CAMPO DI APPLICAZIONE E SCOPO	86%		DOMINIO 3. RIGORE DI SVILUPPO	61%
1. Gli obiettivi generali della linee guida sono specificamente descritti.	12		7. Sono stati usati metodi sistematici per la ricerca delle evidenze.	7
2. I quesiti di salute trattati dalla linea guida sono specificamente descritti.	12		8. I criteri per la selezione delle evidenze sono chiaramente descritti.	8
3. Viene specificamente descritta la popolazione (pazienti, ecc.) a cui si intende applicare la linea guida.	13		9. I punti di forza e i limiti del corpus delle evidenze sono chiaramente descritti.	6
			10. I metodi per la formulazione delle raccomandazioni sono chiaramente descritti.	13
DOMAIN 2. COINVOLGIMENTO DEGLI UTILIZZATORI	78%		11. Nel formulare le raccomandazioni sono stati considerati i benefici per la salute, gli effetti collaterali e i rischi.	10
4. Il gruppo di estensori della linee guida comprende soggetti appartenenti a tutti i gruppi professionali pertinenti	13		12. Esiste un legame esplicito tra le raccomandazioni e le prove a sostegno	5
5. Sono state ricercate le opinioni e le preferenze della popolazione target (pazienti, ecc.).	12		13. La linea guida è stata sottoposta a revisione esterna da esperti prima della sua pubblicazione.	13
6. Gli utenti target della linea guida sono chiaramente definiti.	9		14. Viene fornita una procedura per l'aggiornamento delle linee guida.	13
DOMINIO 4. CHIAREZZA DELLA PRESENTAZIONE	81%		DOMINIO 5. APPLICABILITÀ	54%
15. Le raccomandazioni sono specifiche e non ambigue.	12		18. La linea guida descrive fattori facilitatori e ostacoli alla sua applicazione	7
16. Le diverse opzioni per la gestione della condizione o del problema di salute sono presentate in modo chiaro.	10		19. La linea guida fornisce consigli e / o strumenti su come mettere in pratica le raccomandazioni.	11
17. Le raccomandazioni chiave sono facilmente identificabili.	13		20. Sono state prese in considerazione le potenziali implicazioni in termini di risorse per l'applicazione delle raccomandazioni.	7
			21. La linea guida presenta criteri di monitoraggio e / o auditing.	9
DOMINIO 6. INDIPENDENZA EDITORIALE	92%			

22. Le opinioni dell'organismo di finanziamento non hanno influenzato il contenuto della linea guida	13
23. Conflitti d'interesse dei membri del gruppo di sviluppo della linee guida sono stati registrati e affrontati.	13

PUNTEGGIO TOTALE	58%
Raccomanderesti l'uso di questa LG?	SÌ con modifiche Qualità moderata

Tabella S3.2. Elenco LG escluse con motivazione

LG escluse con motivazione	
Leach AJ, Morris PS, Coates HL, et al. Otitis media guidelines for Australian Aboriginal and Torres Strait Islander children: summary of recommendations. Med J Aust. 2021 Mar;214(5):228-233. doi:10.5694/mja2.50953. Epub 2021 Feb 28.	LG su popolazione remota a rischio molto elevato

Tabella S3.3. Valutazione delle Revisioni Sistematiche

AMSTAR 2	Cheong et al. 2012
1. Le domande di ricerca e i criteri di inclusione per la revisione includevano i componenti di PICO? (Si No)	NO
2. Il report della RS conteneva una dichiarazione esplicita che i metodi della revisione erano stati stabiliti prima di condurre la revisione e il report giustificava eventuali deviazioni significative dal protocollo? (Sì / Parziale sì / No)	NO
3. Gli autori della revisione hanno giustificato la loro selezione dei disegni degli studi da includere nella revisione? (Si No)	SÌ
4. Gli autori della revisione hanno utilizzato una strategia di ricerca bibliografica completa? (Sì / Parziale sì / No)	NO
5. Gli autori della revisione hanno eseguito la selezione degli studi in doppio? (Si No)	NO
6. Gli autori della revisione hanno eseguito l'estrazione dei dati in doppio? (Si No)	NO
7. Gli autori della revisione hanno fornito l'elenco degli studi esclusi e hanno giustificato le esclusioni? (Sì / Parziale sì / No)	SI
8. Gli autori hanno descritto gli studi inclusi in modo sufficientemente dettagliato? (Sì / Parziale sì / No)	NO
9. Gli autori hanno utilizzato una tecnica soddisfacente per valutare il rischio di bias (RoB) nei singoli studi inclusi nella RS? (Sì / Parziale sì / No / Include solo NRSI-RCT)	NO
10. Gli autori hanno riportato le fonti di finanziamento degli studi inclusi nella revisione? (Si No)	NO
11. Se è stata eseguita una meta-analisi, gli autori hanno usato metodi appropriati per l'accorpamento statistica dei risultati? (Sì / No / Nessuna meta-analisi condotta)	Nessuna meta-analisi condotta

12. Se è stata eseguita la meta-analisi, gli autori hanno valutato il potenziale impatto del RoB nei singoli studi sui risultati della meta-analisi o di altre sintesi delle evidenze? (Sì / No / Nessuna meta-analisi condotta)	Nessuna meta-analisi condotta
13. Gli autori hanno tenuto conto del RoB negli singoli studi nell'interpretare/discutere i risultati della revisione? (Sì No)	NO
14. Gli autori hanno fornito una spiegazione soddisfacente ed hanno discusso su qualsiasi eterogeneità osservata nei risultati della revisione? (Sì No)	NO
15. Se hanno eseguito una sintesi quantitativa, gli autori hanno condotto un'adeguata ricerca dei bias della pubblicazione (bias di piccoli studi) e hanno discusso del suo probabile impatto sui risultati della revisione? (Sì / No / Nessuna meta-analisi condotta)	Nessuna meta-analisi condotta
16. Gli autori hanno riportato le potenziali fonti di conflitto di interessi, compresi eventuali finanziamenti ricevuti per la conduzione della revisione? (Sì No)	SÌ
VALUTAZIONE COMPLESSIVA	QUALITÀ CRITICAMENTE BASSA*
DOMINI CRITICI AMSTAR 2 Protocollo registrato prima dell'inizio della revisione (punto 2) Adeguatezza della ricerca bibliografica (punto 4) Giustificazione dell'esclusione di studi individuali (punto 7) Rischio di bias derivanti da singoli studi inclusi nella revisione (punto 9) Appropriatezza dei metodi metanalitici (punto 11) Considerazione del rischio di bias nell'interpretazione dei risultati della revisione (punto 13) Valutazione della presenza e del probabile impatto dei bias di pubblicazione (punto 15)	* <u>presenza di 3 items critici (2, 4, 15) e 7 items non-critici falliti (n. 1, 5, 6, 8, 9, 10, 14)</u>

Tabella S3.4. RS escluse con motivazione

ESCLUSE	Motivo dell'esclusione
Quesiti OMA	
Djabali et al 2022	Solo Abstract per meeting. Non disponibile full text
Dawit et al. 2021	Non pertinente. Il confronto è con l'amoxicillina-clavulanato e non con la semplice amoxicillina, come richiede invece il quesito 3. La selezione dei pazienti: include tutte le OM, non solo le OMA, quindi anche le effusive e le ricorrenti.
Holm et al. 2020	Non pertinente in quanto la comparazione è fra antibiotico (ATB) o placebo, non tra ATB subito e "vigile attesa". In ogni caso, include solo un lavoro successivo alle LG NICE 2018 (ovvero alla RS di Venekamp et al. Cochrane 2015): Rouhola et al. 2017, studio non pertinente in quanto studia l'efficacia dell'ATB solo sulla persistenza dell'OME (a 3 mesi).
Spurling et al 2017	Update della RS Cochrane 2013 dello stesso gruppo di autori. Non risulta rilevante in quanto include un solo nuovo RCT (De la Poza Abad JAMA 2016;176(1):21-9) condotto su adulti, per cui non contribuisce all'aggiornamento delle raccomandazioni.
Quesito 9 - OMAR	
Cheong et al 2012	Bassa qualità metodologica

Tabella S3.5. Valutazione Studi di intervento non randomizzati

ROBINS-I tool (Stage II)	Liston et al. 1994
---------------------------------	--------------------

Specify a target randomized trial specific to the study

Design	Individually controlled Matched
Participants	26 pazienti con OMAR arruolati consecutivamente a ricevere profilassi con cotrimossazolo + 26 bambini con OMAR arruolati con randomizzazione che non ricevevano profilassi
Experimental intervention	Profilassi con cotrimossazolo per 13 settimane
Comparator	Placebo

Is your aim for this study...?

<input checked="" type="checkbox"/>	to assess the effect of <i>assignment to</i> intervention
<input type="checkbox"/>	to assess the effect of <i>starting and adhering to</i> intervention

Specify the outcome

Specify which outcome is being assessed for risk of bias (typically from among those earmarked for the Summary of Findings table). Specify whether this is a proposed benefit or harm of intervention.

Episodi di OMA (benefit)

Specify the numerical result being assessed

In case of multiple alternative analyses being presented, specify the numeric result (e.g. RR = 1.52 (95% CI 0.83 to 2.77) and/or a reference (e.g. to a table, figure or paragraph) that uniquely defines the result being assessed.

Table 1

(ii) Additional confounding domains relevant to the setting of this particular study, or which the study authors identified as important				
Confounding domain	Measured variable(s)	Is there evidence that controlling for this variable was unnecessary?*	Is the confounding domain measured validly and reliably by this variable (or these variables)?	OPTIONAL: Is failure to adjust for this variable (alone) expected to favour the experimental intervention or the comparator?
N di episodi di OMA nei precedenti 3 mesi			Yes / No / No information	Favour experimental / Favour comparator / No information
Inserimento in comunità			Yes / No / No information	Favour experimental / Favour comparator / No information
Atopia			Yes / No / No information	Favour experimental / Favour comparator / No information
Età			Yes / No / No information	Favour experimental / Favour comparator / No information
Sesso			Yes / No / No information	Favour experimental / Favour comparator / No information

(ii) Additional co-interventions relevant to the setting of this particular study, or which the study authors identified as important		
Co-intervention	Is there evidence that controlling for this co-intervention was unnecessary (e.g. because it was not administered)?	Is presence of this co-intervention likely to favour outcomes in the experimental intervention or the comparator
Nessuno		Favour experimental / Favour comparator / No information

Risk of bias assessment		
Responses <u>underlined in green</u> are potential markers for low risk of bias, and responses in red are potential markers for a risk of bias. Where questions relate only to sign posts to other questions, no formatting is used.		
Signalling questions	Description	Response options
Bias due to confounding		
1.1 Is there potential for confounding of the effect of intervention in this study? If N/PN to 1.1: the study can be considered to be at low risk of bias due to confounding and no further signalling questions need be considered If Y/PY to 1.1: determine whether there is a need to assess time-varying confounding:		Y / PY / <u>PN</u> / N
1.2. Was the analysis based on splitting participants' follow up time according to intervention received? If N/PN , answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6) If Y/PY , go to question 1.3.		NA / Y / PY / PN / N / NI
1.3. Were intervention discontinuations or switches likely to be related to factors that are prognostic for the outcome? If N/PN , answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6) If Y/PY , answer questions relating to both baseline and time-varying confounding (1.7 and 1.8)		NA / Y / PY / PN / N / NI
Questions relating to baseline confounding only		
1.4. Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains?		NA / <u>Y</u> / PY / PN / N / NI
1.5. If Y/PY to 1.4: Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?		NA / <u>Y</u> / PY / PN / N / NI
1.6. Did the authors control for any post-intervention variables that could have been affected by the intervention?		NA / Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
Questions relating to baseline and time-varying confounding		
1.7. Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains and for time-varying confounding?		NA / <u>Y</u> / PY / PN / N / NI
1.8. If Y/PY to 1.7: Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?		NA / <u>Y</u> / PY / PN / N / NI
Risk of bias judgement		Low / <u>Moderate</u> / Serious / Critical / NI

Optional: What is the predicted direction of bias due to confounding?		Favours experimental / Favours comparator / Unpredictable
-----------------------------------------------------------------------	--	-----------------------------------------------------------

Bias in selection of participants into the study		
2.1. Was selection of participants into the study (or into the analysis) based on participant characteristics observed after the start of intervention? If N/PN to 2.1: go to 2.4		Y / PY / PN / N / NI
2.2. If Y/PY to 2.1: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be associated with intervention?		NA / Y / PY / PN / N / NI
2.3. If Y/PY to 2.2: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be influenced by the outcome or a cause of the outcome?		NA / Y / PY / PN / N / NI
2.4. Do start of follow-up and start of intervention coincide for most participants?		Y / PY / PN / N / NI
2.5. If Y/PY to 2.2 and 2.3, or N/PN to 2.4: Were adjustment techniques used that are likely to correct for the presence of selection biases?		NA / Y / PY / PN / N / NI
Risk of bias judgement		Low / Moderate / Serious / Critical / NI
Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of participants into the study?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Bias in classification of interventions		
3.1 Were intervention groups clearly defined?		Y / PY / PN / N / NI
3.2 Was the information used to define intervention groups recorded at the start of the intervention?		Y / PY / PN / N / NI
3.3 Could classification of intervention status have been affected by knowledge of the outcome or risk of the outcome?		Y / PY / PN / N / NI
Risk of bias judgement		Low / Moderate / Serious / Critical / NI
Optional: What is the predicted direction of bias due to classification of interventions?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Bias due to deviations from intended interventions		
If your aim for this study is to assess the effect of assignment to intervention, answer questions 4.1 and 4.2		
4.1. Were there deviations from the intended intervention beyond what would be expected in usual practice?		Y / PY / PN / N / NI
4.2. If Y/PY to 4.1: Were these deviations from intended intervention unbalanced between groups and likely to have affected the outcome?		NA / Y / PY / PN / N / NI
If your aim for this study is to assess the effect of starting and adhering to intervention, answer questions 4.3 to 4.6		

4.3. Were important co-interventions balanced across intervention groups?		Y / PY / PN / N / NI
4.4. Was the intervention implemented successfully for most participants?		Y / PY / PN / N / NI
4.5. Did study participants adhere to the assigned intervention regimen?		Y / PY / PN / N / NI
4.6. If N/PN to 4.3, 4.4 or 4.5: Was an appropriate analysis used to estimate the effect of starting and adhering to the intervention?		NA / Y / PY / PN / N / NI
Risk of bias judgement		Low / Moderate / Serious / Critical / NI
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from the intended interventions?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Bias due to missing data		
5.1 Were outcome data available for all, or nearly all, participants?		Y / PY / PN / N / NI
5.2 Were participants excluded due to missing data on intervention status?		Y / PY / PN / N / NI
5.3 Were participants excluded due to missing data on other variables needed for the analysis?		Y / PY / PN / N / NI
5.4 If PN/N to 5.1, or Y/PY to 5.2 or 5.3: Are the proportion of participants and reasons for missing data similar across interventions?		NA / Y / PY / PN / N / NI
5.5 If PN/N to 5.1, or Y/PY to 5.2 or 5.3: Is there evidence that results were robust to the presence of missing data?		NA / Y / PY / PN / N / NI
Risk of bias judgement		Low / Moderate / Serious / Critical / NI
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing data?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Bias in measurement of outcomes		
6.1 Could the outcome measure have been influenced by knowledge of the intervention received?	La mancanza di cecità poteva influire poco sulla diagnosi di OMA da parte del ricercatore, ma poteva influire sui genitori per il sospetto di OMA in caso di sintomi lievi	Y / PY / PN / N / NI
6.2 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?		Y / PY / PN / N / NI
6.3 Were the methods of outcome assessment comparable across intervention groups?		Y / PY / PN / N / NI
6.4 Were any systematic errors in measurement of the outcome related to intervention received?		Y / PY / PN / N / NI
Risk of bias judgement		Low / Moderate / Serious / Critical / NI

Optional: What is the predicted direction of bias due to measurement of outcomes?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable
-----------------------------------------------------------------------------------	--	-------------------------------------------------------------------------------------------

Bias in selection of the reported result		
Is the reported effect estimate likely to be selected, on the basis of the results, from...		
7.1. ... multiple outcome <i>measurements</i> within the outcome domain?		Y / PY / PN / N / NI
7.2 ... multiple <i>analyses</i> of the intervention-outcome relationship?		Y / PY / PN / N / NI
7.3 ... different <i>subgroups</i> ?		Y / PY / PN / N / NI
Risk of bias judgement		Low / Moderate / Serious / Critical / NI
Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of the reported result?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Overall bias		
Risk of bias judgement		Low / Moderate / Serious / Critical / NI
Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Studi clinici randomizzati (RCT)

Figura S3.4. Risk of bias summary: review authors' judgements about each risk of bias item for each included study.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Gaskins 1992	?	-	-	+	+	+	-
Gonzalez 1986	+	+	+	+	?	+	-
Hoberman 2016	+	+	+	+	?	?	+
Koivunen 2004	+	+	+	+	?	+	+
Persico 1985	?	-	?	+	+	?	+
Prellner 1994	?	-	+	?	+	+	+
Schuller 1983	-	-	-	?	+	+	+
Schwartz 1982	?	-	+	?	?	+	?
Shahbaznejad 2021	+	?	?	-	+	+	+
Sih 1993	?	-	?	?	+	+	+

Figura S3.5. Risk of bias graph: review authors' judgements about each risk of bias item presented as percentages across all included studies.

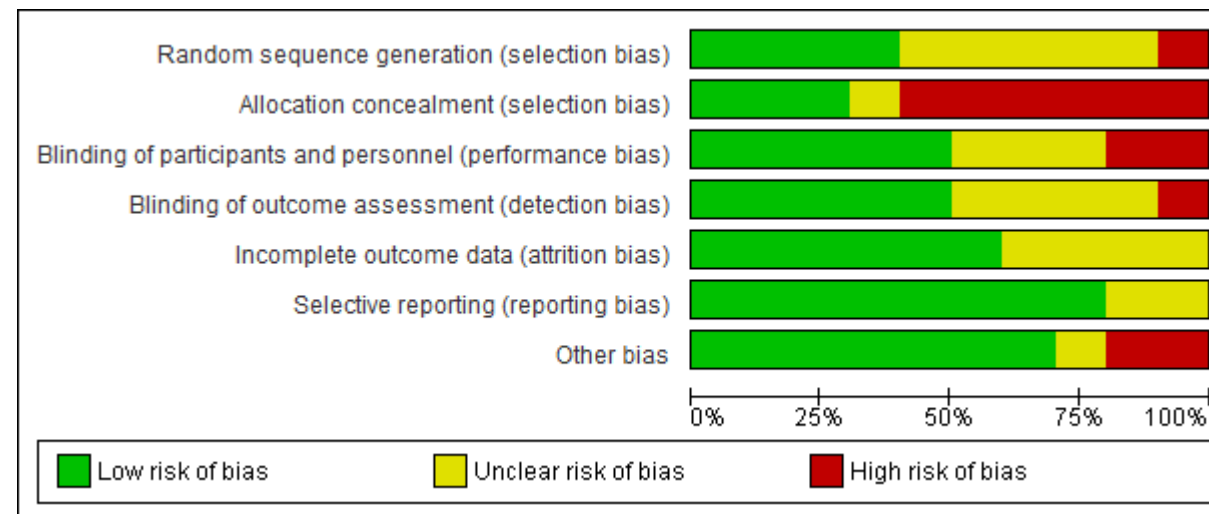


Tabella S3. 6. Studi esclusi con motivazione

Quesiti OMA	
Ghosh et al. 2017	Le comparazioni non corrispondono ai PICOs
Hay et al. 2021	Non pertinente. Le comparazioni non corrispondono ai PICOs
Hoberman et al 2017	Non pertinente. Confronta 2 dosaggi di ac. clavulanico
Hullegie et al. 2021	Non pertinente. Solo protocollo
Kono et al. 2017	Confronto con una terapia di associazione, non tra 2 antibiotici
Oliveira et al. 2021	Studio osservazionale. Solo abstract da Supplemento
Ruohola et al. 2018	Non pertinente. Studia l'efficacia dell'ATB sulla persistenza dell'OME (a 3 mesi)
Tähtinen et al. 2017	Non pertinente. Il confronto è con la no-Therapy, non con il Watchful Waiting
Uitti et al. 2016	Bassa qualità. Studio non controllato
Quesito 9 - OMAR	
Appelman et al. 1991	Pazienti non affetti da OMAR
Arguedas et al. 2003	Studio non comparativo
Arrieta et al.2003	Terapia di OMA in pazienti con OMAR (non pertinente al quesito sulla profilassi)
Bezáková et al. 2009	Studio prospettico sui longtime effects di una terapia ATB per OMA
Block et al. 2001	Studio non comparativo
Cardenas et al. 2018	Studio su profilassi non antibiotica
Casselbrant et al. 1992	Bassa qualità metodologica. Le diagnosi di ricorrenza potevano essere acquisite anche per il solo riscontro di VET alle visite di follow up. Perdita al follow up > 20%
Damoiseaux et al. 2006	Studio non comparativo
De Diego et al.	Confronto tra 2 antibiotici
Ellul et al. 2018	Studio non comparativo
Fauskin et al. 1991	Studio non comparativo

Fliss et al. 1989	Confronto tra 2 antibiotici
Foglè-Hansson et al. 2001	Pazienti non affetti da OMAR
Gray et al. 1981	Report congressuale. Full text non disponibile
Hampton et al. 2021	Survey, non trial
Jacobson et al. 1993	Pazienti non affetti da OMAR
Leach et al. 2008	Non pertinente. Da escludere per assenza di diagnosi di OMAR
Mandel et al. 1996	Bassa qualità. Includono nell'analisi finale anche pazienti con VET persistente, considerandoli nuovo episodio di OMA
Marchisio et al. 1996	Comparazione tra 2 regimi di uno stesso antibiotico
Maynard et al. 1972.	Non pertinente. Popolazione eschimese con nota elevatissima incidenza
Noel et al. 2008	Terapia di OMA in pazienti con OMAR (non pertinente al quesito sulla profilassi)
Odio et al. 1995	Pazienti non affetti da OMAR
Perrin et al. 1974	Bassa qualità. Studio cross-over. Criteri diagnostici per OMAR e OMA non corretti Perdita al follow up > 20%
Principi et al. 1989	Non pertinente. Confronto tra 2 antibiotici nella profilassi dell'OMAR
Roark et al. 1997	Bassa qualità metodologica. La persistenza del VET è considerata come nuovo episodio di OMA
Roos et al. 2000	Comparazione tra 2 regimi di uno stesso antibiotico
Saez-Llorens et al. 2005	Terapia di OMA in pazienti con OMAR (non pertinente al quesito sulla profilassi)
Salah et al. 2013	Studio retrospettivo
Sher et al. 2005	Terapia di OMA in pazienti con OMAR (non pertinente al quesito sulla profilassi)
Te Molder et al. 2016	Studio su pazienti non affetti da OMAR
Teele et al. 2000	Pazienti non affetti da OMAR
Varsano et al. 1985	Studio cross-over. Dati contrastanti, bassa numerosità

3. OTITE MEDIA ACUTA – OTITE MEDIA ACUTA RICORRENTE

RISULTATI RACCOMANDAZIONI LG, RS E STUDI

Tabella S3.7. Esiti e priorità LG NICE 2018

NICE guideline [NG91] 2018 – Evidence Review. Appendice B

<p>a) Risultati clinici quali:</p> <ul style="list-style-type: none">- mortalità- tassi di guarigione delle infezioni (numero o proporzione di persone con risoluzione dei sintomi in un dato momento, incidenza dell'escalation del trattamento)- tempo di guarigione clinica (tempo medio o mediano di risoluzione della malattia)- riduzione dei sintomi (durata o gravità)- tasso di complicanze con o senza trattamento- sicurezza, tollerabilità ed effetti avversi	<p>Il comitato ha convenuto che i seguenti risultati sono critici:</p> <ul style="list-style-type: none">– riduzione dei sintomi (durata o gravità), ad esempio differenza di tempo per un miglioramento sostanziale– tempo di guarigione clinica (tempo medio o mediano di risoluzione della malattia)– tasso di complicanze (compresa la mortalità) con o senza trattamento, inclusa l'escalation del trattamento– utilizzo dell'assistenza sanitaria e sociale (compresa la durata del soggiorno, i soggiorni presso l'ITU, i contatti programmati e non).– soglie o indicazioni per il trattamento antimicrobico (quali persone hanno maggiori o minori probabilità di trarre beneficio dagli antimicrobici)
<p>b) Soglie o indicazioni per il trattamento antimicrobico (quali persone traggono maggiori o meno probabilità di trarre beneficio dagli antimicrobici)</p> <p>c) Cambiamenti nei modelli, tendenze e livelli di resistenza agli antimicrobici a seguito del trattamento</p> <p>d) Risultati riferiti dal paziente, come aderenza ai farmaci, esperienza del paziente e soddisfazione del paziente</p> <p>e) Capacità di svolgere attività della vita quotidiana</p> <p>f) Esperienza dell'utente del servizio</p> <p>g) Qualità della vita correlata alla salute e all'assistenza sociale, inclusi danni o disabilità a lungo termine</p> <p>h) Utilizzo dell'assistenza sanitaria e sociale (compresa la durata del soggiorno, il soggiorno presso l'ITU, i contatti programmati e non programmati)</p>	<p>Il comitato ha convenuto che i seguenti risultati sono importanti:</p> <ul style="list-style-type: none">– esiti riportati dal paziente, come l'aderenza ai farmaci, l'esperienza del paziente– cambiamenti nei modelli, tendenze e livelli di resistenza agli antimicrobici a seguito del trattamento

Tabella S3.8. Forza della Raccomandazione nelle LG NICE

<p>Developing NICE guidelines: the manual Process and methods Published: 31 October 2014 www.nice.org.uk/process/pmg20</p> <p>9.2 Wording the recommendations</p>
<p>Reflect the strength of the recommendation</p> <p>La "forza" di una raccomandazione (vedere la sezione sull'interpretazione delle prove per formulare raccomandazioni) dovrebbe riflettersi nella formulazione coerente delle raccomandazioni all'interno e attraverso le linee guida.</p> <p>Nelle raccomandazioni su attività o interventi che dovrebbero (o non dovrebbero) essere offerti, utilizzare un linguaggio direttivo come "offrire" (o "non offrire"), "consigliare" o "chiedere". In linea con i principi del processo decisionale condiviso, le persone possono scegliere se accettare o meno ciò che viene loro offerto o consigliato.</p> <p>Se c'è un equilibrio più stretto tra benefici e danni (attività o interventi che potrebbero essere utilizzati), usa 'considera'.</p> <p>Se c'è un obbligo legale di applicare una raccomandazione, o le conseguenze del non seguire una raccomandazione sono estremamente gravi, la raccomandazione dovrebbe usare "deve" o "non deve" ed essere formulata con la voce passiva</p>

Tabella S3.9. Scelta dell'antibiotico Raccomandazioni LG NICE 2018

NICE guideline [NG91] 2018 – Tabella 1 Trattamento per bambini e giovani sotto i 18 anni

Trattamento	Scelta, dosaggio e durata della terapia
Antibiotico orale di prima scelta: Amoxicillina	Amoxicillina Da 1 mese a 11 mesi, 125 mg tre volte al giorno per 5-7 giorni Da 1 anno a 4 anni, 250 mg tre volte al giorno per 5-7 giorni Da 5 anni a 17 anni, 500 mg tre volte al giorno per 5-7 giorni
Prima scelta alternativa per la allergia o intolleranza alla penicillina (non in gravidanza)	Claritromicina: Da 1 mese a 11 anni: sotto gli 8 kg, 7,5 mg/kg due volte al giorno per 5-7 giorni Da 8 kg a 11 kg, 62,5 mg due volte al giorno per 5-7 giorni Da 12 kg a 19 kg, 125 mg due volte al giorno per 5-7 giorni Da 20 kg a 29 kg, 187,5 mg due volte al giorno per 5-7 giorni

	<p>Da 30 kg a 40 kg, 250 mg due volte al giorno per 5-7 giorni</p> <p>Da 12 a 17 anni, da 250 mg a 500 mg due volte al giorno per 5-7 giorni</p>
Prima scelta alternativa per la allergia alla penicillina in gravidanza	<p>Eritromicina:</p> <p>Da 8 anni a 17 anni, Da 250 mg a 500 mg quattro volte al giorno o da 500 mg a 1.000 mg due volte al giorno per 5-7 giorni</p> <p>L'eritromicina è preferita se è necessario un macrolide in gravidanza, ad esempio se esiste una vera allergia alla penicillina e i benefici del trattamento antibiotico superano i danni. Vedere il <i>Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) Public Assessment Report on the safety of macrolide antibiotics in pregnancy.</i></p>
Antibiotico orale di seconda scelta: Amoxicillina-clavulanico (peggioramento dei sintomi dopo almeno 2 o 3 giorni di terapia di prima scelta)	<p>Amoxicillina-clavulanico:</p> <p>Da 1 mese a 11 mesi, 0,25 ml/kg di sospensione 125/31 tre volte al giorno per 5-7 giorni Da 1 anno a 5 anni, 5 ml di sospensione 125/31 tre volte al giorno o 0,25 ml/kg di sospensione 125/31 tre volte al giorno per 5-7 giorni Da 6 anni a 11 anni, 5 ml di sospensione 250/62 tre volte al giorno o 0,15 ml/kg di sospensione 250/62 tre volte al giorno per 5-7 giorni Da 12 a 17 anni, 250/125 mg o 500/125 mg tre volte al giorno per 5-7 giorni</p>
Seconda scelta alternativa per la allergia o intolleranza alla penicillina	Consultare il microbiologo locale

Quesito 3.1: L'età del bambino condiziona il tipo di strategia terapeutica da adottare in caso di OMA?	<p>P Nel bambino con età inferiore a 24 mesi e diagnosi di OMA</p> <p>I la vigile attesa</p> <p>C rispetto alla terapia immediata</p> <p>O1 ritarda la risoluzione della sintomatologia?</p> <p>O2 modifica il rischio di complicanze suppurative?</p> <p>O3 aumenta il rischio di recidiva a breve termine?</p> <p>O4 aumenta il rischio di OMAR</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Tabella S3.10. Fonte del Quesito e delle Raccomandazioni LG NICE 2018

<p>Fonte del quesito NICE guideline [NG91] 2018 – Evidence Review. Appendice E – H</p> <p>Quesito delle NICE Quali persone hanno maggiori probabilità di trarre beneficio da un antibiotico? [Analisi dei sottogruppi di antibiotici rispetto al placebo. Bambini di età inferiore a 2 anni]</p>	
<p>Fonte delle Raccomandazioni NICE guideline [NG91] 2018</p> <p>Bambini e giovani che possono avere maggiori probabilità di trarre beneficio dagli antibiotici (quelli di qualsiasi età con otorrea o quelli di età inferiore a 2 anni con infezione in entrambe le orecchie)</p> <p>Raccomandazione 1.1.11 Considerare:</p> <ul style="list-style-type: none"> – nessuna prescrizione di antibiotici con avviso (vedi raccomandazione 1.1.9), – una prescrizione di antibiotici di back-up[§] con avviso (vedi raccomandazione 1.1.10) o – una prescrizione antibiotica immediata (vedi raccomandazione 1.2.1 per la scelta del trattamento), tenendo conto di: <ul style="list-style-type: none"> ○ evidenza che le complicanze acute come la mastoidite sono rare con o senza antibiotici ○ possibili effetti avversi degli antibiotici, in particolare diarrea e nausea. [2018] <p>Il comitato ha accettato le raccomandazioni della precedente linea guida NICE sulle infezioni delle vie aeree superiori secondo cui, per l'otite media acuta, dovrebbe essere concordata una strategia di prescrizione senza antibiotici o una strategia di prescrizione di antibiotici di back-up, ma che, a seconda della valutazione clinica della gravità, la prescrizione immediata di antibiotici può essere presa in considerazione per bambini di età inferiore a 2 anni con infezione bilaterale o bambini di qualsiasi età con otorrea (fuoriuscita di secrezione a seguito di perforazione del timpano). Per questi sottogruppi il comitato ha convenuto che anche una prescrizione antibiotica immediata potrebbe essere considerata un'opzione, poiché gli antibiotici potrebbero avere maggiori probabilità di essere utili in questi sottogruppi. Il comitato ha discusso che un antibiotico immediato può essere preferito a nessun antibiotico o una prescrizione di antibiotici di back-up in alcuni bambini sulla base del giudizio clinico.</p> <p>[§] <i>Prescrizione di back-up (ritardata).</i> NICE Quality standard [QS121] Antimicrobial stewardship</p> <p><i>Una prescrizione di back-up (ritardata) è una prescrizione (che può essere post-datata) somministrata a un paziente o a un caregiver, partendo dal presupposto che non verrà dispensata immediatamente, ma in pochi giorni se i sintomi peggiorano.</i></p>	<p style="text-align: center;">Grading</p> <p>1.1.11. Qualità dell'evidenza moderata. Raccomandazione debole, a favore dell'intervento</p>

Tabella S3.11. Caratteristiche e Risultati degli Studi

Studio (primo autore, anno, nazione)	Disegno dello studio	Popolazione (sample size, caratteristiche)	Test	Outcome primario	Outcomes secondari	Misura di effetto del trattamento	Follow-up	Risultati	Finanziamenti
Shahbaznejad et al. 2021 Iran	studio clinico randomizzato non in cieco	396 pazienti età: 6 mesi - 6 anni Diagnosi di OMA: insorgenza acuta di febbre, eritema della membrana timpanica e otite media effusiva). Criteri di esclusione: OMA severa (febbre maggiore di 39 °C, irritabilità, otalgia), otorrea, congiuntivite, immunodeficit, allergia alle penicilline nota: solo 1.5% dei bambini vaccinati contro PCV.	Amoxicillina 80 mg/kg/die per 7-10 giorni vs vigile attesa (gruppo di controllo) In caso di dolore e febbre prescritto ibuprofene o paracetamolo	Tasso di guarigione dell'OMA (definito come risoluzione entro 72h di febbre, irritabilità, otalgia).	/	Incidenza di guarigione dall'OMA, persistenza di segni clinici di OMA (febbre, otalgia, irritabilità...) e insorgenza di reazioni avverse Ricorrenza OMA e Otite media effusiva dopo 1 e 3 mesi	Visita a 72 h Visita a 1 e 3 mesi per valutare frequenza OMA ed otite media effusiva	Tasso di guarigione dall'OMA 73% nel gruppo trattato con amoxicillina vs 44% nel gruppo di controllo Guarigione dall'OMA maggiore nel gruppo trattato sia nel gruppo 6-23 mesi che 24 mesi-6 anni Otalgia a 3 giorni presente nel 15% dei casi del gruppo trattato con amoxicillina vs 28% nel gruppo di controllo Febbre nel 19% dei casi del gruppo trattato vs 44% gruppo di controllo Irritabilità nel 10% del gruppo trattato vs 19% dei controlli Miglioramento significativo dei pazienti in quelli con eritema unilaterale o bilaterale della membrana timpanica e/o otite media effusiva nei bambini di età inferiore o superiore a 2 anni – Eritema unilaterale: presente nel 24% del gruppo trattato vs 51% del gruppo di controllo – Eritema bilaterale: presente nel 31% del gruppo trattato vs 65% del gruppo di controllo – Otite media effusiva monolaterale: 25% nel gruppo trattato vs 58% nel gruppo di controllo – Otite media effusiva bilaterale: 36% nel gruppo trattato vs 69% gruppo di controllo Non differenze statisticamente significative nella ricorrenza di AOM a 1 mese; maggior ricorrenza tra 1 a 3 mesi nel gruppo di controllo. Maggior insorgenza di effetti indesiderati nel gruppo di intervento (11% vs 3%), in particolare diarrea (7% vs 2%).	Non dichiarato

<p>Quesito 3.2: La gravità dell'episodio di OMA condiziona il tempo di inizio della terapia antibiotica</p>	<p>P1 Nel bambino con diagnosi di OMA e febbre >39°C P2 Nel bambino con diagnosi di OMA e otorrea P3 Nel bambino con diagnosi di OMA e compromissione dello stato generale P4 Nel bambino con diagnosi di OMA bilaterale I la strategia di vigile attesa C rispetto alla terapia antibiotica immediata O1 ritarda la risoluzione della sintomatologia? O2 modifica il rischio di complicanze suppurative? O3 aumenta il rischio di recidiva a breve termine? O4 aumenta il rischio di OMAR?</p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Tabella S3.12. Fonte del Quesito e delle Raccomandazioni LG NICE 2018

<p>Fonte del quesito NICE guideline [NG91] 2018 Evidence Review Appendice E - H</p>	
<p>Quesito delle NICE Quali persone hanno maggiori probabilità di trarre beneficio da un antibiotico?</p>	
<p>Fonte delle Raccomandazioni NICE guideline [NG91] 2018</p> <p>Bambini e giovani che sono sistematicamente molto malati, hanno sintomi e segni di una malattia o condizione più grave o sono ad alto rischio di complicanze</p> <p>Racc. 1.1.13 Offrire una prescrizione antibiotica immediata con avviso.</p> <p>Racc. 1.1.14 Inviare in ospedale bambini e giovani se hanno un'otite media acuta associata a: - una grave infezione sistemica (vedere le linee guida NICE sulla sepsi) - complicanze acute, tra cui mastoidite, meningite, ascessi intracranici, trombosi sinusale o paralisi del nervo facciale. [2018]</p> <p>Il comitato ha convenuto che la prescrizione immediata di antibiotici è importante per i bambini che hanno sintomi sistemici gravi, hanno sintomi o segni di OMA più grave o sono ad alto rischio di complicazioni gravi a causa di una comorbidità preesistente. Ciò include bambini con malattie cardiache, polmonari, renali, epatiche o neuromuscolari significative, immunosoppressione, fibrosi cistica e bambini nati prematuramente.</p>	<p style="text-align: center;">Grading</p> <p>1.1.13. Forte, a favore dell'intervento</p> <p>1.1.14. Forte, a favore dell'intervento</p>

<p>Quesito 3.3: Quando si rende necessaria una terapia antibiotica, l'amoxicillina può essere ancora considerata la molecola di prima scelta nel bambino con otite media acuta?</p>	<p>P In un bambino con OMA che necessita di terapia antibiotica I l'utilizzo dell'amoxicillina rispetto a C1 amoxicillina/clavulanato C2 cefalosporine di 2a generazione</p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	C3 cefalosporine di 3a generazione C4 macrolidi O1 riduce il tasso di guarigione? O2 modifica il rischio di complicanze suppurative? O3 aumenta il rischio di recidiva a breve termine? O4 aumenta il rischio di OMAR?
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Tabella S3.13. Fonte del Quesito e delle Raccomandazioni LG NICE 2018

Fonte del quesito NICE guideline [NG91] 2018 - Evidence Review Appendice E – H <i>Quesito delle NICE</i> Antibiotics versus different antibiotics	
Fonte delle Raccomandazioni NICE guideline [NG91] 2018 Raccomandazione 1.2.1 Seguire le indicazioni nella Tabella 1. Antibiotico orale di prima scelta: Amoxicillina. Raccomandazione basata su: - minimizzare il rischio di resistenza - l'antibiotico a spettro ristretto dovrebbe generalmente essere la prima scelta Sulla base delle evidenze sull'assenza di differenze sostanziali nell'efficacia clinica tra le classi di antibiotici, il comitato ha convenuto che la scelta dell'antibiotico dovrebbe essere in gran parte guidata dalla riduzione al minimo del rischio di resistenza. Il comitato ha discusso che, se è necessario un antibiotico per trattare un'infezione che non è pericolosa per la vita, un antibiotico a spettro ristretto dovrebbe generalmente essere la prima scelta. L'uso indiscriminato di antibiotici ad ampio spettro crea un vantaggio selettivo per i batteri resistenti anche a questi agenti ad ampio spettro di "ultima linea" e uccide anche la normale flora commensale lasciando le persone suscettibili ai batteri nocivi resistenti agli antibiotici come il Clostridium difficile. Per le infezioni che non sono pericolose per la vita, gli antibiotici ad ampio spettro devono essere riservati al trattamento di seconda scelta quando gli antibiotici a spettro ristretto sono inefficaci. Sulla base delle evidenze, della personale esperienza e dei dati sulla resistenza, il comitato ha convenuto di raccomandare l'amoxicillina come prima scelta perché questa è la pratica corrente per il trattamento antibiotico nei bambini con otite media acuta e il rischio di resistenza è accettabile	Grading 1.2.1. Qualità dell'evidenza moderata per penicillina vs. cefalosporine Bassa per penicillina vs. macrolide (evidenze coerenti, parere degli esperti, dati di resistenza) Raccomandazione forte, a favore dell'Amoxicillina

Quesito 3.4: L'utilizzo dell'amoxicillina alla dose di 80-90 mg/Kg/die è più efficace del suo utilizzo alla dose di 50mg/Kg/die?	P Nel bambino con OMA I l'utilizzo di amoxicillina alla dose di 80-90 mg/Kg/die C rispetto alla dose di 50 mg/Kg/die
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p>O1 è parimenti efficace nel raggiungere la guarigione? O2 modifica il rischio di complicanze suppurative? O3 aumenta il rischio di recidiva a breve termine? O4 aumenta il rischio di OMAR?</p>
--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Tabella S3.14. Fonte del Quesito e delle Raccomandazioni LG NICE 2018

<p>Fonte del quesito NICE guideline [NG91] 2018 Evidence Review Appendice E – H</p> <p>Quesito delle NICE Qual è il dosaggio ottimale, la durata e la via di somministrazione dell'antibiotico? (Dosaggio)</p>	
<p>Fonte delle Raccomandazioni NICE guideline [NG91] 2018</p> <p>Raccomandazione 1.2.1 Seguire le indicazioni nella Tabella 1. Antibiotico orale di prima scelta: Amoxicillina. Da 1 mese a 11 mesi, 125 mg tre volte al giorno per 5-7 giorni Da 1 anno a 4 anni, 250 mg tre volte al giorno per 5-7 giorni Da 5 anni a 17 anni, 500 mg tre volte al giorno per 5-7 giorni</p> <p>La dose da 125 mg a 500 mg tre volte al giorno (in base all'età) è la dose abituale ed era simile a quella utilizzata negli studi. Il comitato ha discusso che la fenossimetilpenicillina ha un rischio di resistenza inferiore rispetto all'amoxicillina e che microbiologicamente dovrebbe essere equivalente. Tuttavia, l'aderenza ai farmaci è particolarmente importante per i bambini e l'otite media acuta si presenta più comunemente nei bambini piccoli. L'amoxicillina si somministra tre volte al giorno anziché quattro volte al giorno come la fenossimetilpenicillina e la formulazione liquida è più palatabile.</p>	<p>Grading</p> <p>1.2.1. Qualità dell'evidenza bassa Parere degli esperti (non effettuata revisione sistematica della letteratura su questo quesito). Raccomandazione forte, a favore dell'intervento</p>

Tabella S3.15. Fonte del Quesito e delle Raccomandazioni LG SIP 2019

<p>Fonte del quesito LG SIP 2019 - TERAPIA</p> <p>Quesito delle LG SIP 2019 Quesito n° 3. Quali molecole sono raccomandate per utilizzare la terapia antibiotica?</p>	
<p>Fonte delle Raccomandazioni LG SIP 2019</p> <p>Raccomandazione 7. In caso di OMA non complicata, con sintomatologia lieve in bambini senza fattori di rischio per resistenze batteriche e senza storia di ricorrenza si raccomanda amoxicillina, alla dose di 80 - 90 mg/kg/die</p>	<p>Grading</p> <p>Raccomandazione forte a favore dell'intervento</p>

<p>L'incremento della dose da 40-50 mg/kg al giorno a 80-90 mg/kg al giorno è associato ad una aumentata concentrazione di amoxicillina nell'orecchio medio (Seikel, 1997), che garantisce efficacia contro la maggior parte dei ceppi di <i>S. pneumoniae</i>, inclusi quelli con resistenza intermedia (MIC ≥ 2 e < 8 mcg / mL) (Weinstein 2009).</p> <p>I ceppi di <i>S. pneumoniae</i> altamente resistenti alla penicillina (MIC ≥ 8 μg / mL), che rappresentano, tuttavia, meno del 2% degli isolati, non rispondono ad alte dosi di amoxicillina (Lee 2017).</p> <p>Tuttavia, per quanto riguarda il dosaggio ottimale, i dati di efficacia disponibili in letteratura sono contrastanti. ...</p> <p>Anche le raccomandazioni delle linee guida sono contrastanti. La linea guida AAP 2013 è favorevole all'utilizzo del dosaggio elevato (80-90 mg/kg/die) e tale scelta è condivisa anche da altre linee guida (Belgio, Francia, Sud Africa), mentre altre ancora propendono per dosaggi più bassi (es. Olanda, 30-40 mg/kg/die) (Damoiseaux 2006, Ovnat Tamir 2017). La discrepanza è attribuibile alle diverse situazioni epidemiologiche e di resistenza (Segal 2005b). In Italia la resistenza di <i>S. pneumoniae</i> alla penicillina è pari all'8%, supportando l'impiego di dosaggi elevati (dati Emilia Romagna 2016).</p>	
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

<p>Quesito 5: La somministrazione della terapia con amoxicillina o con amoxicillina/clavulanato deve essere frazionata in 2 o in 3 dosi giornaliere?</p>	<p>P Nel bambino con OMA</p> <p>I1 il frazionamento in due dosi giornaliere della terapia con amoxicillina</p> <p>I2 il frazionamento in due dosi giornaliere della terapia con amoxicillina/clavulanato</p> <p>C rispetto al frazionamento in tre dosi giornaliere</p> <p>O1 aumenta l'aderenza terapeutica?</p> <p>O2 aumenta il rischio di insuccesso terapeutico?</p> <p>O3 aumenta il rischio di complicanze suppurative?</p> <p>O4 aumenta il rischio di recidiva a breve termine?</p> <p>O5 aumenta il rischio di OMAR?</p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Tabella S3.16. Fonte del Quesito e delle Raccomandazioni LG NICE 2018

<p>Fonte del quesito</p> <p>NICE guideline [NG91] 2018 Evidence Review Appendice E - H</p> <p>Quesito delle NICE</p> <p>Qual è il dosaggio ottimale, la durata e la via di somministrazione dell'antibiotico? (Dosaggio)</p>	
<p>Fonte delle Raccomandazioni</p> <p>NICE guideline [NG91] 2018</p> <p>Raccomandazione 1.2.1 Seguire le indicazioni nella Tabella 1. Antibiotico orale di prima scelta: Amoxicillina.</p> <p>Da 1 mese a 11 mesi, 125 mg tre volte al giorno per 5-7 giorni</p>	<p>Grading</p> <p>1.2.1. Qualità dell'evidenza bassa Parere degli esperti (dati di letteratura non coerenti). Raccomandazione debole, a favore dell'intervento (3 dosi)</p>

<p>Da 1 anno a 4 anni, 250 mg tre volte al giorno per 5-7 giorni Da 5 anni a 17 anni, 500 mg tre volte al giorno per 5-7 giorni</p> <p>Antibiotico orale di seconda scelta: Amoxicillina-clavulanico (peggioramento dei sintomi dopo almeno 2 o 3 giorni di terapia di prima scelta)</p> <p>Da 1 mese a 11 mesi, 0,25 ml/kg di sospensione 125/31 tre volte al giorno per 5-7 giorni Da 1 anno a 5 anni, 5 ml di sospensione 125/31 tre volte al giorno o 0,25 ml/kg di sospensione 125/31 tre volte al giorno per 5-7 giorni Da 6 anni a 11 anni, 5 ml di sospensione 250/62 tre volte al giorno o 0,15 ml/kg di sospensione 250/62 tre volte al giorno per 5-7 giorni Da 12 a 17 anni, 250/125 mg o 500/125 mg tre volte al giorno per 5-7 giorni</p> <p>Il comitato ha convenuto che, quando si prescrive amoxicillina o co-amoxiclav, dovrebbe essere prescritta una frequenza di somministrazione di tre volte al giorno, come è prassi corrente. [2018] L'evidenza a sostegno della somministrazione una o due volte al giorno riguarda dosi diverse e durate di trattamento più lunghe. Ciò va contro il principio generale della gestione antimicrobica</p>	
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

<p>Quesito 6: Nel bambino con OMA è più efficace una durata della terapia antibiotica di 5 giorni o 10 giorni?</p>	<p>P1 Nel bambino con OMA ed età < 24 mesi P2 Nel bambino con OMA ed età ≥ 24 mesi I1 una durata della terapia antibiotica di 5 giorni I2 una durata della terapia antibiotica di 7 giorni C rispetto ad una durata maggiore di 10 giorni O1 aumenta l'aderenza terapeutica? O2 aumenta il rischio di insuccesso terapeutico? O3 aumenta il rischio di complicanze suppurative? O4 aumenta il rischio di recidiva a breve termine? O5 aumenta il rischio di OMAR? O6 riduce il rischio di eventi avversi (reazioni allergiche/orticarioidi, diarrea da antibiotici,...)?</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Tabella S3.17. Fonte del Quesito e delle Raccomandazioni LG NICE 2018

<p>Fonte del quesito NICE guideline [NG91] 2018 Evidence Review Appendice E - H</p> <p>Quesito delle NICE Qual è il dosaggio ottimale, la durata e la via di somministrazione dell'antibiotico? (Durata della terapia)</p>

Fonte delle Raccomandazioni	Grading
<p>NICE guideline [NG91] 2018 Raccomandazione 1.2.1 Seguire le indicazioni nella Tabella 1. Antibiotico orale di prima scelta: Amoxicillina.</p> <p>Da 1 mese a 11 mesi, 125 mg tre volte al giorno per 5-7 giorni Da 1 anno a 4 anni, 250 mg tre volte al giorno per 5-7 giorni Da 5 anni a 17 anni, 500 mg tre volte al giorno per 5-7 giorni</p> <p>Antibiotico orale di seconda scelta: Amoxicillina-clavulanico (peggioramento dei sintomi dopo almeno 2 o 3 giorni di terapia di prima scelta)</p> <p>Da 1 mese a 11 mesi, 0,25 ml/kg di sospensione 125/31 tre volte al giorno per 5-7 giorni Da 1 anno a 5 anni, 5 ml di sospensione 125/31 tre volte al giorno o 0,25 ml/kg di sospensione 125/31 tre volte al giorno per 5-7 giorni Da 6 anni a 11 anni, 5 ml di sospensione 250/62 tre volte al giorno o 0,15 ml/kg di sospensione 250/62 tre volte al giorno per 5-7 giorni Da 12 a 17 anni, 250/125 mg o 500/125 mg tre volte al giorno per 5-7 giorni</p> <p>Sulla base delle prove, della loro esperienza e dei dati sulla resistenza, il comitato ha convenuto che un ciclo di 5-7 giorni di tutti gli antibiotici raccomandati è sufficiente per trattare l'otite media acuta nei bambini. Ciò tiene conto sia dell'evidenza dell'efficacia clinica che dell'evidenza della sicurezza e della tollerabilità degli antibiotici e riduce al minimo il rischio di resistenza. Gli studi sull'uso di antibiotici specifici per il trattamento dell'otite media acuta a volte hanno avuto una durata del decorso superiore a 7 giorni. [2018]</p> <p>Il comitato ha osservato che non sono stati identificati studi che confrontassero direttamente un ciclo di antibiotici di 5 giorni con un ciclo di 7 giorni. [2018]</p> <p>Sulla base dell'evidenza, il comitato ha riconosciuto che più bambini possono avere un fallimento terapeutico con un ciclo di antibiotici inferiore a 7 giorni rispetto a un ciclo di 7 giorni o più. Tuttavia, la differenza assoluta è piccola. Da 8 a 19 giorni, l'82% dei bambini che assumevano antibiotici per meno di 7 giorni era migliore, rispetto all'86% di quelli che assumevano antibiotici per 7 giorni o più. Hanno convenuto che, se viene presa la decisione di prescrivere un antibiotico, un ciclo di 5 giorni può essere sufficiente per molti bambini, riservando corsi di 7 giorni a quelli con una valutazione clinica di infezione più grave o ricorrente. [2018]</p>	<p>1.2.1. Qualità dell'evidenza molto bassa. Raccomandazione debole, a favore dell'intervento</p>

Tabella S3.18. Fonte del Quesito e delle Raccomandazioni LG SIP 2019

<p>Fonte del quesito LG SIP 2019 - TERAPIA</p> <p>Quesito delle LG SIP 2019 Quesito n° 5. Quale è la durata ottimale della terapia antibiotica?</p>

Fonte delle Raccomandazioni LG SIP 2019	Grading
<p>Raccomandazione 11. La durata della terapia antibiotica con amoxicillina o amoxicillina-acido clavulanico deve essere di 10 giorni in bambini a rischio di evoluzione sfavorevole (minori di 2 anni e/o con otorrea spontanea)</p> <p>Raccomandazione 12. La durata può essere ridotta a 5 giorni in bambini senza rischio di evoluzione sfavorevole (bambini di età superiore a 2 anni, senza otorrea, senza bilateralità e senza sintomatologia grave)</p>	<p>11. Raccomandazione forte a favore dell'intervento</p> <p>12. Raccomandazione debole a favore dell'intervento</p>
<p>La revisione sistematica Cochrane di Kozyrskyj del 2010 includente 49 studi (N= 12045 pazienti sotto 18 anni) ha evidenziato che il rischio di fallimento (inteso come l'assenza di risoluzione clinica, ripresa o ricorrenza di OMA ad un mese dall'inizio della terapia) fosse globalmente maggiore nei pazienti trattati per meno di 7 giorni rispetto quelli trattati con antibiotici per oltre una settimana (21% contro 18%; OR:1,34; IC 95% 1,15-1,55) (Kozyrskyj 2010).</p> <p>Nei bambini di età inferiore a due anni, un trial clinico randomizzato di Hoberman et al., di buona qualità, ha confrontato l'efficacia della terapia con amoxicillina clavulanato per 10 giorni rispetto ad uno schema di 5 giorni in 520 bambini. I bambini trattati con antibiotico per 5 giorni avevano un rischio di fallimento clinico maggiore rispetto quelli trattati per 10 giorni (34% verso 16%; P=0,02); tale differenza aumentava ulteriormente in coloro che presentavano OMA bilaterale (P<0,001). Clinicamente, la percentuale di bambini con riduzione dei sintomi era inferiore nel gruppo trattato con un ciclo breve rispetto a quello trattato per 10 giorni (80% vs. 91%; P= 0,003).</p>	

Tabella S3.19. Caratteristiche e Risultati degli Studi inclusi

Studio (primo autore, anno, nazione)	Disegno dello studio	Popolazione (sample size, caratteristiche)	Intervento /Esposizione	Outcome primario	Outcomes secondari	Misura di effetto del trattamento	Follow-up	Risultati	Finanziamenti
Hoberman A, et al. 2016 Stati Uniti d'America	RCT doppio cieco non inferiority study design	467 pz età: 6-23 mesi Criteri di inclusione: Diagnosi di OMA, con almeno 2 dosi anti - PCV	10 gg amoxicillina - acido clavulanico vs 5 gg amoxicillina-ac.clavulanico + 5gg placebo dose amoxicillina: 90 mg + <u>6</u> mg clavulanato/ pro kg	Fallimento del trattamento nei 2 gruppi	Ricorrenza dell'otite media	Misura primaria: % di bambini con fallimento clinico dopo trattamento dell'infezione indice Misure secondarie: – sintomi a partire dal	Conversazione telefonica a giorno 4 o 5 o 6 Visita a giorno 12 o 13 o 14 Visita ogni 6 settimane fino alla fine della	Maggior tasso di fallimento nel gruppo 5gg (34%) Vs 10 gg (16%) Maggiori sintomi a 6-14 gg nel gruppo 5 gg rispetto 10 gg con AOM-SOS scores (P = 0.07); score medio 12-14 gg maggiore nel gruppo 5 gg (P = 0.001). Minor tasso di riduzione dei sintomi (riduzione di più del 50%) nel gruppo 5 gg [80%] vs. [91%], P=0.003). Effusione residua nel 62% gruppo 10 giorni e 65% nel gruppo di 5 giorni (P=0,35); recidive di otite media acuta maggiore tra i bambini con effusione residua rispetto a quelli senza (48% vs.	Non supporto commerciale.

		<p>– Criteri di esclusione: perforazione - allergia amoxicillina - antibiotico nelle precedenti 96h</p>				<p>– giorno 6 al giorno 14 tasso di ricorrenza dell'otite media</p> <p>esiti nel trattamento delle recidive di otite media acuta</p>	<p>stagione invernale</p> <p>Visita di fine studio a settembre</p> <p>Per i soggetti con fallimento della prima linea: ulteriore valutazione post trattamento</p>	<p>29%, P<0,001) sia tra i bambini che hanno avuto successo clinico (45% vs. 29%, P = 0,01) sia tra quelli che hanno avuto fallimento clinico (59% vs. 32%, P = 0,008).</p> <p>Tasso di fallimento clinico per ricorrenza costantemente più alto nel gruppo di 5 giorni rispetto al gruppo di 10 giorni (28% contro 19%).</p> <p>Eventi avversi: diarrea 78 bambini su 257 (30%) nel gruppo di 10 giorni e in 75 su 258 (29%) nel gruppo di 5 giorni; la dermatite nell'area del pannolino che ha richiesto la prescrizione di un agente antimicotico topico si è verificata rispettivamente in 85 su 257 (33%) e in 87 su 258 (34%).</p>	
--	--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--	--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

<p>Quesito 7: Quale antibiotico è raccomandato nel bambino con OMA che non guarisce o va incontro a recidiva a breve termine dopo terapia con amoxicillina a 80/90mg/Kg/die?</p>	<p>P. Nel bambino con OMA che non guarisce o va incontro a recidiva a breve termine dopo terapia con amoxicillina a 80-90mg/Kg/die</p> <p>I1. una terapia con cefalosporine di 2a generazione</p> <p>I2. una terapia con cefalosporine di 3a generazione</p> <p>I3. una terapia con macrolidi</p> <p>I4. una terapia con chinolonici</p> <p>C. rispetto alla terapia con amoxicillina/clavulanato</p> <p>O1. è maggiormente efficace nel raggiungere la guarigione?</p> <p>O2. è maggiormente efficace nel ridurre il rischio di recidiva a breve termine?</p> <p>O3. è maggiormente efficace nel ridurre il rischio di OMAR?</p> <p>O4. è maggiormente efficace nel ridurre il rischio di complicanze suppurative?</p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Tabella S3.20. Fonte del Quesito e delle Raccomandazioni LG NICE 2018

<p>Fonte del quesito NICE guideline [NG91] 2018 Evidence Review Appendice E – H</p> <p>Quesito delle NICE Qual è il dosaggio ottimale, la durata e la via di somministrazione dell'antibiotico?</p>

Fonte delle Raccomandazioni	Grading
<p>NICE guideline [NG91] 2018</p> <p><u>Raccomandazione 1.2.1.</u> Raccomandazione 1.2.1 Seguire le indicazioni nella Tabella 1. Antibiotico orale di seconda scelta: Amoxicillina-clavulanico (peggioramento dei sintomi dopo almeno 2 o 3 giorni di terapia di prima scelta)</p> <p>Sulla base delle evidenze, della loro esperienza e dei dati sulla resistenza, il comitato ha concordato di raccomandare il co-amoxiclav come antibiotico di seconda scelta da utilizzare se i sintomi peggiorano con un antibiotico di prima scelta assunto per almeno 2 o 3 giorni. Questo trattamento ad ampio spettro combina una penicillina (amoxicillina) con un inibitore delle beta-lattamasi, rendendolo attivo contro i batteri produttori di beta-lattamasi che sono resistenti alla sola amoxicillina. Le persone che non rispondono all'amoxicillina possono avere maggiori probabilità di avere un'infezione resistente ad essa.</p>	<p>1.2.1. Qualità dell'evidenza moderata (evidenze coerenti, parere degli esperti, dati di resistenza). Raccomandazione forte, a favore dell'intervento</p>

<p>Quesito 8: Qual è la terapia antibiotica di prima scelta di un episodio di OMA nei bambini affetti da OMAR?</p>	<p>P. Nel bambino con OMAR I. la terapia antibiotica con un antibiotico diverso C. rispetto alla terapia di prima scelta con l'antibiotico amoxicillina (oppure con l'antibiotico di seconda scelta amoxicillina/clavulanato (worsening symptoms on first choice taken for at least 2 to 3 days) O1. è maggiormente efficace nel raggiungere la guarigione? O2. è maggiormente efficace nel ridurre il rischio di recidiva a breve termine? O3. è maggiormente efficace nel ridurre il rischio di OMAR? O4. è maggiormente efficace nel ridurre il rischio di complicanze suppurative?</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Tabella S3.21. Fonte del Quesito e delle Raccomandazioni LG NICE 2018

<p>Fonte del quesito NICE guideline [NG91] 2018 - Evidence Review Appendice E - H</p> <p>Quesito delle NICE Scelta dell'antibiotico. Antibiotici contro diversi antibiotici</p>

<p>Fonte delle Raccomandazioni NICE guideline [NG91] 2018</p> <p>Raccomandazione 1.2.1 Seguire le indicazioni nella Tabella 1.</p> <p>Antibiotico orale di seconda scelta: Amoxicillina-clavulanico (peggioramento dei sintomi dopo almeno 2 o 3 giorni di terapia di prima scelta)</p> <p>Una RS (Shekelle et al. 2010) ha anche considerato le prove per il trattamento dell'otite media acuta ricorrente o persistente nei bambini. Nessuno degli studi ha riscontrato un beneficio significativo nel successo del trattamento con un particolare antibiotico.</p>	<p>Grading</p> <p>1.2.1. Qualità delle evidenze moderata. Raccomandazione forte, a favore dell'intervento</p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>Quesito 9: Nel bambino con OMAR l'utilizzo della profilassi antibiotica è efficace per ridurre la ricorrenza degli episodi?</p>	<p>P Nel bambino con OMAR il trattamento con: I1 profilassi antibiotica a lungo termine con amoxicillina o amoxicillina/clavulanato I2 profilassi antibiotica a lungo termine con altri antibiotici (es. macrolidi, cotrimossazolo) C rispetto al trattamento antibiotico di ogni episodio O è maggiormente efficace nel ridurre la ricorrenza degli episodi?</p>
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Tabella S3.22. Raccomandazioni e Grading LG SIP 2019

Linea Guida	Raccomandazioni	Grading
<p>LG SIP 2019</p>	<p>Raccomandazione 5. La profilassi antibiotica non è raccomandata nella prevenzione di OMA ricorrente tranne in casi selezionati</p> <p>[Leach AJ, Morris PS. Antibiotics for the prevention of acute and chronic suppurative otitis media in children. Cochrane Database Syst Rev 2006;4:CD00440#</p> <p>Cheong KH, Hussain SS. Management of recurrent acute otitis media in children: systematic review of the effect of different interventions on otitis media recurrence, recurrence frequency and total recurrence time. J Laryngol Otol 2012;126:874-85]</p>	<p>Raccomandazione debole, contro l'intervento</p>

Tabella S3.23. Caratteristiche e Risultati degli Studi inclusi

Disegno di studio (primo autore, anno, nazione)	Disegno dello studio	Popolazione (sample size, caratteristiche)	Intervento / esposizione	Outcome primario	Outcomes secondari	Misura dell'effetto	Follow-up	Risultati	Finanziamento
Gaskins et al., 1982 Porto Rico	RCT in aperto	21 bambini (10 gruppo intervento vs 11 gruppo controllo) Età = tra 1 e 14 anni con 3 o + episodi di OMA nei precedenti 18 mesi oppure 5 o + episodi in qualsiasi intervallo di tempo. Criteri richiesti per diagnosi di OMA: -sintomatologia compatibile + almeno: -una membrana timpanica (MT) eritematosa -estroflessione (bulging) della MT -perdita dei punti di repere della MT -"abnormal findings" all'otoscopia pneumatica -timpanocentesi con coltura positiva	Trattamento del solo episodi o acuto vs terapia profilattica con TMP-SMX b.i.d dall' 11° giorno dopo il trattamento dell'episodio acuto per una durata complessiva di 6 mesi.	Efficacia della profilassi giornaliera con TMP-SMX per 6 mesi dopo l'evento acuto nella prevenzione dell'OMA ricorrente in bambini ad alto rischio.	/	Differenza di incidenza di OMA tra i 2 gruppi nei 6 mesi di osservazione	Visite a intervalli di 6 settimane.	Nessun bambino nel gruppo in studio ha manifestato recidiva di OMA a fronte di 8 bambini nel gruppo di controllo (p<0.005). Nessun bambino ha manifestato effetti collaterali severi tali da determinare uscita dallo studio. Solo nausea in 3 bambini. È stata registrata un'alterazione dell'emocromo in due casi.	Non dichiarato
Gonzalez et al., 1986 USA	Studio prospettico randomizzato in cieco	68 pazienti, con OMAR (definita da uno o due episodi di OMA che si verificano in un periodo di 3 mesi) 78% della popolazione <2aa Tre gruppi trattati: -20 con placebo -21 con sulfisoxazolo (500 mg x 2 volte al	Trattamento delle OMAR con tubo timpanostomico vs profilassi antibiotica con sulfisoxazolo vs placebo	Efficacia del trattamento con tubo timpanostomico, profilassi antibiotica e placebo	/	Differenza del numero di infezioni dell'orecchio per bambino nei primi sei mesi di osservazione (tasso di attacco) Fallimento del trattamento considerato	sei mesi di follow up	40 episodi di OMA nel gruppo placebo (20 pz) 29 episodi di OMA nel gruppo trattati con sulfisoxazolo (21 pz) 19 episodi di OMA in 22 pz gruppo tubo timpanostomia (22 pz) Dei 3/20 pz placebo non hanno avuto ulteriori episodi di OMA, rispetto ai	Non dichiarato

		giorno se <5aa, 1gr x due volte al giorno > 5 aa) -22 con tubo timpanostomico (TT)				come due/tre episodi di OMA tra i 3 gruppi in meno di tre mesi		12/22 del gruppo trattato con TT (p=0.01). 5/21 dei pz in profilassi antibiotica non hanno avuto ulteriori episodi di OMA (non statisticamente significativa la differenza rispetto al gruppo trattato con TT) Tasso attacco (infezioni /bambino): gruppo placebo 2.0, gruppo TT 0.86 (p=0.06), gruppo profilassi antibiotica 1.4. 12/20 (60%) gruppo placebo hanno fallito il trattamento vs 5/22 (23%) gruppo trattato con tubo timpanostomico (p=0.02) vs 8/21 (38%) gruppo in profilassi con sulfisoxazolo hanno fallito il trattamento non significativo rispetto agli altri Nel gruppo TT 9/22 pz si sono presentati all'arruolamento con otite media essudativa (OME), sia il tasso di attacco sia il numero dei nuovi episodi di OME erano statisticamente migliori (p<0.05) nei pz che avevano OME all'esordio 19 pazienti (gruppo placebo e profilassi antibiotica) hanno fallito il trattamento per questo sono stati trattati con TT. Solo 13 pz hanno FU a tre mesi: 11 non hanno avuto più episodi di OMA. 4 dei 5 pz falliti con trattamento TT hanno ricevuto chemiopprofilassi, 3 senza ulteriori problemi, 1 con otorrea persistente.	
Koivunen et al., 2004 Finlandia	Studio randomizzato, in doppio cieco, controllato	180 bambini con OMAR (10 mesi - 2 anni) ospedale Finlandia 60 pz adenoidectomia 60 pz placebo 60 pz chemiopprofilassi	Bambini sottoposti ad adenoidectomia o chemiopprofilassi (sulfisoxazolo 50 mg/kg una volta al giorno per sei mesi) verso placebo	Fallimento dell'intervento (due episodi in due mesi o tre in sei mesi o effusione persistente) nei primi sei mesi di follow-up	Numero medio di episodi di otite media acuta, le visite mediche, prescrizioni di antibiotici, giorni di sintomi (rinite, mal d'orecchio, febbre) ed effetti avversi registrati nel diario	Identificare la strategia preventiva più efficace per ridurre gli episodi di OMAR	2 anni	Chemiopprofilassi vs placebo Fallimento di intervento a sei mesi FU 17 pz in chemiopprofilassi (differenza in percentuale di fallimento 18%, CI al 95% da -2 al 38) Fallimento a 24 mesi 27 pz (differenze in percentuale di fallimento 15%; CI al 95% da -4 a 35)	Non dichiarato

Liston et al., 1984 USA	Studio controllato non randomizzato	Bambini con tre o più episodi di otite media che si verificavano almeno uno ogni due mesi nelle 13 settimane precedenti l'inizio della profilassi. 26 pazienti (+1 escluso per reazione allergica dopo l'inizio della profilassi) reclutati consecutivamente durante i mesi di gennaio e febbraio 1979. Età < 5 anni. L'età media: 1,4 anni, popolazione di controllo 1,6 anni. (i pazienti di controllo sono stati selezionati della stessa età e che non avevano ancora ricevuto la profilassi nello stesso periodo e prima di iniziare la profilassi per gli episodi di otite media che si sono verificati durante le stesse settimane in cui i pazienti del gruppo intervento stavano ricevendo la chemioprophilassi).	Profilassi con sulfisossazolo, 75 mg per kg al giorno in due dosi dopo 5 giorni dall'episodio acuto vs trattamento esclusivo del solo l'episodio acuto. Sia i pazienti dello studio che quelli di controllo hanno iniziato la profilassi subito dopo aver terminato con successo il trattamento per l'episodio acuto.	Efficacia della profilassi giornaliera con sulfisossazolo, 75 mg/kg al giorno in due dosi per 312 settimane (72 mesi), rispetto ad assenza della profilassi nella prevenzione dell'otite media acuta (OMA) ricorrente in bambini che avevano tre o più episodi di otite media e almeno uno ogni due mesi.	/	Differenza di incidenza di OMA ricorrente tra i 2 gruppi nelle 312 settimane (72 mesi) di osservazione.	Visita in caso di sospetta OMA per rinite, irritabilità, febbre od otalgia. Intervista mensile su eventuali effetti collaterali apparenti. Diagnosi di OMA con otoscopia pneumatica. Stop profilassi e timpanostomia in caso di due episodi di otite media.	I 26 pazienti dello studio hanno ricevuto sulfisossazolo per 312 settimane (72 mesi). 3 (11,5%) pazienti, che hanno avuto due episodi di otite media durante la chemioprophilassi, sono stati sottoposti a timpanostomia prima di completare l'intero periodo di osservazione di 3 mesi e 2 (7,7%) hanno completato dieci settimane di follow-up (poi si sono allontanati dalla sede dello studio). Durante questo periodo, 11 pazienti hanno avuto 16 episodi di otite media, con un tasso di 0,22 episodi per mese paziente, mentre i 26 pazienti di controllo, non trattati, hanno avuto 63 episodi durante lo stesso periodo, ottenendo un tasso di 0,88 episodi per paziente al mese. Questa riduzione del 75% dell'incidenza dell'otite media è statisticamente significativa (P <.005) (confrontate popolazioni diverse: 11 vs 26, senza considerare 3 pz che hanno dovuto fare timpanostomia). I 21 pazienti che hanno completato l'intero studio hanno avuto nove episodi in 62 mesi (0,15 episodi per paziente al mese) vs controlli, che hanno avuto 51 episodi nello stesso periodo (0,82 episodi per paziente al mese), che rappresenta un 82% riduzione.	Non dichiarato
Persico et al., 1985 Israele	Randomizzato controllato (assegnazione casuale, in cieco per gli esaminatori, ma non chiaro come è mantenuta la cecità per gli esaminatori)	111 pazienti, con OMAR (definita da uno o più episodi di otite media acuta, con o senza secrezione purulenta, che si verificano almeno una volta al mese per un periodo di 3 mesi) 2 gruppi per età	(1) gruppo P (profilassi): trattati con fenossimetil penicillina di potassio V (penicillina V) 25 mg/kg/die per un periodo minimo di 3 mesi;	Efficacia della profilassi con fenossimetil penicillina di potassio V (penicillina V) 25 mg/kg/die per un periodo minimo di 3 mesi, rispetto al trattamento episodico con		Differenza di incidenza di OMA ricorrente tra i 2 gruppi in profilassi antibiotica e in trattamento episodico	Per 6 (min)-15 (max) mesi. Trimestrale presso il centro da due degli autori "ciechi" rispetto al gruppo di gestione e in caso di	In 26 (42,7%) dei pazienti nel gruppo in profilassi (P) non si sono verificati nuovi episodi di OMA. In un altro 19,7% si è registrato un parziale miglioramento (riduzione della frequenza OMAR a una volta ogni 3 mesi). Nel gruppo E (trattamento episodico) nel 14,7% dei pazienti, mentre il 25% ha mostrato un miglioramento parziale.	Non dichiarato

		<p>Gruppo P 60, Gruppo E 48 (ne mancano 3 dei 111 dichiarati):</p> <p>-3-6 mesi il 16,5% gruppo P e il 29,6% gruppo E;</p> <p>- 7-12 mesi (P) il 47,2% e (E) il 45%;</p> <p>- 12-24 mesi (P) il 34,0% contro (E) il 36,5%;</p> <p>(3) un gruppo di controllo composto da 26 pazienti, di età compresa tra 3 e 8 anni, sottoposti a inserimento di tubi di ventilazione (TV) per otite media secretoria persistente.</p>	(2) Gruppo E (trattamento episodico): tutti hanno ricevuto un ciclo breve (7-10 giorni) di ampicillina, 50 mg/kg/die in caso di otite media acuta, come diagnosticato dal medico di famiglia.	un ciclo breve (7-10 giorni) di ampicillina, 50 mg/kg/die in caso di otite media acuta.			infezione dal medico curante.	Il 36,6% nel gruppo P e il 60,4% nel gruppo E non hanno mostrato alcuna riduzione della frequenza RAOM.	
Prellner et al., 1994 Svezia	Studio randomizzato controllato, multicentrico, in doppio cieco	<p>76 bambini</p> <p>Criteri di inclusione: 3 o più episodi di OMA nei 6 mesi precedenti lo studio; età inferiore ai 18 mesi.</p> <p>Criteri di esclusione: grave malattia sottostante, allergia alle penicilline, bambini trattati con tubi timpanostomici.</p> <p>L'OMA è stata diagnosticata mediante otomicroscopia e definita come un episodio acuto di mal d'orecchi in un bambino con timpano rosso ed estroflesso.</p>	Somministrazione di penicillina V (pcV) 25 mg/kg peso corporeo b.i.d. vs placebo per 10 giorni in caso di episodio di infezione del tratto respiratorio (RTI).	Efficacia della somministrazione e di pcV durante un episodio di RTI nel prevenire attacchi ricorrenti di OMA in bambini predisposti allo sviluppo di otite.	/	Differenza di incidenza di OMA tra i 2 gruppi nel periodo di osservazione.	Una volta al mese, da gennaio a giugno nei periodi in studio (1990/1991 e 1991/1992).	La profilassi con pcV in corso di RTI nei bambini con predisposizione allo sviluppo di otite ha ridotto l'incidenza di episodi ricorrenti di OMA del 50% rispetto al placebo (p<0.001).	Non dichiarato.

<p>Schuller_et al.1983</p> <p>USA</p>	<p>RCT non in cieco</p>	<p>72 pazienti 2-6 anni</p> <p>Criteri di inclusione:</p> <p>asma bronchiale insorta almeno 6 mesi prima</p> <p>4 o più episodi di OMA documentate con esame fisico (febbre maggiore di 38°C e rigonfiamento immobile della membrana timpanica) nei precedenti 12 mesi, confermata con otoscopia pneumatica.</p>	<p><u>Gruppo 1:</u> trattato con antibioticotera pia dopo ogni episodio (controlli)</p> <p><u>Gruppo 2:</u> antistaminico (clorfeniramina maleato) da assumere ai primi sintomi nasali</p> <p><u>Gruppo 3:</u> profilassi con sulfisossazolo 500 mg 2 volte al giorno per 2 anni</p> <p>3A: solo sulfisossazolo</p> <p>3B*: sulfisossazolo + vaccinazione anti PCV</p> <p><u>Gruppo 4:</u> vaccino antipneumococ cico</p> <p>4A: solo vaccino</p> <p>4B*: vaccinazione anti PCV + profilassi con sulfisossazolo</p> <p><u>Gruppo 5:</u> profilassi con sulfisossazolo + vaccino</p>	<p>Efficacia della profilassi dell'otite media in pazienti asmatici in diversi gruppi</p>	<p>/</p>	<p>Riduzione % nell'incidenza di OMA tra i diversi gruppi in 2 anni di osservazione differenza nell'insorgenza di effetti collaterali</p>	<p>2 anni di follow-up</p> <p>visita ogni 3 mesi (anticipata in caso di patologia) nei pz trattati con sulfisossazolo:</p> <p>emocromo al primo mese e successivamente ogni 6 mesi per 2 anni</p>	<p><u>Gruppo 2</u> (antistaminico): lieve riduzione (rispetto al gruppo 1) non significativa nell'incidenza di OMA (12% in meno al 1 anno, 11% al 2° anno, P > 0.05).</p> <p><u>Gruppo 3A</u> (sulfisossazolo): riduzione significativa degli episodi di OMA (riduzione del 70% nel 1° anno, 79% nel secondo anno, p <0.001) ancor più pronunciata nel <u>gruppo 3B</u> che ha effettuato anche vaccinazione anti pneumococcica (70% nel 1° anno, 93% nel secondo anno)</p> <p><u>Gruppo 4A</u> (vaccinazione antipneumococcica): riduzione del 41% nel 1°anno, 36% nel 2° anno (p = 0.011). Nel gruppo 4B: 41% nel 1° anno, 89% nel secondo anno</p> <p><u>Gruppo 5</u> (sulfisossazolo + anti pneumococco ab initio): riduzione del 90% nel 1° anno, 91% nel 2° anno (p < 0.001)</p> <p>Nei soggetti trattati con sulfisossazolo: non effetti avversi, emocromo nella norma.</p> <p>Nei soggetti trattati con anti pneumococco: dolore locale (35%), eritema locale (11%), febbre <39°C (5%)</p>	<p>Non dichiarato</p>
---------------------------------------	-------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------	----------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------

			antipneumococ cico						
			*Sottogruppo B: dopo 12 mesi di trattamento, a 12 pazienti che ricevevano sulfisossazolo da solo o vaccinazione antipneumococ cica da sola è stata data la terapia aggiuntiva posizionandoli in un gruppo sottoposto a duplice trattamento						
Schwartz et al., 1982 USA	Studio randomizzato, cross-over, in doppio cieco, controlla to con placebo	43 bambini arruolati. Di questi, 33 hanno completato lo studio. Età compresa tra 4 e 72 mesi (media 31 mesi). Criteri di inclusione: tutti i bambini di età < o = 72 mesi con almeno 3 episodi di OMA nei precedenti 12 mesi. OMA definita da 3 criteri: (1) estroflessione (bulging) del timpano opacizzato; (2) ridotta mobilità del timpano; (3) colore giallo o rosso fuoco della membrana timpanica.	Una singola dose giornaliera di sulfametossazol o (SMZ) 25 mg/kg vs placebo. Dopo i primi due mesi, a ciascun bambino è stato somministrato il trattamento alternativo.	Efficacia della profilassi con SMZ nella prevenzione dell'OMA ricorrente o dell'otite media effusiva in bambini con predisposizione allo sviluppo di otite.	/	Differenza di incidenza di OMA tra i 2 gruppi nel periodo di osservazione.	L'otoscopia pneumatica e l'esame timpanometrico sono stati effettuati per ogni bambino al momento dell'arruolamen to nello studio, 2 e 4 settimane dopo, e poi mensilmente per i successivi tre mesi.	9 dei 33 (27%) bambini trattati con SMZ hanno sperimentato 10 episodi di OMA o otite media effusiva (OME) vs 19 su 33 (57.5%) bambini del gruppo placebo che hanno sperimentato 27 episodi (p<0.02). Durante i primi 2 mesi di studio, 4 episodi di otite media suppurativa acuta o OME sono stati osservati in 17 bambini che hanno ricevuto SMZ a scopo profilattico vs 12 episodi in 16 bambini del gruppo placebo (p<0.01). Dopo il cross-over (successivi 2 mesi), 5 episodi di OMA sono stati registrati in 17 bambini che hanno ricevuto il placebo. Nessuna differenza significativa è stata notata tra i 2 gruppi di trattamento durante la seconda fase dello studio. Tuttavia, c'è stata una significativa diminuzione degli episodi di OMA (da 12 nei 16 bambini che hanno ricevuto il placebo durante la fase uno a 5 episodi dopo il cross-over a SMZ (p<0.02)).	Non dichiarato.

								<p>Il numero di episodi di OMA nei bambini che hanno iniziato lo studio con placebo (12 episodi in 16 pazienti) differisce significativamente dal numero di episodi di OMA osservati nel gruppo che ha iniziato lo studio con profilassi con SMZ (7 episodi in 17 pazienti) ($p < 0.05$).</p> <p>Indipendentemente dal tipo di trattamento, 11 (33 %) di 33 bambini nello studio non hanno avuto episodi di OMA durante il periodo di studio di 4 mesi.</p> <p>Nessuno bambino ha manifestato effetti collaterali severi, solo rash morbilliforme.</p>
Sih et al., 1993 Brasile	Studio randomizzato doppio cieco, placebo-controlled	<p>60 pazienti arruolati da Marzo 1989 a Marzo 1990 (12 mesi)</p> <p>Età media 34 mesi</p> <p>Randomizzati: 20 pz TMP-SMZ (12 mg/kg/day) 20 pz AMX (20 mg/kg/day) 20 pz Placebo</p> <p>Antibiotico somministrato dal genitore una volta al giorno, al momento di coricarsi, per tre mesi.</p> <p>Criterio inclusione: almeno tre episodi di OMA nei 12 mesi precedenti. Tutti i pazienti al momento dell'inclusione nello studio avevano avuto un'OMA trattata con Amoxicillina per 10 giorni e rivalutata la guarigione con pneumatocopia e</p>	<p>Documentare l'efficacia della profilassi antimicrobica x tre mesi (AMX e TMP-SMZ) vs nessuna terapia nel ridurre l'otite media acuta ricorrente.</p> <p>Gli episodi di OMA verificatisi durante questo periodo sono stati trattati con cefaclor (50 mg/kg/die, 3 volte al giorno, per 10 giorni); dopodiché il paziente è tornato al gruppo di profilassi originale.</p>	<p>Valutare l'efficacia dell'amoxicillina (AMX) e trimetoprim sulfametossazolo (TMP-SMZ) per la profilassi dell'OMA ricorrente in una popolazione di bambini brasiliani.</p>		<p>Differenza si incidenza di AOM ricorrente nei bambini che hanno ricevuto il placebo rispetto a quelli che hanno ricevuto gli antibiotici</p>	<p>Mensile con pneumotoscopia e impedenza timpanometrica</p> <p>rivalutazione con otoscopia se OMA</p>	<p>Dei 20 pazienti in terapia con TMP-SMZ, 4 (20%) hanno avuto recidive durante il periodo di studio di 3 mesi (3 bambini hanno avuto una singola recidiva e uno ha avuto due episodi ricorrenti)</p> <p>Dei 20 pazienti che assumevano AMX, 3 (15%) hanno avuto recidive di AOM (ciascuno con un singolo episodio).</p> <p>10 (50%) dei 20 pazienti che hanno ricevuto PLACEBO hanno avuto recidive (7 bambini hanno avuto 1 episodio, 2 bambini hanno avuto 2 episodi e 1 bambino ha avuto 3 episodi)</p> <p>Il tasso di OMA ricorrente è stato significativamente più alto nei bambini che hanno ricevuto il placebo rispetto a quelli che hanno ricevuto uno dei due antibiotici (50% contro 18%, $P < 0,0005$).</p> <p>Nessuna differenza statisticamente significativa nell'efficacia tra i due antibiotici.</p> <p>Un numero maggiore di bambini trattati con placebo ha avuto una malattia ricorrente rispetto a quelli trattati con antibiotici, inoltre tra i bambini con OMA ricorrente, gli episodi si sono verificati prima nel gruppo placebo.</p>

		impedenzio/timpanometria							<p>I bambini dei gruppi di trattamento avevano significativamente meno probabilità di avere AOM ricorrente durante il primo mese dello studio, rispetto ai secondi 2 mesi (Odds Ratio = infinito, P < 0,002).</p> <p>Non si sono verificati effetti avversi della terapia antibiotica durante lo studio.</p>
--	--	--------------------------	--	--	--	--	--	--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>Quesito 10: Nei bambini allergici alle penicilline quali antibiotici possono essere somministrati nella terapia della OMA/OMAR?</p>	<p>P Nei bambini allergici alle penicilline affetti da OMA/OMAR</p> <p>I la terapia con:</p> <p>I1 cefalosporine di 2a generazione</p> <p>I2 cefalosporine di 3a generazione</p> <p>I3 chinolonici</p> <p>C rispetto ai macrolidi</p> <p>O1 è altrettanto/maggiormente efficace nel raggiungere la guarigione?</p> <p>O2 è altrettanto/maggiormente efficace nel ridurre il rischio di recidiva a breve termine?</p> <p>O3 è altrettanto/maggiormente efficace nel ridurre il rischio di OMAR?</p> <p>O4 è altrettanto/maggiormente efficace nel ridurre il rischio di complicanze suppurative?</p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Tabella S3.24. Fonte del Quesito e delle Raccomandazioni LG NICE 2018

<p>Fonte del quesito</p> <p>NICE guideline [NG91] 2018 - Evidence Review Appendice E - H</p> <p><i>Quesito delle NICE</i></p> <p>Scelta dell'antibiotico</p>

Fonte delle Raccomandazioni Appendice E - H NICE guideline [NG91] 2018	Grading
<p><u>Raccomandazione 1.2.1.</u> Raccomandazione 1.2.1 Seguire le indicazioni nella Tabella 1.</p> <p>Prima scelta alternativa per la allergia o intolleranza alla penicillina (non in gravidanza)</p> <p>Claritromicina: Da 1 mese a 11 anni: sotto gli 8 kg, 7,5 mg/kg due volte al giorno per 5-7 giorni Da 8 kg a 11 kg, 62,5 mg due volte al giorno per 5-7 giorni Da 12 kg a 19 kg, 125 mg due volte al giorno per 5-7 giorni Da 20 kg a 29 kg, 187,5 mg due volte al giorno per 5-7 giorni Da 30 kg a 40 kg, 250 mg due volte al giorno per 5-7 giorni Da 12 a 17 anni, da 250 mg a 500 mg due volte al giorno per 5-7 giorni</p> <p>Seconda scelta alternativa per allergia o intolleranza alla penicillina Consultare il microbiologo locale</p> <p>Sulla base delle prove, della loro esperienza e dei dati sulla resistenza, il comitato ha convenuto di raccomandare la claritromicina come antibiotico di prima scelta alternativo per l'uso nell'allergia alla penicillina o nell'intolleranza all'amoxicillina. Le dosi raccomandate (basate sul peso e sull'età) sono le dosi abituali per i bambini e erano simili a quelli utilizzati negli studi nella revisione delle prove. Il comitato ha discusso dell'esistenza di prove per un altro macrolide, l'azitromicina. Tuttavia, hanno deciso di non raccomandare questo perché la claritromicina o l'eritromicina sono una pratica corrente e l'azitromicina dovrebbe essere riservata alle infezioni più gravi.</p>	<p>1.2.1 Qualità delle evidenze bassa per l'efficacia dei macrolidi vs penicillina. Qualità delle evidenze molto bassa per la scelta del macrolide (opinione di esperti su pratica corrente) Raccomandazione forte a favore dell'intervento</p>

<p>Quesito 11: Gli antibiotici somministrati per via parenterale, specificamente per via intramuscolare, sono più efficaci dell'amoxicillina/amoxicillina-ac clavulanico per os nella terapia della OMA?</p>	<p>P Nei bambini affetti da OMA I la terapia con antibiotici per via iniettiva (ceftriaxone o altre cefalosporine i.m.) C rispetto alla terapia con dell'amoxicillina/amoxicillina-ac clavulanico per os O1 è significativamente più efficace e più rapida nel raggiungere la guarigione? O2 è significativamente più efficace nel ridurre il rischio di recidiva a breve termine? O3 è significativamente più efficace nel ridurre il rischio di OMAR? O4 è significativamente più efficace nel ridurre il rischio di complicanze suppurative?</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Tabella S3.25. Fonte del Quesito e delle Raccomandazioni LG NICE 2018

<p>Fonte del quesito NICE guideline [NG91] 2018 - Evidence Review Appendice E - H</p> <p>Quesito delle NICE Scelta dell'antibiotico</p>	
<p>Fonte delle Raccomandazioni NICE guideline [NG91] 2018</p> <p>Raccomandazione 1.2.1 Seguire le indicazioni nella Tabella 1.</p> <p>Antibiotico orale di prima scelta: Amoxicillina.</p> <p>Antibiotico orale di seconda scelta: Amoxicillina-clavulanico (peggioramento dei sintomi dopo almeno 2 o 3 giorni di terapia di prima scelta)</p> <p>Non ci sono state differenze sostanziali nel successo del trattamento tra le classi di antibiotici, comprese le penicilline, le cefalosporine e i macrolidi per il trattamento dell'otite media acuta non complicata nei bambini. Non c'era differenza nel successo del trattamento tra ampicillina o amoxicillina rispetto a ceftriaxone; co-amoxiclav rispetto a ceftriaxone; co-amoxiclav rispetto ad azitromicina; o cefaclor rispetto ad azitromicina (evidenza di qualità da bassa a moderata). Ciò si basava su una revisione sistematica e una meta-analisi degli RCT (Shekelle et al. 2010).</p> <p>Il co-amoxiclavulanico è stato associato a un numero significativamente maggiore di eventi avversi rispetto a una cefalosporina (evidenza di qualità da molto bassa a moderata) o azitromicina (evidenza di qualità moderata; Shekelle et al. 2010).</p> <p>Sulla base dell'evidenza dell'assenza di differenze sostanziali nell'efficacia clinica tra le classi di antibiotici, il comitato ha convenuto che la scelta dell'antibiotico dovrebbe essere in gran parte guidata dalla riduzione al minimo del rischio di resistenza.</p> <p>Il comitato ha discusso che, se è necessario un antibiotico per trattare un'infezione che non è pericolosa per la vita, un antibiotico a spettro ristretto dovrebbe generalmente essere la prima scelta. L'uso indiscriminato di antibiotici ad ampio spettro crea un vantaggio selettivo per i batteri resistenti anche a questi agenti ad ampio spettro di "ultima linea" e uccide anche la normale flora commensale lasciando le persone suscettibili ai batteri nocivi resistenti agli antibiotici come il <i>Clostridium difficile</i>. Per le infezioni che non sono pericolose per la vita, gli antibiotici ad ampio spettro devono essere riservati al trattamento di seconda scelta quando gli antibiotici a spettro ristretto sono inefficaci.</p>	<p style="text-align: center;">Grading</p> <p>1.2.1. Qualità delle evidenze moderata (penicilline vs cefalosporine), bassa (penicilline vs. macrolide). Raccomandazione forte a favore dell'intervento</p>

<p>Quesito 12: La terapia antibiotica topica può essere utile nella terapia dell'otite acuta perforata?</p>	<p>P Nei bambini con OMA e otorrea I la terapia combinata topica e orale C rispetto alla terapia orale O1 è maggiormente efficace nel raggiungere la guarigione? O2 è maggiormente efficace nel ridurre il rischio di recidiva a breve termine? O3 è maggiormente efficace nel ridurre il rischio di OMAR? O4 è maggiormente efficace nel ridurre il rischio di complicanze suppurative?</p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Tabella S3.26. Fonte del Quesito e delle Raccomandazioni LG SIP 2019

<p>Fonte del quesito LG SIP 2019 - TERAPIA</p> <p>Quesito delle LG SIP 2019 Quesito n° 8. Quale è il ruolo della terapia topica auricolare antibiotica o steroidea nell'OMA?</p>	
<p>Fonte delle Raccomandazioni LG SIP 2019</p> <p>Raccomandazione n° 18. La terapia topica auricolare antibiotica, in associazione o meno allo steroide, è sconsigliata se non in bambini con otorrea da tubi di ventilazione.</p> <p>Numerosi sono gli antibiotici utilizzati per uso ototopico: clortetraciclina (gravata dalla presenza di molte resistenze dovute all'uso in zootecnia), ciprofloxacina (la cui somministrazione per uso ototopico è stata approvata dalla FDA nel 2005), cliochinolo e i "più vecchi" cloramfenicolo, neomicina (molto ototossica), tobramicina e sulfacetamide.</p> <p>L'efficacia della terapia antibiotica endoauricolare è stata valutata con ricerche sperimentali e studi clinici ormai datati, spesso su campioni eterogenei che includevano prevalentemente soggetti affetti da otite esterna unitamente a soggetti con otite media con o senza perforazione della membrana timpanica, trattati con associazioni di antibiotici diversi.</p> <p>Altri studi di buona metodologica hanno valutato l'efficacia della terapia antibiotica topica in una specifica indicazione clinica (otorrea in OMA con tubi di ventilazione): questi risultati sicuramente non sono sufficienti</p>	<p>Grading</p> <p>Raccomandazione negativa forte</p>

per ipotizzare modifiche alla terapia antibiotica nell'OMA, anche se complicata da perforazione spontanea.	
------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

Quesito 13: Nell'otite acuta perforata è indicato un antibiotico diverso da amoxicillina?	P Nei bambini con OMA perforata I1 amoxicillina-acido clavulanico I2 cefalosporina I3 chinolonico C rispetto all'amoxicillina O1 è maggiormente efficace nel raggiungere la guarigione? O2 è maggiormente efficace nel ridurre il rischio di recidiva a breve termine? O3 è maggiormente efficace nel ridurre il rischio di OMAR? O4 è maggiormente efficace nel ridurre il rischio di complicanze suppurative?
--------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Tabella S3.27. Fonte del Quesito e delle Raccomandazioni LG NICE 2018

Fonte del quesito NICE guideline [NG91] 2018 – Evidence Review. Appendice E – H	
Quesito delle NICE Bambini e giovani che potrebbero trarne maggiori benefici da antibiotici (quelli di qualsiasi età con otorrea o quelli sotto 2 anni con OMA bilaterale) Scelta dell'antibiotico	
Fonte delle Raccomandazioni NICE guideline [NG91] 2018 Raccomandazione 1.2.1 Seguire le indicazioni nella Tabella 1. Antibiotico orale di prima scelta: Amoxicillina. Antibiotico orale di seconda scelta: Amoxicillina-clavulanico (peggioramento dei sintomi dopo almeno 2 o 3 giorni di terapia di prima scelta)	Grading 1.2.1. Qualità delle evidenze moderata (penicilline vs cefalosporine), bassa (penicilline vs. macrolide). Raccomandazione forte a favore dell'intervento

Le complicanze più comuni dell'otite media acuta sono la recidiva dell'infezione, la perdita dell'udito (che di solito è temporanea) e la perforazione del timpano. Tuttavia, gli antibiotici fanno poca differenza sul rischio di queste complicanze (vedi efficacia degli antibiotici). [2018]	
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

Tabella S3.28. Fonte del Quesito e delle Raccomandazioni LG SIP 2019

<p>Fonte del quesito LG SIP 2019 - TERAPIA</p> <p>Quesito delle LG SIP 2019 Quesito n° 3. Quali molecole sono raccomandate per utilizzare la terapia antibiotica?</p>	
<p>Fonte delle Raccomandazioni LG SIP 2019</p> <p>Raccomandazione 8. In caso di OMA in bambini che abbiano assunto terapia antibiotica nei 30 giorni precedenti, in quelli con sintomi gravi, e/o congiuntivite purulenta, o con storia di OMA ricorrente non responsiva ad amoxicillina, o otorrea da perforazione spontanea o in coloro che presentano un elevato rischio di patogeni resistenti (frequenza di comunità infantile, mancata vaccinazione antipneumococcica, provenienza da aree geografiche con elevata prevalenza di isolamento di batteri resistenti) si raccomanda amoxicillina- acido clavulanico alla dose di 80 – 90 mg /kg/die (calcolata su amoxicillina)</p> <p>L'aggiunta ad amoxicillina dell'acido clavulanico permette di neutralizzare efficacemente anche microrganismi quali Haemophilus influenzae e Moraxella catarrhalis produttori di β-lattamasi mantenendo un'eccellente attività antibatterica verso i ceppi penicillino-resistenti di S. pneumoniae. (Pichichero 2013, Mittal 2018).</p> <p>L'associazione è ritenuta da molti autori preferibile nei bambini che abbiano assunto terapia antibiotica nei 30 giorni precedenti, in quelli con sintomi gravi, e/o congiuntivite purulenta, o con storia di OMA ricorrente non responsiva a amoxicillina, o in coloro che presentino un elevato rischio di patogeni resistenti (frequenza di comunità infantile, mancata vaccinazione antipneumococcica, provenienza da aree geografiche con elevata prevalenza di isolamento di batteri resistenti (Lieberthal 2013, Rybak 2018, Marchisio 2017, Ovnat Tamir 2017, Harrison 2018).</p> <p>Nei bambini con OMA con otorrea da perforazione spontanea, considerata la rilevanza di patogeni produttori di beta lattamasi, l'associazione amoxicillina-acido clavulanico è stata suggerita da alcuni autori (Marchisio 2017).</p>	<p>Grading</p> <p>8. Raccomandazione forte a favore dell'intervento</p>

3. OTITE MEDIA ACUTA RICORRENTE
PROFILO DI PROVE DI EVIDENZA GRADE

3.9 Nel bambino con OMAR l'uso della profilassi antibiotica è efficace per ridurre la ricorrenza degli episodi?

Domanda: [la profilassi antibiotica con penicillina] rispetto a [nessuna profilassi] per [ridurre la ricorrenza degli episodi nei bambini affetti da OMAR]

Setting: Ambulatoriale

Tabella S3.29. Qualità delle evidenze quesito 3.9

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	[Profilassi antibiotica - penicilline]	[nessuna profilassi]	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Riduzione numero di OMA (follow up: intervallo 3 mesi a 12 mesi; valutato con: Incidenza OMA nel periodo di follow-up)

2 ^{1,2}	studi randomizzati	serio ^{a,b}	non importante	non importante	non importante	bias di pubblicazione fortemente sospetto ^{c,d}	20/55 (36.4%)	53/61 (86.9%)	RR 0.38 (0.16 a 0.90)	539 meno per 1.000 (da 730 meno a 87 meno)	⊕⊕○○ Bassa	CRITICO
------------------	--------------------	----------------------	----------------	----------------	----------------	----------------------------------------------------------	---------------	---------------	---------------------------------	------------------------------------------------------	---------------	---------

Riduzione n° di OMA - profilassi con penicillina V in doses of 25 mg/kg/day (follow up: intervallo 3 mesi a 15 mesi; valutato con: n° di bambini senza alcun miglioramento, nè totale nè parziale (max 1 OMA in 3 mesi))

3.9 Nel bambino con OMAR l'uso della profilassi antibiotica è efficace per ridurre la ricorrenza degli episodi?

Domanda: [la profilassi antibiotica con penicillina] rispetto a [nessuna profilassi] per [ridurre la ricorrenza degli episodi nei bambini affetti da OMAR]

Setting: Ambulatoriale

Tabella S3.29. Qualità delle evidenze quesito 3.9

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	[Profilassi antibiotica - penicilline]	[nessuna profilassi]	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1 ³	studi randomizzati	serio ^{a,b}	non importante	non importante	non importante	tutti i plausibili confondenti residui potrebbero ridurre l'effetto dimostrato ^c	22/60 (36.7%)	29/48 (60.4%)	RR 0.61 (0.41 a 0.91)	236 meno per 1.000 (da 356 meno a 54 meno)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRITICO

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Spiegazioni

- a. Randomizzazione: unclear rischio di bias
- b. Allocation concealment: alto rischio di bias
- c. risultati clinicamente non rilevanti: mediamente <1 OMA/pz nel periodo di follow up
- d. Bassa numerosità campionaria
- e. Correlazione tra successo terapeutico ed assunzione di latte materno in entrambi i gruppi

References

1.Prellner K, Foglé-Hansson M,Jørgensen F,Kalm O,Kamme C. Prevention of recurrent acute otitis media in otitis-prone children by intermittent prophylaxis with penicillin. Acta Otolaryngol. 1994 Mar, 1983, 114(2):182-7.,Schuller_et,al... .

2.Sih T, Moura R,Caldas S,Schwartz B. Prophylaxis for recurrent acute otitis media: a Brazilian study. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 1993 Jan, 25(1-3):19-24., . .

3.Persico M., Podoshin L.,Fradis M.,et al. Recurrent acute otitis media - Prophylactic penicillin treatment: A prospective study. Part I. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology 1985 10:1 (37-46).. .

3.9 Nel bambino con OMAR l'utilizzo della profilassi antibiotica è efficace per ridurre la ricorrenza degli episodi?

Domanda: [la profilassi antibiotica con sulfamidici] rispetto a [nessuna profilassi] per [ridurre la ricorrenza degli episodi nei bambini affetti da OMAR]

Setting: Ambulatoriale

Tabella S3.30. Qualità delle evidenze quesito 3.9

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	[Profilassi antibiotica - Sulfamidici]	[nessuna profilassi]	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Riduzione numero di OMA - Profilassi TMP-SMZ (follow up: intervallo 3 mesi a 6 mesi; valutato con: Incidenza OMA nel periodo di follow up)

4 ^{1,2,3,4}	studi randomizzati	serio ^{a,b}	non importante	non importante	non importante	bias di pubblicazione e fortemente sospetto ^c	31/84 (36.9%)	66/84 (78.6%)	RR 0.47 (0.35 a 0.63)	416 meno per 1.000 (da 511 meno a 291 meno)	⊕⊕○○ Bassa	CRITICO
----------------------	--------------------	----------------------	----------------	----------------	----------------	----------------------------------------------------------	---------------	---------------	---------------------------------	-------------------------------------------------------	---------------	---------

3.9 Nel bambino con OMAR l'uso della profilassi antibiotica è efficace per ridurre la ricorrenza degli episodi?

Domanda: [la profilassi antibiotica con sulfamidici] rispetto a [nessuna profilassi] per [ridurre la ricorrenza degli episodi nei bambini affetti da OMAR]

Setting: Ambulatoriale

Tabella S3.30. Qualità delle evidenze quesito 3.9

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	[Profilassi antibiotica - Sulfamidici]	[nessuna profilassi]	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Riduzione numero di OMA - Sulfamidici (follow up: intervallo 3 mesi a 24 mesi; valutato con: n° di OMA/paziente nel periodo di follow up - Media (DS))

3 ^{2,5,6}	studi randomizzati	serio ^d	non importante	non importante	non importante	bias di pubblicazione e fortemente sospetto ^d	92	93	-	MD 1.18 meno (4.07 meno a 1.72 più)	⊕⊕○○ Bassa	CRITICO
--------------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	----------------------------------------------------------	----	----	---	--------------------------------------------	---------------	---------

Riduzione numero di OMA - Sulfisoxazolo - NRCT (follow up: medio 72 mesi; valutato con: incidenza di OMA/anno/gruppo)

3.9 Nel bambino con OMAR l'uso della profilassi antibiotica è efficace per ridurre la ricorrenza degli episodi?

Domanda: [la profilassi antibiotica con sulfamidici] rispetto a [nessuna profilassi] per [ridurre la ricorrenza degli episodi nei bambini affetti da OMAR]

Setting: Ambulatoriale

Tabella S3.30. Qualità delle evidenze quesito 3.9

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	[Profilassi antibiotica - Sulfamidici]	[nessuna profilassi]	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1 ⁷	studi osservazionali ^e	serio ^{e,f}	non importante	non importante	non importante	bias di pubblicazione e fortemente sospetto tutti i plausibili confondenti residui potrebbero ridurre l'effetto dimostrato ^g	3/26 (11.5%)	11/26 (42.3%)	RR 0.27 (0.09 a 0.87)	309 meno per 1.000 (da 385 meno a 55 meno)	⊕⊕⊕○ Moderata	CRITICO
								42.3%		309 meno per 1.000 (da 385 meno a 55 meno)		

CI: Confidence interval; MD: Mean difference; RR: Risk ratio

Spiegazioni

- a. Randomizzazione: UNCLEAR rischio di bias in 3 su 4 RCT
- b. Allocation concealment: alto rischio di bias in 3 su 4 RCT
- c. risultati clinicamente non rilevanti: mediamente meno di 1 OMA/pz in 3-6 mesi anche nel gruppo controllo
- d. risultati discordanti rispetto agli studi che valutano l'incidenza. 2 su 3 RCT di migliore qualità metodologica non riportano differenze statisticamente significative
- e. Studio di intervento controllato non randomizzato
- f. mancanza di cecità
- g. risultati per paziente clinicamente non rilevanti sia nel gruppo intervento che nel gruppo controllo: rispettivamente 0,1/pz/anno e 0,4/pz/anno

References

1. Gaskins JD, Holt RJ, Kyong CU, Weart CW, Ward J. Chemoprophylaxis of recurrent otitis media using trimethoprim/sulfamethoxazole. *Drug Intell Clin Pharm.* 1982 May, 16(5):387-90. Gonzalez et al., 1986. .
2. Gonzalez C., Arnold J.E., Erhardt J.B., et al. Prevention of recurrent acute otitis media chemoprophylaxis versus tympanostomy tubes *Laryngoscope* 1986 96:12 (1330-1334).. .
3. Schwartz RH, Puglise J, Rodriguez WJ. Sulphamethoxazole prophylaxis in the otitis-prone child. *Arch Dis Child.* 1982 Aug, 57(8):590-3, . .
4. Sih T, Moura R, Caldas S, Schwartz B. Prophylaxis for recurrent acute otitis media: a Brazilian study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1993 Jan, 25(1-3):19-24., . .
5. Koivunen P., Uhari M., Luotonen J., Kristo A., Raski R., Pokka T., Alho O.-P. Adenoidectomy versus chemoprophylaxis and placebo for recurrent acute otitis media in children aged under 2 years: Randomised controlled trial. *British Medical Journal* 2004 328:7438 (487-490). .
6. 1983, Schuller_DE., Prophylaxis, of, otitis, media, in, asthmatic, children., *Pediatric, Infectious, Disease,* 2(4):280-3., . .
7. Liston TE, Harbison R. Sulfisoxazole chemoprophylaxis and recurrent otitis media. *West J Med.* 1984 Jan, 140(1):47-9, . .

Bibliografia tabelle OMA-OMAR

LG incluse

- NICE guideline [NG91] Otitis media (acute): antimicrobial prescribing. Disponibile al link <https://www.nice.org.uk/guidance/ng91> (ultimo accesso 14.08.2022)
- Linea Guida italiana 2019 Gestione dell'otite media acuta in età pediatrica: diagnosi, terapia e prevenzione. Disponibile al link <https://www.sipps.it/wp/wp-content/uploads/2019/05/OTITE-MEDIA-ACUTA.pdf> (ultimo accesso 14.08.2022)

RS escluse

Quesiti OMA

- Djabali EJ, Smolinski NR, Al-Bahou J, Pomputius A, Antonelli PJ, Winterstein AG; Antibiotic Treatment for Pediatric Acute Otitis Media and the Prevention of Serious Complications: A Meta-analysis. *Pediatrics* February 2022; 149 (1 Meeting Abstracts February 2022): 143.
- Dawit G, Mequanent S, Makonnen E. Efficacy and safety of azithromycin and amoxicillin/clavulanate for otitis media in children: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2021 Apr 24;20(1):28
- Holm NH, Rusan M, Ovesen T. Acute otitis media and antibiotics - a systematic review. *Dan Med J.* 2020 Oct 29;67(11):A04200272.
- Spurling GK, Del Mar CB, Dooley L, Foxlee R, Farley R. Delayed antibiotic prescriptions for respiratory infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Sep 7;9(9):CD004417.

Quesito 9 - OMAR

- Cheong KH, Hussain SS. Management of recurrent acute otitis media in children: systematic review of the effect of different interventions on otitis media recurrence, recurrence frequency and total recurrence time. *J Laryngol Otol.* 2012 Sep;126(9):874-85. doi: 10.1017/S0022215112001338. Epub 2012 Jul 5. PMID: 22874133.

Studi inclusi

Quesiti OMA

- Hoberman A, Paradise JL, Rockette HE, Kearney DH, Bhatnagar S, Shope TR, Martin JM, Kurs-Lasky M, Copelli SJ, Colborn DK, Block SL, Labella JJ, Lynch TG, Cohen NL, Haralam M, Pope MA, Nagg JP, Green MD, Shaikh N. Shortened Antimicrobial Treatment for Acute Otitis Media in Young Children. *N Engl J Med.* 2016 Dec 22;375(25):2446-2456.
- Shahbaznejad L, Talaei E, Hosseinzadeh F, Masoumi B, Rezai S, Rezai MS. Comparing Watchful Waiting Approach vs. Antibiotic Therapy in Children with Nonsevere Acute Otitis Media: A Randomized Clinical Trial. *Int J Pediatr.* 2021 May 27;2021:551546

Quesito 9 - OMAR

- Gaskins JD, Holt RJ, Kyong CU, Weart CW, Ward J. Chemoprophylaxis of recurrent otitis media using trimethoprim/sulfamethoxazole. *Drug Intell Clin Pharm.* 1982 May;16(5):387-90. Gonzalez et al., 1986
- Gonzalez C., Arnold J.E., Erhardt J.B., et al. Prevention of recurrent acute otitis media chemoprophylaxis versus tympanostomy tubes *Laryngoscope* 1986 96:12 (1330-1334).
- Koivunen P., Uhari M., Luotonen J., Kristo A., Raski R., Pokka T., Alho O.-P. Adenoidectomy versus chemoprophylaxis and placebo for recurrent acute otitis media in children aged under 2 years: Randomised controlled trial. *British Medical Journal* 2004 328:7438 (487-490)
- Liston TE, Harbison R. Sulfisoxazole chemoprophylaxis and recurrent otitis media. *West J Med.* 1984 Jan;140(1):47-9
- Persico M., Podoshin L., Fradis M., et al. Recurrent acute otitis media - Prophylactic penicillin treatment: A prospective study. Part I. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 1985 10:1 (37-46).
- Prellner K, Foglé-Hansson M, Jørgensen F, Kalm O, Kamme C. Prevention of recurrent acute otitis media in otitis-prone children by intermittent prophylaxis with penicillin. *Acta Otolaryngol.* 1994 Mar;114(2):182-7. Schuller_ et al. 1983
- Schwartz RH, Puglise J, Rodriguez WJ. Sulphamethoxazole prophylaxis in the otitis-prone child. *Arch Dis Child.* 1982 Aug;57(8):590-3.
- Schuller_DE. Prophylaxis of otitis media in asthmatic children. *Pediatric Infectious Disease* 1983;2(4):280-3.
- Sih T, Moura R, Caldas S, Schwartz B. Prophylaxis for recurrent acute otitis media: a Brazilian study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1993 Jan;25(1-3):19-24.

Studi esclusi

Quesiti OMA

- Ghosh A., Chatterjee S. Comparison of efficacy and safety of cefpodoxime and amoxicillin-clavulanate potassium in paediatric acute otitis media in children below two years: A prospective longitudinal study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 2017 11:6 (FC01-FC04)
- Hay AD, Moore MV, Taylor J, Turner N, Noble S, Cabral C, Horwood J, Prasad V, Curtis K, Delaney B, Damoiseaux R, Domínguez J, Tapuria A, Harris S, Little P, Lovering A, Morris R, Rowley K, Sadoo A, Schilder A, Venekamp R, Wilkes S, Curcin V. Immediate oral versus immediate topical versus delayed oral antibiotics for children with acute otitis media with discharge: the REST three-arm non-inferiority electronic platform-supported RCT. *Health Technol Assess.* 2021 Nov;25(67):1-76.
- Hoberman A, Paradise JL, Rockette HE, Jeong JH, Kearney DH, Bhatnagar S, Shope TR, Muñoz G, Martin JM, Kurs-Lasky M, Haralam M, Pope MA, Nagg JP, Zhao W, Miah MK, Beumer J, Venkataramanan R, Shaikh N. Reduced-Concentration Clavulanate for Young Children with Acute Otitis Media. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017 Jun 27;61(7):e00238-17
- Hullegie S., Venekamp R.P., Van Dongen T.M.A., Mulder S., Van Schaik W., De Wit G.A., Hay A.D., Little P., Moore M.V., Sanders E.A.M., Bonten M.J.M., Bogaert D., Schilder A.G.M., Damoiseaux R.A.M.J. Topical or oral antibiotics for children with acute otitis media presenting with ear discharge: Study protocol of a randomised controlled non-inferiority trial. *BMJ Open* 2021 11:12

- Kono M, Fukushima K, Kamide Y, Kunimoto M, Matsubara S, Sawada S, Shintani T, Togawa A, Uchizono A, Uno Y, Yamanaka N, Hotomi M. Features predicting treatment failure in pediatric acute otitis media. *J Infect Chemother.* 2021 Jan;27(1):19-25
- Oliveira A.G., Marques J.S., Costa I.S., Reis S., Antunes J., Baptista C. Acute otitis media in children, diagnosis and management. *Archives of Disease in Childhood* 2021 106:SUPPL 2 (A29-)
- Ruohola A, Laine MK, Tähtinen PA. Effect of Antimicrobial Treatment on the Resolution of Middle-Ear Effusion After Acute Otitis Media. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2018 Feb 19;7(1):64-70.
- Tähtinen PA, Laine MK, Ruohola A. Prognostic Factors for Treatment Failure in Acute Otitis Media. *Pediatrics.* 2017 Sep;140(3):e20170072.
- Uitti JM, Tähtinen PA, Laine MK, Ruohola A. Close Follow-up in Children With Acute Otitis Media. Initially Managed Without Antimicrobials. *JAMA Pediatr.* 2016 Nov 1;170(11):1107-1108.

Quesito 9 - OMAR

- Appelman CL, Claessen JQ, Touw-Otten FW, Hordijk GJ, de Melker RA. Co-amoxiclav in recurrent acute otitis media: placebo controlled study. *BMJ.* 1991 Dec 7;303(6815):1450-2. doi: 10.1136/bmj.303.6815.1450.
- Arguedas A., Sher L., Lopez E., Sáez-Llorens X., Hamed K., Skuba K., Pierce P.F. Open label, multicenter study of gatifloxacin treatment of recurrent otitis media and acute otitis media treatment failure. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2003 22:11 (949-955)
- Arrieta A, Arguedas A, Fernandez P, Block SL, Emperanza P, Vargas SL, Erhardt WA, de Caprariis PJ, Rothermel CD. High-dose azithromycin versus high-dose amoxicillin-clavulanate for treatment of children with recurrent or persistent acute otitis media. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003 Oct;47(10):3179-86
- Bezáková N, Damoiseaux RA, Hoes AW, Schilder AG, Rovers MM. Recurrence up to 3.5 years after antibiotic treatment of acute otitis media in very young Dutch children: survey of trial participants. *BMJ.* 2009 Jun 30;338:b2525
- Block S.L., Harrison C.J., Hedrick J., Tyler R., Smith A., Hedrick R. Restricted use of antibiotic prophylaxis for recurrent acute otitis media in the era of penicillin non-susceptible *Streptococcus pneumoniae*. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 2001 61:1 (47-60).
- Cárdenas N., Martín V., Arroyo R., López M., Carrera M., Badiola C., Jiménez E., Rodríguez J.M. Prevention of recurrent acute Otitis media in children through the use of lactobacillus salivarius PS7, a target-specific probiotic strain. *Nutrients* 2018 11:2
- Casselbrant ML, Kaleida PH, Rockette HE, Paradise JL, Bluestone CD, Kurs-Lasky M, Nozza RJ, Wald ER. Efficacy of antimicrobial prophylaxis and of tympanostomy tube insertion for prevention of recurrent acute otitis media: results of a randomized clinical trial. *Pediatr Infect Dis J.* 1992 Apr;11(4):278-86.
- Damoiseaux RA, Rovers MM, Van Balen FA, Hoes AW, de Melker RA. Long-term prognosis of acute otitis media in infancy: determinants of recurrent acute otitis media and persistent middle ear effusion. *Fam Pract.* 2006 Feb;23(1):40-5.
- De Diego JI, Prim MP, Alfonso C, Sastre N, Rabanal I, Gavilan J. Comparison of amoxicillin and azithromycin in the prevention of recurrent acute otitis media. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2001 Apr 6;58(1):47-51
- Ellul D., Mohamad S.H., Miah M.S., Spielmann P., Hussain S.S.M. Recurrent acute otitis media in children: Prospective study of outcome following a six-week course of oral antibiotics. *Journal of Laryngology and Otology* 2018 132:4 (1-)
- Fauskin G. Acute otitis media in early infancy. Recurrence and prophylaxis. *Acta Paediatrica Scandinavica* 1991 80:4 (418-422)
- Fliss DM, Krauss M, Gorodischer R, Bearman J, Lieberman A. [Cefaclor and trimethoprim-sulfamethoxazole for recurrent otitis media]. *Harefuah.* 1989 Dec.1;117(11):361-3

- Foglé-Hansson M, White P, Hermansson A, Prellner K. Short-term penicillin-V prophylaxis did not prevent acute otitis media in infants. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2001 Jun 7;59(2):119-23
- Gray B. Controlled trial of sulfamethoxazole-trimethoprim for the prevention of recurrent acute otitis media in young children. *Current Chemotherapy & Immunotherapy. Proceedings of the 12th International Congress of Chemotherapy.* Florence, Italy, 1981.
- Hampton T., Whitehall E., Beasley C., Stevens K., Lowe N., Hogg E., Bhat J., Emerson H., Krishnan M., Sharma S. Recurrent acute otitis media: A survey of current management in England. *Journal of Laryngology and Otology* 2021 135:10 (855-857).
- Jacobsson S, Fogh A, Larsson P, Lomborg S. Evaluation of amoxicillin clavulanate twice daily versus thrice daily in the treatment of otitis media in children. Danish-Swedish Study Group. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1993 May;12(5):319-24
- Leach AJ, Morris PS, Mathews JD; Chronic Otitis Media Intervention Trial -One (COMIT1) group. Compared to placebo, long-term antibiotics resolve otitis media with effusion (OME) and prevent acute otitis media with perforation (AOMwiP) in a high-risk population: a randomized controlled trial. *BMC Pediatr.* 2008 Jun 2;8:23
- Mandel EM, Casselbrant ML, Rockette HE, Bluestone CD, Kurs-Lasky M. Efficacy of antimicrobial prophylaxis for recurrent middle ear effusion. *Pediatr Infect Dis J.* 1996 Dec;15(12):1074-82.
- Marchisio P, Principi N, Sala E, Lanzoni L, Sorella S, Massimini A. Comparative study of once-weekly azithromycin and once-daily amoxicillin treatments in prevention of recurrent acute otitis media in children. *Antimicrob Agents Chemother.* 1996 Dec;40(12):2732-6
- Maynard JE, Fleshman JK, Tschopp CF. Otitis media in Alaskan Eskimo children. Prospective evaluation of chemoprophylaxis. *JAMA.* 1972 Jan 31;219(5):597-9.
- Noel GJ, Blumer JL, Pichichero ME, Hedrick JA, Schwartz RH, Balis DA, Melkote R, Bagchi P, Arguedas A. A randomized comparative study of levofloxacin versus amoxicillin/clavulanate for treatment of infants and young children with recurrent or persistent acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J.* 2008 Jun;27(6):483-9.
- Odio CM, Kusmiesz H, Shelton S, Nelson JD. Comparative treatment trial of augmentin versus cefaclor for acute otitis media with effusion. *Pediatrics.* 1985 May;75(5):819-26.
- Perrin JM, Charney E, MacWhinney JB Jr, McInerney TK, Miller RL, Nazarian LF. Sulfisoxazole as chemoprophylaxis for recurrent otitis media. A double-blind crossover study in pediatric practice. *N Engl J Med.* 1974 Sep 26;291(13):664-7
- Principi N, Marchisio P, Massironi E, Grasso RM, Filiberti G. Prophylaxis of recurrent acute otitis media and middle-ear effusion. Comparison of amoxicillin with sulfamethoxazole and trimethoprim. *Am J Dis Child.* 1989 Dec;143(12):1414-8.
- Roark R, Berman S. Continuous twice daily or once daily amoxicillin prophylaxis compared with placebo for children with recurrent acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J.* 1997 Apr;16(4):376-81.
- Roos K, Larsson P. Efficacy of ceftibuten in 5 versus 10 days treatment of recurrent acute otitis media in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2000. Sep 29;55(2):109-15.
- Sáez-Llorens X, Rodriguez A, Arguedas A, Hamed KA, Yang J, Pierce P, Echols R. Randomized, investigator-blinded, multicenter study of gatifloxacin versus amoxicillin/clavulanate treatment of recurrent and nonresponsive otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2005 Apr;24(4):293-300
- Salah M., Abdel-Aziz M., Al-Farok A., Jebrini A. Recurrent acute otitis media in infants: Analysis of risk factors. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 2013 77:10 (1665-1669)
- Sher L, Arguedas A, Husseman M, Pichichero M, Hamed KA, Biswas D, Pierce P, Echols R. Randomized, investigator-blinded, multicenter, comparative study of gatifloxacin versus amoxicillin/clavulanate in recurrent otitis media and acute otitis media treatment failure in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2005 Apr;24(4):301-8

- Te Molder M., De Hoog M.L.A., Uiterwaal C.S.P.M., Van Der Ent C.K., Smit H.A., Schilder A.G.M., Damoiseaux R.A.M.J., Venekamp R.P. Antibiotic treatment for first episode of acute otitis media is not associated with future recurrences. PLoS ONE 2016 11:9
- Teele DW, Klein JO, Word BM, Rosner BA, Starobin S, Earle R Jr, Ertel CS, Fisch G, Michaels R, Heppen R, Strause NP; Greater Boston Otitis Media Study Group. Antimicrobial prophylaxis for infants at risk for recurrent acute otitis media. Vaccine. 2000 Dec 8;19 Suppl 1:S140-3
- Varsano I, Volovitz B, Mimouni F. Sulfisoxazole prophylaxis of middle ear effusion and recurrent acute otitis media. Am J Dis Child. 1985 Jun;139(6):632-5.

Polmonite Acquisita in Comunità (CAP)

PICOs

QUESITI

- 4. *In un bambino di età al di sotto dei cinque anni, con ciclo vaccinale completo (almeno due dosi di vaccinazione esavalente e pneumococcica), qual è il farmaco di prima linea nel trattamento delle CAP in forma lieve-moderata?***

P Nei bambini al di sotto dei cinque anni di età, con ciclo vaccinale completo (almeno due dosi di vaccinazione esavalente e pneumococcica), affetti da CAP lieve moderata

I la terapia antibiotica orale con amoxicillina rispetto a:

- C1 Amoxicillina-ac. clavulanico
- C2 Cefalosporine di seconda/terza generazione
- C3 Macrolidi
- C4 Beta-lattamico + macrolide

- O1 è parimenti efficace in termini di guarigione clinica?
- O2 riduce il rischio di eventi avversi?
- O3 riduce il rischio di resistenze batteriche?

- 5. *In un bambino di età al di sopra dei cinque anni, con ciclo vaccinale completo (almeno due dosi di vaccinazione esavalente e pneumococcica), qual è il farmaco di prima linea nel trattamento delle CAP in forma lieve-moderata?***

P Nei bambini al di sopra dei cinque anni di età, con ciclo vaccinale completo (almeno due dosi di vaccinazione esavalente e pneumococcica), affetti da CAP lieve moderata

I la terapia antibiotica orale con amoxicillina rispetto a:

- C1 Amoxicillina-ac. clavulanico
- C2 Cefalosporine di seconda/terza generazione
- C3 Macrolidi
- C4 Beta-lattamico + macrolide

- O1 è parimenti efficace in termini di guarigione clinica?
- O2 riduce il rischio di eventi avversi?
- O3 riduce il rischio di resistenze batteriche?

- 6. *In un bambino non vaccinato o con ciclo vaccinale non completo (<2 dosi di vaccinazione esavalente e pneumococcica) qual è il farmaco di prima linea nel trattamento delle CAP batteriche in forma lieve-moderata?***

P Nel bambino non vaccinato o con ciclo vaccinale non completo, con CAP lieve-moderata

I la terapia antibiotica orale con amoxicillina rispetto a:

- C1 Amoxicillina-ac. clavulanico
- C2 Cefalosporine di seconda/terza generazione
- C3 Macrolidi
- C4 Beta-lattamico + macrolide

- O1 è parimenti efficace in termini di guarigione clinica?

- O2 riduce il rischio di eventi avversi?
- O3 riduce il rischio di resistenze batteriche?

7. Qual è il farmaco di prima linea nel trattamento delle CAP batteriche in forma lieve-moderata nei pazienti allergici alle penicilline?

P Nei lattanti/bambini/adolescenti allergici ai beta-lattamici affetti da CAP lieve-moderata:

I la terapia antibiotica con:

- I1 macrolidi
- I2 fluorchinoloni
- I3 trimetoprim-sulfametossazolo

C rispetto alla terapia antibiotica con clindamicina

- O1 è parimenti efficace in termini di guarigione clinica?
- O2 aumenta il rischio di eventi avversi?...)?

8. Quale deve essere il dosaggio ottimale di amoxicillina nel trattamento di CAP batteriche in forma lieve-moderata?

P Nei lattanti/bambini/adolescenti affetti da CAP batterica lieve-moderata

I la terapia antibiotica con amoxicillina somministrata a:

- I1 90 mg/kg/die diviso ogni 12 ore
- I2 50 mg/kg/die diviso ogni 8 ore
- I3 50 mg/kg/die diviso ogni 12 ore

C rispetto ad amoxicillina 90 mg/kg/die diviso ogni 8 ore

- O1 è parimenti efficace in termini di guarigione clinica?
- O2 aumenta il rischio di eventi avversi?
- O3 aumenta il rischio di resistenze batteriche?

9. Quale deve essere la durata ottimale della terapia con amoxicillina nel trattamento di CAP batteriche in forma lieve-moderata?

P Nei lattanti/bambini affetti da CAP batterica lieve-moderata

I la terapia antibiotica con amoxicillina di durata:

- I1 7 giorni
- I2 5 giorni
- I3 3 giorni

C rispetto alla terapia antibiotica di 10 giorni di durata

- O1 è parimenti efficace in termini di guarigione clinica?
- O2 aumenta il rischio di eventi avversi?
- O3 aumenta il rischio di resistenze batteriche?

10. Qual è la terapia antibiotica più adeguata in un bambino al di sotto dei cinque anni di età con peggioramento clinico dopo 48 ore della terapia di prima linea con amoxicillina?

P Nei lattanti/bambini al di sotto di cinque anni di età con mancata risposta clinica alla terapia antibiotica di prima linea con amoxicillina

I una diversa terapia antibiotica orale:

- I1 Amoxicillina-ac. Clavulanico
- I2 Cefalosporine seconda/terza generazione
- I3 Macrolidi

I4 Amoxicillina + macrolide
C rispetto alla terapia con ceftriaxone EV
O1 è parimenti efficace in termini di guarigione clinica?
O2 aumenta il rischio di eventi avversi?
O3 aumenta il rischio di resistenze batteriche?

11. Qual è la terapia antibiotica più adeguata per un bambino al di sopra dei cinque anni di età con peggioramento clinico dopo 48 ore di terapia di prima linea con amoxicillina?

P Nei bambini/adolescenti al di sopra di cinque anni di età con mancata risposta clinica alla terapia antibiotica di prima linea con amoxicillina
I una diversa terapia antibiotica orale:
I1 Amoxicillina-ac. Clavulanico
I2 Cefalosporine seconda/terza generazione
I3 Macrolidi
I4 Amoxicillina + macrolide
C rispetto alla terapia con ceftriaxone EV
O1 è parimenti efficace in termini di guarigione clinica?
O2 aumenta il rischio di eventi avversi?
O3 aumenta il rischio

Parole Chiave

Stringa di ricerca

(newborn* OR neonat* OR infan* OR toddler* OR pre-schooler* OR preschooler* OR child* OR children OR adolescen* OR pediatr* OR paediatr* OR youth* OR teen* OR kid OR baby OR babies)

AND

("community-acquired pneumon*" OR "community acquired pneumon*" OR "community-acquired bronchopneumon*" OR "community acquired bronchopneumon*" OR "CAP" OR "C.A.P." OR "pleural effusion" OR "round pneumonia" OR "interstitial pneumon*" OR "atypical pneumon*")

AND

("anti-bacterial*" OR "antibacterial*" OR "antibiotic*" OR "anti-infective" OR "bactericid*" OR "bacteriocid*" OR "antimicrobial*" OR "treatment*" OR "therap*")

AND

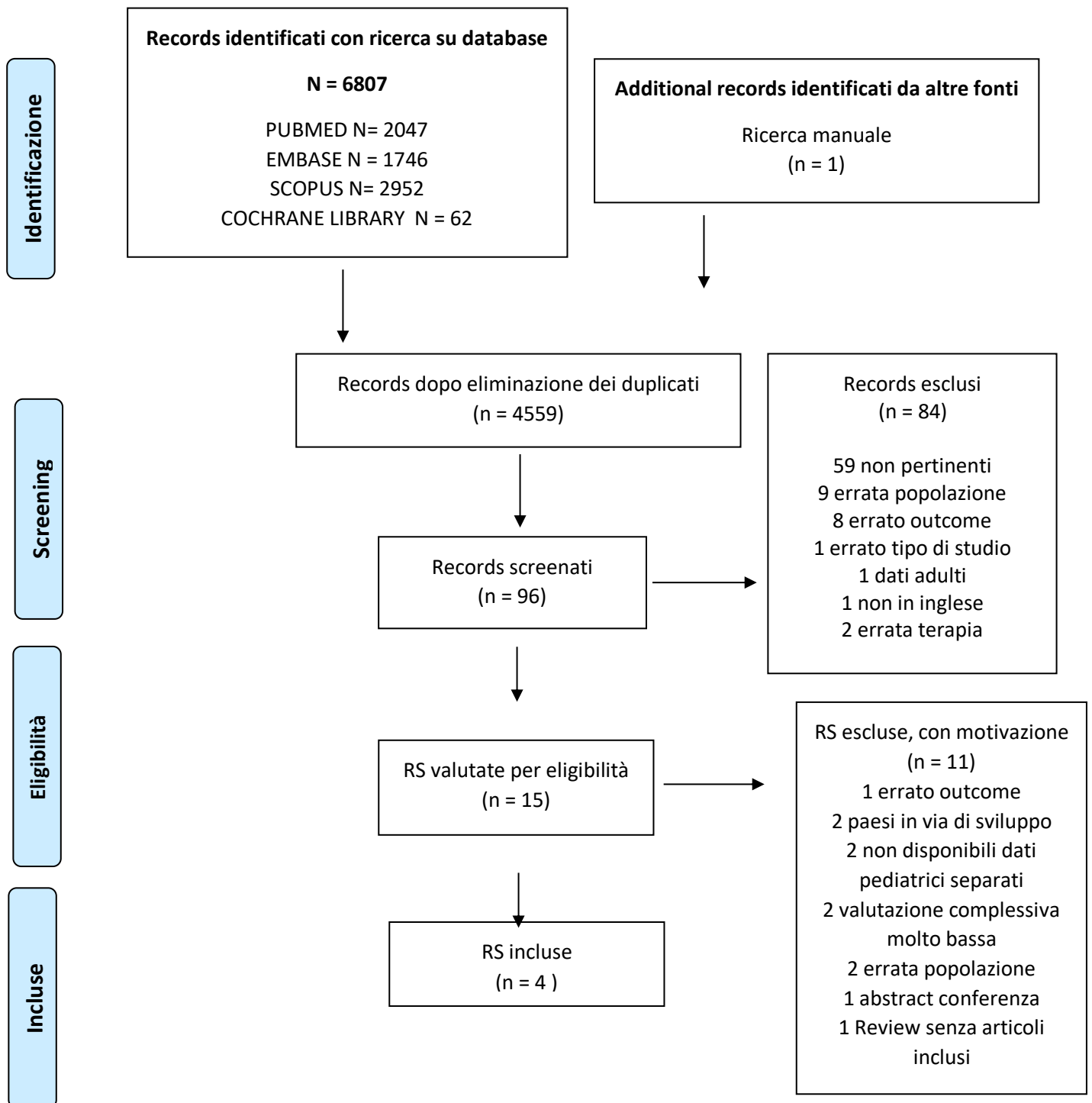
(("first-line therap*" OR "first line therap*" OR "first line management*" OR "first-line management" OR "first line treatment" OR "first-line treatment") OR ("second-line therap*" OR "second line therap*" OR "second line management*" OR "second-line management" OR

“second-line treatment” OR “second line treatment”) OR (“posology” OR “dose” OR “dosage” OR “duration of administration” OR “time of administration” OR “days of therapy” OR “days of treatment” OR “DOT” OR “length of therapy” OR “length of treatment” OR “LOT” OR “method of administration” OR “route of administration” OR “intravenous” OR “intramuscular” OR “oral” OR “systemic therap*” OR “systemic treatment”) OR (“clinical healing” OR “healing” OR “clinical recovery” OR “recovery” OR “clinical improvement*” OR “clinical worsening” OR “worsening” OR “clinical deterioration” OR “clinical decay” OR “clinical outcome*” OR “outcome*”) OR (“allergy to penicillin*” OR “penicillin allergy” OR “penicillin hypersensitivity” OR “penicillin side effect*” OR “beta-lactam allergy” OR “beta-lactam hypersensitivity”) OR (“Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions” OR “adverse effect*” OR “adverse drug reaction*” OR “drug side effect*”) OR (“drug resistan*” OR “antimicrobial resistan*” OR “antibacterial resistan*” OR “antibiotic resistan*”))

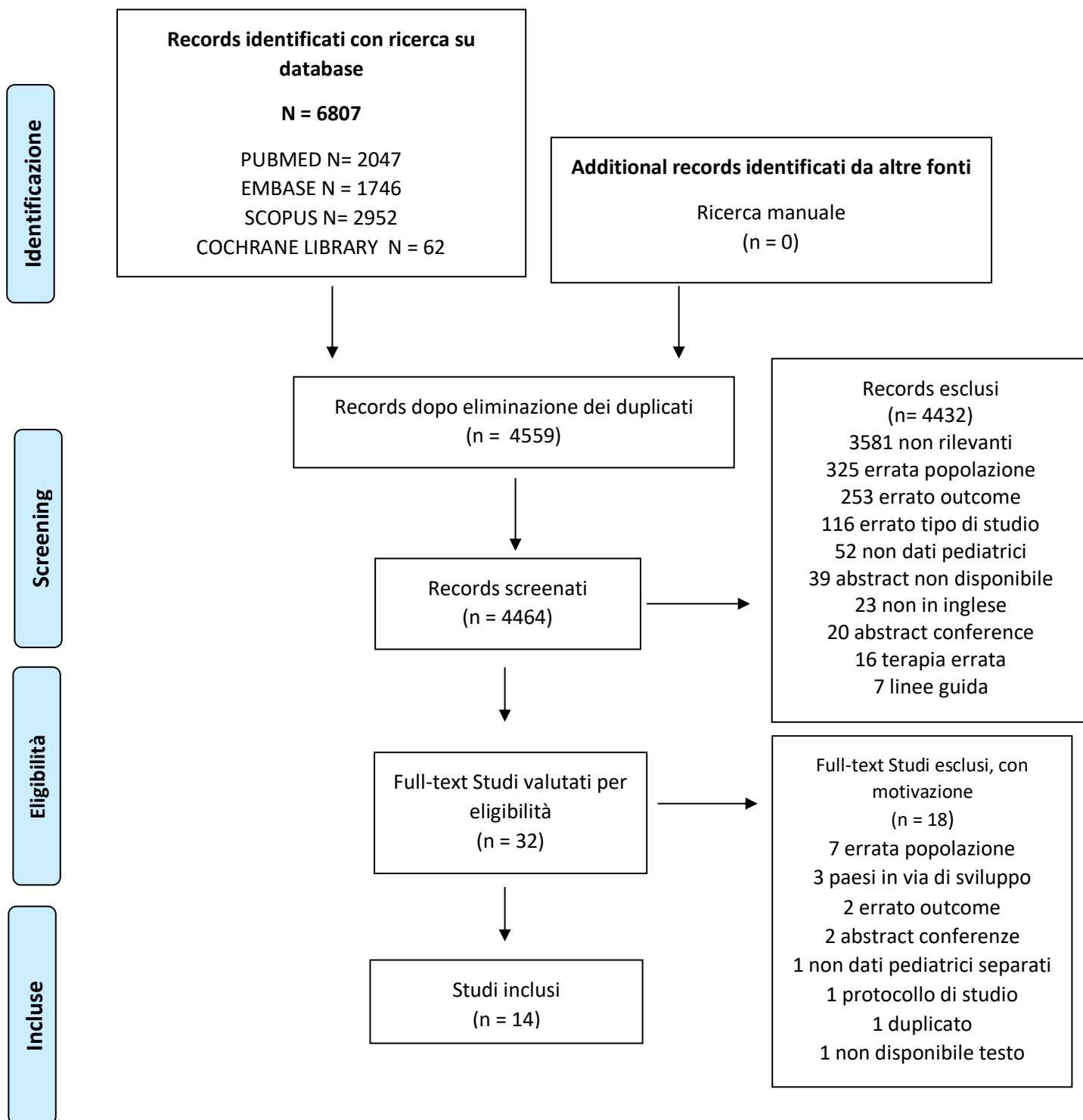
AND

Limit: 2012-2022

Algoritmo ricerca RS



Algoritmo ricerca Studi



4. POLMONITE ACQUISITA IN COMUNITÀ (CAP)

VALUTAZIONE METODOLOGICA DELLE EVIDENZE

Tabella S4.1 Valutazione delle Revisioni Sistematiche

AMSTAR 2	Kuitunen et al., 2022 (65)	Ashy et al., 2022	Biondi et al., 2014 (53)	Lodha et al., 2013 (50)	Saeedy et al., 2020	Gardiner et al., 2015 (54)
1. Le domande di ricerca e i criteri di inclusione per la revisione includevano i componenti di PICO? (Si No)	Si	Si	Si	Si	Si	Si
2. Il report dell RS conteneva una dichiarazione esplicita che i metodi della revisione erano stati stabiliti prima di condurre la revisione e il report giustificava eventuali deviazioni significative dal protocollo? (Si / Si parziale / No)	Si	Si parziale (mancano giustificazioni a deviazioni dal protocollo)	Si	Si	Si	Si
3. Gli autori della revisione hanno giustificato la loro selezione dei disegni degli studi da includere nella revisione? (Si No)	Si	Si	Si	Si	Si	Si

4. Gli autori della revisione hanno utilizzato una strategia di ricerca bibliografica completa? (Sì / Sì parziale / No)	Sì parziale (3 database)	Si parziale (3 database + registri trials ma non sono state consultate le voci bibliografiche degli studi inclusi)	Si	Si parziale (No Pubmed)	Si	Si
5. Gli autori della revisione hanno eseguito la selezione degli studi in doppio? (Sì No)	Si	Si	Si	Si	Si	Si
6. Gli autori della revisione hanno eseguito l'estrazione dei dati in doppio? (Sì No)	Si	Si	Si	Si	Si	Si
7. Gli autori della revisione hanno fornito l'elenco degli studi esclusi e hanno giustificato le esclusioni? (Sì / Sì parziale / No)	Si parziale (giustificata esclusione ma manca elenco studi esclusi)	No	No	Si	No	Si
8. Gli autori hanno descritto gli studi inclusi in modo sufficientemente dettagliato? (Sì / Sì parziale / No)	Si	Si parziale (manca descrizione dettagliata popolazione)	Si	Si	Si	Si
9. Gli autori hanno utilizzato una tecnica soddisfacente per valutare il rischio di bias (RoB) nei singoli studi inclusi nella	Si	Si	Si	Si	Si	Si

RS? (Sì / Sì parziale / No / Include solo NRSI-RCT)						
10. Gli autori hanno riportato le fonti di finanziamento degli studi inclusi nella revisione? (Sì No)	No	Si	Si	No	No	Si
11. Se è stata eseguita una meta-analisi, gli autori hanno usato metodi appropriati per l'accorpamento statistica dei risultati? (Sì / No / Nessuna meta-analisi condotta)	Si	Si	Si	Nessuna meta-analisi condotta	Non riportato nei metodi	Non eseguita
12. Se è stata eseguita la meta-analisi, gli autori hanno valutato il potenziale impatto del RoB nei singoli studi sui risultati della meta-analisi o di altre sintesi delle evidenze? (Sì / No / Nessuna meta-analisi condotta)	Si	No	Si	Nessuna meta-analisi condotta	No	Non eseguita
13. Gli autori hanno tenuto conto del RoB nei singoli studi nell'interpretare/discutere i risultati della revisione? (Sì No)	Si	No	Si	Si	No	si
14. Gli autori hanno fornito una spiegazione soddisfacente ed hanno	Si	Si	Si	Si	Si	si

discusso su qualsiasi eterogeneità osservata nei risultati della revisione? (Si No)						
15. Se hanno eseguito una sintesi quantitativa, gli autori hanno condotto un'adeguata ricerca dei bias della pubblicazione (bias di piccoli studi) e hanno discusso del suo probabile impatto sui risultati della revisione? (Si / No / Nessuna meta-analisi condotta)	Si	Si	Si	Nessuna meta-analisi condotta	Si	Non eseguita metanalisi
16. Gli autori hanno riportato le potenziali fonti di conflitto di interessi, compresi eventuali finanziamenti ricevuti per la conduzione della revisione? (Si No)	Si	Si	Si	Si	Si	si
VALUTAZIONE COMPLESSIVA	Moderata	Molto bassa	Moderata	Moderata	Molto bassa	Elevata
	1 critico parziale 1 non critico	3 critici 2 non critici	1 critico parziale 0 non critici	0 critici (metanalisi non condotta) 1 non critico	2 critici 1 critico parziale 2 non critici	Non eseguita metanalisi
* <u>presenza di 1 item critico e 2 items non-critici falliti (n. 3, 15 e 16)</u>						

Tabella S4.2. RS escluse con motivazione

SRs ESCLUSE	Motivo dell'esclusione
Antibiotic use for community-acquired pneumonia in neonates and children: WHO evidence review (2018, Mathur)	Hospitalised children with severe and very severe pneumonia
Evidence for short duration of antibiotic treatment for non-severe community acquired pneumonia (CAP) in children - are we there yet? A systematic review of randomised controlled trials (2014, Ben Shimol)	Solo uno studio da high income country
Short-course versus long-course oral antibiotic treatment for infections treated in outpatient settings: a review of systematic reviews (Dawson-Hahn, 2017)	The studies about pneumoniae are conducted in lower-middle income countries or in adult populations
Clinical cure rates in subjects treated with azithromycin for community-acquired respiratory tract infections caused by azithromycin-susceptible or azithromycin-resistant <i>Streptococcus pneumoniae</i> : analysis of Phase 3 clinical trial data (Zhanel, 2014)	Separate data for children not available

	Selezione				Comparabilità	Outcome				
	Rappresentatività della coorte esposta	Selezione della coorte non esposte	Accertamento dell'esposizione	Dimostrazione che l'outcome di interesse non è presente all'inizio dello studio	Comparabilità delle coorti sulla base del disegno o dell'analisi	Valutazione dell'outcome	Il follow-up è stato abbastanza lungo affinché l'outcome si verifichi?	Adeguatezza del follow-up delle coorti	Totale	Valutazione
Short- Versus Prolonged-Duration Antibiotics for Outpatient Pneumonia in Children Shapiro, 2021 (66)				*	*	**	*	*	6	moderate
Antibiotic Choice and Clinical Outcomes in Ambulatory Children with Community-Acquired Pneumonia		*		*	*	*	*	*	6	moderate

Lipsett, 2021 (49)										
Comparative Effectiveness of Beta-lactam vs. Macrolide monotherapy in Children with Pneumonia Diagnosed in the Outpatient Setting		*	*	*	*	*	*	*	7	good
Ambroggio, 2015 (46)										
Beta-Lactam Versus Beta-Lactam/Macrolide Therapy in Pediatric Outpatient Pneumonia		*	*	*	*	*	*	*	7	good
Ambroggio, 2016 (47)										
Antibiotic Treatment for Children Hospitalized With Community-Acquired		*	*	*	*	*			5	moderate

Antimicrobial Therapy for Children Hospitalized With Pneumonia										
Williams, 2013 (52)										

S4.3.2.

	Newcastle Quality Assessment Scale								
	STUDI CROSS-SECTIONAL								
	Selezione				Comparabilità	Outcome			
	Rappresentatività del campione	Numerosità campionaria	Non rispondenti	Accertamento dell'esposizione (max 2)	Comparabilità dei gruppi, i fattori confondenti sono controllati (max 2)	Valutazione dell'outcome (max 2)	Test statistico	Totale	Valutazione
Effects of clinical pathway implementation on antibiotic prescriptions for pediatric			*	*	*	**	*	6	moderate

community-acquired pneumonia, Donà et al., 2018 (38)									
Impact of a Guideline on Management of Children Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia Newman, 2012 (48)			*	*	*	**	*	6	moderate

RCT (Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration. Review Manager 5 (RevMan 5). Version 5.3. Copenhagen: Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014)

Figura S4.3. Risk of bias summary: review authors' judgements about each risk of bias item for each included study.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Barratt 2021	+	+	+	+	+	+	
Greenberg 2014	+	+	+	?	+	-	
Pernka 2021	+	+	+	+	+	+	
Williams 2022	+	+	+	+	+	+	

Figura S4.4. Risk of bias graph: review authors' judgements about each risk of bias item presented as percentages across all included studies

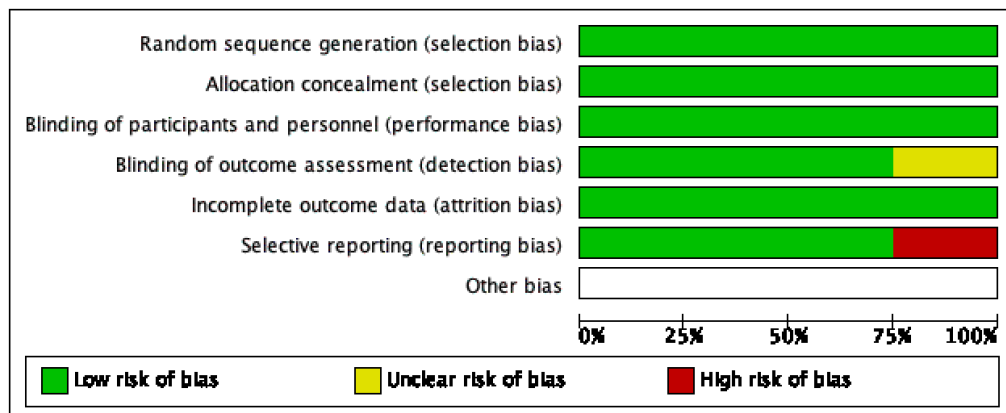


Tabella S4.4. Studi esclusi con motivazione

STUDI ESCLUSI	Motivo dell'esclusione
The Association of Antibiotic Duration with Successful Treatment of Community-Acquired Pneumonia in Children (Same, 2021)	Hospitalized children
Changing clinical practice: management of paediatric community-acquired pneumonia (Elemraid, 2014)	outcome errato
Use of antibiotics and factors associated with treatment failure among 152,245 patients with pneumonia treated in the community — a retrospective cohort study (Reiner-Benaim, 2022)	Not separate paediatric data
Effect of Amoxicillin Dose and Treatment Duration on the Need for Antibiotic Re-treatment in Children With Community-Acquired Pneumonia The CAP-IT Randomized Clinical Trial (Bielicki, 2021)	Same study as Barratt, published in a different journal
Randomized double-blind controlled trial of short vs. Standard course outpatient therapy of community acquired pneumonia in children (SCOUT-CAP) (Williams, 2020)	Conference abstract
Short-course antimicrobial therapy for paediatric respiratory infections (SAFER): A multicentre, randomized, controlled, blinded, noninferiority trial (Pernica, 2020)	Conference abstract
Short-course antimicrobial therapy for paediatric respiratory infections (SAFER): study protocol for a randomized controlled trial (Pernica, 2018)	Study protocol
Evolution of acute infection with atypical bacteria in a prospective cohort of children with community-acquired pneumonia receiving amoxicillin (Nascimento-Carvalho, 2017)	Low-income countries

Comparison of oral amoxicillin given thrice or twice daily to children between 2 and 59 months old with non-severe pneumonia: A randomized controlled trial (Vilas-Boas, 2014)	Low-income countries
Clinical Profile And Comparison Of Narrow Versus Broad Spectrum Antibiotic Therapy For Community Acquired Pneumonia In Children Hospitalized At Tertiary Care Centre (Sharma, 2020)	Low-income countries
Efficacy and safety of tosufloxacin tosilate hydrate for the treatment of community-acquired pneumonia in children (Sakata, 2014)	No full text available
Comparative Effectiveness of Empiric b-Lactam Monotherapy and b-Lactam–Macrolide Combination Therapy in Children Hospitalized with Community-Acquired Pneumonia (Ambroggio 2012)	Wrong population (inpatient, complicated CAP)
Effectiveness of β -Lactam Monotherapy vs Macrolide Combination Therapy for Children Hospitalized With Pneumonia (Williams, 2017)	Wrong population (inpatient, complicated CAP)
Comparative Effectiveness of Ceftriaxone in Combination with a Macrolide Compared with Ceftriaxone Alone for Pediatric Patients Hospitalized with Community Acquired Pneumonia (Leyenaar, 2014)	Wrong population (inpatient, complicated or severe CAP)
Rapid defervescence after doxycycline treatment of macrolide-resistant Mycoplasma pneumoniae-associated community-acquired pneumonia in children (Lung, 2013)	Wrong population (inpatient, complicated CAP)
Antibiotic Use and Outcomes in Young Children Hospitalized With Uncomplicated Community-Acquired Pneumonia (Hofto, 2022)	Wrong outcome (manca PICO)

IV Penicillin G is as effective as IV cefuroxime in treating community-acquired pneumonia in children (Amarilyo, 2014)	Wrong population (inpatient, complicated CAP)
Pediatric community-acquired pneumonia treated with a three-day course of tebipenem pivoxil (Sakata, 2017)	Wrong study design

4. POLMONITE ACQUISITA IN COMUNITÀ (CAP)

RISULTATI RS E STUDI

<p>Quesito 4.4 In un bambino di età al di sotto dei cinque anni, con ciclo vaccinale completo (almeno due dosi di vaccinazione esavalente e pneumococcica), qual è il farmaco di prima linea nel trattamento delle CAP in forma lieve-moderata?</p>	<p>P Nei bambini al di sotto dei cinque anni di età, con ciclo vaccinale completo (almeno due dosi di vaccinazione esavalente e pneumococcica), affetti da CAP lieve moderata</p> <p>I la terapia antibiotica orale con amoxicillina rispetto a:</p> <p>C1 Amoxicillina-ac. clavulanico C2 Cefalosporine di seconda/terza generazione C3 Macrolidi C4 Beta-lattamico + macrolide</p> <p>O1 è parimenti efficace in termini di guarigione clinica? O2 riduce il rischio di eventi avversi? O3 riduce il rischio di resistenze batteriche?</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Tabella S4.5. Caratteristiche, Risultati e Conclusioni delle RS

Revisione Sistemática	Popolazione e Scopo della RS	Risultati	Conclusioni
<p>Antibiotics for community-acquired lower respiratory tract infections secondary to <i>Mycoplasma pneumoniae</i> in children</p> <p>Gardiner, 2015 (54)</p>	<p>1912 bambini con infezioni del basso tratto respiratorio (LRTI) secondarie a infezioni da <i>M. pneumoniae</i> acquisite in comunità sono stati arruolati da 7 studi</p>	<p>La review non è riuscita a trovare alcun RCT che valutasse specificamente l'efficacia degli antibiotici per le LRTI secondarie a <i>M. pneumoniae</i></p> <p>In molti studi, la risposta clinica non differiva tra bambini randomizzati ad una terapia antibiotica con un macrolide rispetto a bambini con una terapia antibiotica diversa da quella con macrolide</p>	<p>Non c'è sufficiente evidenza per trarre alcuna conclusione specifica riguardo l'efficacia degli antibiotici per questa condizione nei bambini (sebbene un trial suggerisce che i macrolidi possano essere più efficaci in alcuni bambini con LRTI secondarie a <i>Mycoplasma</i>). L'uso di antibiotici deve essere bilanciato con i possibili effetti avversi.</p>
<p>Treatment of mycoplasma pneumonia: A systematic review</p> <p>Biondi, 2014 (53)</p>	<p>Lo scopo dello studio è stato fornire una revisione della letteratura disponibile sulla terapia antibiotica nei bambini con infezione delle basse vie aeree da <i>Mycoplasma pneumoniae</i> e confrontare l'efficacia di antibiotici con e senza spettro di azione per <i>M. pneumoniae</i>.</p> <p>Setting: non specificato</p> <p>Popolazione: pazienti pediatrici (<18 anni) con CAP o CA-LRTI e diagnosi eziologica per <i>M. pneumoniae</i>.</p> <ul style="list-style-type: none"> 4294 pazienti in 16 studi inclusi in totale per analisi qualitativa 	<p>In termini di miglioramento clinico globale:</p> <ul style="list-style-type: none"> 4 di 5 RCTs non hanno trovato un beneficio clinico 1 studio di coorte retrospettivo ha identificato un miglioramento significativo nella durata della febbre nei pazienti trattati con macrolidi, sebbene clinicamente c'era una larga sovrapposizione nel range di durata della febbre (3.0–6.8 vs 3.4–7.9 giornis; P = .04), e non c'era una 	<p>La maggior parte degli studi inclusi nella nostra revisione sistemática non ha mostrato un beneficio clinico significativo della terapia dello spettro di <i>M. pneumoniae</i> nelle CA-LRTI.</p> <p>Dei 9 studi che hanno esaminato specificamente la questione del trattamento di <i>M. pneumoniae</i> nei bambini con CA-LRTI secondaria a <i>M. pneumoniae</i>, quasi tutti gli studi prospettici non hanno mostrato alcun beneficio clinico. I restanti studi suggeriscono generalmente una diminuzione della durata della</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • 723 pazienti in 8 studi per prima metanalisi • 445 pazienti in 5 RCT per seconda metanalisi 	<p>differenza significativa negli altri segni o sintomi, conta dei globuli bianchi, o livelli di proteina C reattiva</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 studio caso-controllo retrospettivo ha evidenziato un miglioramento clinico globale • 2 studi hanno identificato una riduzione nella durata della febbre, sebbene questi siano stati classificati tra quelli con la più bassa qualità delle evidenze in questa review. • Esposito et al (studio A) è stato l'unico RCT ad identificare un beneficio clinico, ma la popolazione includeva bambini con infezioni delle alte vie respiratorie (URTI). <p>Due meta-analisi sono state tentate usando la differenza del rischio come effetto di trattamento:</p> <ul style="list-style-type: none"> • la prima includeva tutti e 8 gli studi che usavano variabili dicotomiche. Comunque, c'era un largo grado di eterogeneità (P=0.001), da sommarsi al bias di pubblicazione ed effetti di trattamento largamente variabili. • Una seconda analisi ha usato solo 5 RCT e ha dimostrato una differenza di rischio combinata di 0.12 (CI 95%, 20.04 - 0.20) <p>Questa scoperta suggerisce che il 12% dei bambini trattati con un macrolide avrà un miglioramento clinico più rapido, corrispondente a un numero necessario per il trattamento (NNT) di 8,33, ma l'intervallo di confidenza che si sovrappone allo 0% nega la rilevanza statistica. Tra gli studi è rimasta una notevole eterogeneità (P = .02). Il funnel plot ha rivelato il potenziale per il bias di pubblicazione contro piccoli studi che mostrano un effetto del trattamento.</p>	<p>febbre, non necessariamente rilevante dal punto di vista clinico, e la maggior parte di questi sono classificati di bassa qualità oppure molto bassa.</p> <p>La nostra revisione sistematica fornisce prove non sufficienti per sostenere le conclusioni. La durata della febbre può essere diminuita, ma l'impatto clinico di questo effetto non è chiaro, e abbiamo identificato pochi studi di alta qualità per supportare tale affermazione.</p>
--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Tabella S4.6. Caratteristiche e Risultati degli Studi inclusi

Studio (Autore, anno)	Disegno dello studio	Popolazione (N°, Stato, setting, condizione)	Intervento/esposizio ne	Outcome primario	Misure dell'effetto	Outcomes secondari	Follow-up	Risultati	Funding
--------------------------	-------------------------	----------------------------------------------------	----------------------------	------------------	---------------------	-----------------------	-----------	-----------	---------

<p>Comparative Effectiveness of Beta-lactam vs. Macrolide monotherapy in Children with Pneumonia Diagnosed in the Outpatient Setting</p> <p>Ambroggio, 2015 (46)</p>	<p>Studio di coorte retrospettivo</p>	<p>1,999 bambini con CAP trattati nel setting extra-ospedaliero, dei quali 1,164 abbinati nel gruppo di trattamento</p> <p>USA: pazienti di età compresa tra 1 e 18 anni con CAP non complicata</p>	<p>Esposizione primaria: prescrizione di monoterapia beta-lattamica o macrolide.</p>	<p>L'outcome primario per questo studio è stato il fallimento del trattamento, definito come una visita di follow-up con un codice ICD-9 correlato ad una diagnosi di patologia respiratoria, associata ad un cambiamento nella terapia antibiotica sia in ambito ambulatoriale (in presenza o via telefono), nel pronto soccorso, o come ricovero ospedaliero entro 14 giorni dalla diagnosi iniziale di CAP.</p>	<p>Il metodo dei "Propensity scores" è stato utilizzato per determinare la probabilità di ricevere una monoterapia con macrolide.</p> <p>Modelli di regressione logistica con variabili multiple hanno stimato l'associazione tra monoterapia con macrolide e fallimenti terapeutici.</p>	<p>-</p>	<p>Follow-up di 14 giorni, scelto perché lavori precedenti riguardo pazienti inizialmente trattati al di fuori del setting ospedaliero e successivamente ospedalizzati affetti da CAP hanno dimostrato che gli eventi avversi che avvengono oltre i 14 giorni sono tipicamente non correlati all'iniziale episodio di polmonite.</p> <p>Il follow-up presso cliniche specializzate non è stato considerato un fallimento del trattamento in quanto questi sono stati accessi programmati, rispetto a visite emergenti legate al fallimento del trattamento</p>	<p>I pazienti che hanno ricevuto la monoterapia con macrolide non hanno presentato alcuna differenza statistica nel fallimento del trattamento, indipendentemente dall'età, rispetto ai pazienti che hanno ricevuto la monoterapia con beta-lattamico.</p> <p>Tra i bambini di età inferiore ai 6 anni, non c'è stata una differenza statisticamente significativa nel fallimento del trattamento entro 14 giorni tra coloro che ricevono la monoterapia beta-lattamica e quelli che ricevono la monoterapia con macrolide [Adjusted Odds Ratio (AOR): 0,90; 95% CI: 0,37, 2,22].</p> <p>Tra coloro che avevano 6 anni di età e oltre, i bambini che hanno ricevuto la monoterapia con macrolide hanno avuto una probabilità non statisticamente significativa di fallimento del trattamento entro 14 giorni rispetto ai bambini di 6 anni di età che hanno ricevuto la monoterapia con beta-lattamico (AOR: 0,48; 95% CI: 0,22, 1,01).</p>	<p>Dr. Ambroggio dal Ruth L. Kirschstein National Research Service Award (NRSA T32HP10027-14-00), fornito al Dr. Shah dal National Institute of Allergy and Infectious Diseases (K01 73729) e Robert Wood Johnson Foundation, tramite un premio accademico della sua facoltà di medicina, fornito al Dr. Metlay dall'Istituto Nazionale di Allergia e malattie infettive (K24AI073957).</p>
<p>Beta-Lactam Versus Beta-Lactam/Macrolide Therapy in Pediatric Outpatient Pneumonia</p> <p>Ambroggio, 2016 (47)</p>	<p>Studio di coorte retrospettivo</p>	<p>717 pazienti con CAP non complicata trattati nel setting extra-ospedaliero</p> <p>USA: pazienti da 1 a 18 anni di età</p>	<p>Esposizione primaria: prescrizione di monoterapia beta-lattamica o combinazione di beta-lattamico con macrolide</p>	<p>L'outcome primario era il fallimento del trattamento, definito come una visita di follow-up entro 14 giorni dalla diagnosi, risultante in un cambio del regime</p>	<p>La regressione logistica all'interno di una coorte limitata con propensity score è stata utilizzata per stimare la probabilità di fallimento del trattamento.</p>	<p>-</p>	<p>Follow-up di 14 giorni perché tra i pazienti ricoverati in ospedale con CAP, gli eventi avversi che si verificano oltre i 14 giorni non sono in genere correlati all'episodio iniziale di polmonite. Per minimizzare la potenziale erronea classificazione del fallimento del trattamento, l'analisi è stata ripetuta limitando il</p>	<p>Di 717 bambini nella coorte analitica, 570 (79,4%) hanno ricevuto la monoterapia beta-lattamica e 147 (20,1%) hanno ricevuto la terapia combinata. Tra coloro che hanno ricevuto la terapia combinata il 58,2% dei bambini aveva meno di 6 anni. Il fallimento del trattamento si è verificato in 55 bambini (7,7%),</p>	<p>Ruth L. Kirschstein National Research Service Award, Number: NRSA T32HP10027-14-00; National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Number: K01</p>

				di terapia antibiotica.			tempo-finestra per il fallimento del trattamento a 7 giorni dall'iniziale diagnosi di CAP.	tra cui l'8,1% dei destinatari della monoterapia e il 6,1% dei destinatari della terapia combinata. I tassi di fallimento del trattamento sono stati più alti nei pazienti tra 6-18 anni che ricevono la monoterapia (12,9%) e più bassi nei pazienti tra 6-18 anni che ricevono la terapia combinata (4,0%). I pazienti di età compresa tra 6 e 18 anni che hanno ricevuto la terapia combinata avevano meno probabilità di fallire il trattamento rispetto a quelli che hanno ricevuto la monoterapia beta-lattamica (propensity-adjusted odds ratio 0,51; intervallo di confidenza del 95%, 0,28, 0,95).	AI73729; Robert Wood Johnson Foundation; National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Number: K24 AI073957.
Effects of clinical pathway implementation on antibiotic prescriptions for pediatric community-acquired pneumonia Donà, 2018 (38)	BA	97, Italia, EmergencyDepartment CAP non complicate	Raccomandazioni specifiche (Clinical Pathway Implementation, CP) per CAP per incrementare l'uso di antibiotici a spettro ristretto e ridurre i giorni di terapia.	Cambio nella prescrizione dell'antibiotico-terapia	Tasso di prescrizioni di antibiotici a spettro ristretto d'azione, prima e dopo la riduzione dei giorni di terapia.	Fallimento del trattamento, prescrizione di antibiotici ad ampio spettro.	30 giorni	Prima dell'implementazione il 50% dei bambini (28/56) ha ricevuto esclusivamente amoxicillina, rispetto al 73,2% (30/41) dopo il rilascio delle CP. La durata della terapia mediana pre-intervento era 10 giorni (intervallo 3-15), mentre la durata della terapia mediana post-intervento era 8 (intervallo 5-10) (p<0.0001) come raccomandato nel CP, con una tendenza decrescente in tutti i sottoperiodi successivi all'implementazione. Nel periodo pre-CP, il fallimento del trattamento si è verificato nel 2,3% (1/44) dei casi, mentre l'11,8% (4/34) ha fallito il trattamento nel periodo post-CP (p = 0,29)	No

<p>Antibiotic Choice and Outcomes in Ambulatory Children with Community-Acquired Pneumonia</p> <p>Lipsett, 2021 (49)</p>	<p>Studio osservazionale retrospettivo di coorte</p>	<p>252.177 visite per polmonite di comunità</p> <p>USA</p> <p>Bambini da a 0 a 18 anni di età con diagnosi di CAP dal 2010 al 2016</p>	<p>L'esposizione era la classe di antibiotico: a spettro ristretto (aminopenicilline), ad ampio spettro (amoxicillina/acido clavulanico e cefalosporine), macrolidi in monoterapia, macrolidi con antibiotici a spettro ristretto o macrolidi con antibiotici ad ampio spettro.</p>	<p>È stata valutata l'associazione tra l'antibiotico scelto e gli esiti del successivo ricovero in ospedale, lo sviluppo di polmonite grave e la necessità di cambiare terapia antibiotica.</p>	<p>La scelta degli antibiotici è stata descritta per la coorte complessiva e stratificata per gruppo di età e tipo di visita. I confronti tra due variabili sono stati effettuati utilizzando i test chi quadro e Wilcoxon Rank Sum. L'uso dei diversi antibiotici è stato suddiviso per anno e indagato come tendenze di utilizzo nel tempo utilizzando il test di Cochran-Armitage. La regressione logistica multivariata è stata utilizzata per determinare la probabilità di ciascun outcome in funzione della classe di antibiotici utilizzata.</p>	<p>-</p>	<p>7 giorni</p>	<p>Tra le 252.177 visite ambulatoriali per polmonite, la monoterapia con macrolidi è stata utilizzata nel 43,2%, gli antibiotici a spettro ristretto nel 26,1% e gli antibiotici ad ampio spettro nel 24,7%. Un totale di 1488 bambini (0,59%) sono stati successivamente ricoverati in ospedale e 117 (0,05%) hanno sviluppato polmonite grave. Rispetto ai bambini che hanno ricevuto antibiotici a spettro ristretto, le probabilità di un successivo ricovero sono risultate più alte nei bambini che ricevevano antibiotici ad ampio spettro (aOR=1,34 [95%CI 1,17-1,52]) e inferiori nei bambini che ricevevano la monoterapia con macrolidi (aOR=0,64 [95% CI 1,17-1,52]) CI 0,55-0,73) e la terapia combinata con macrolidi e antibiotici a spettro ristretto (aOR=0,62 [IC 95% 0,39-0,97]). I bambini che hanno ricevuto la monoterapia con macrolidi hanno presentato minori probabilità di sviluppare una polmonite grave rispetto ai bambini che hanno ricevuto antibiotici a spettro ristretto (aOR=0,56, IC 95% 0,33-0,93). Tuttavia, la differenza di rischio assoluto è risultata < 0,5% per tutte le analisi.</p>	<p>Non disponibile</p>
<p>Comparative Effectiveness of Empiric Antibiotics for Community-</p>	<p>Studio osservazionale retrospettivo di coorte</p>	<p>492 bambini ricoverati</p> <p>USA</p>	<p>Confronto tra trattamenti empirici con antibiotici a</p>	<p>Durata della degenza ospedaliera (LOS)</p>	<p>I pazienti sono stati abbinati utilizzando i punteggi di propensione che hanno determinato la probabilità di ciascun</p>	<p>Nuovo ricovero entro 7 giorni, costi giornalieri, durata della febbre e durata</p>	<p>7 giorni</p>	<p>La terapia a spettro ristretto non è risultata inferiore agli antibiotici ad ampio spettro in tutti gli outcomes misurati tra cui LOS, durata</p>	<p>Nessuno</p>

Acquired Pneumonia Queen, 2014 (51)		Polmonite di comunità non complicata	spettro ristretto e a spettro esteso.		paziente di ricevere una copertura empirica ristretta o ampia. L'analisi di regressione logistica multivariata ha valutato la relazione tra l'antibiotico utilizzato e gli outcomes.	della supplementazione di ossigeno.		dell'ossigenoterapia, durata della febbre, costi giornalieri e costi complessivi o tassi di nuova ospedalizzazione entro 7 giorni.	
Narrow Vs Broad-spectrum Antimicrobial Therapy for Children Hospitalized With Pneumonia Williams, 2013 (52)	Studio osservazionale retrospettivo di coorte	15564 bambini di età > 6 mesi e vaccinati. USA Pazienti ricoverati con diagnosi di CAP non complicata	Confronto tra trattamenti empirici con antibiotici a spettro ristretto (ampicillina o penicillina) e a spettro esteso (ceftriaxone o cefotaxime).	Durata della degenza ospedaliera (LOS)	LOS	Ricovero in terapia intensiva, nuova ospedalizzazione e per qualunque causa e costi totali per il ricovero e per la malattia	14 giorni	Non c'è stata alcuna differenza nella durata del soggiorno, ricovero in terapia intensiva o riammissione entro 14 giorni tra i due gruppi.	Nessuno

<p>Quesito 4.5. In un bambino di età al di sopra dei cinque anni, con ciclo vaccinale completo (almeno due dosi di vaccinazione esavalente e pneumococcica), qual è il farmaco di prima linea nel trattamento delle CAP in forma lieve-moderata?</p>	<p>P Nei bambini al di sopra dei cinque anni di età, con ciclo vaccinale completo (almeno due dosi di vaccinazione esavalente e pneumococcica), affetti da CAP lieve moderata I la terapia antibiotica orale con amoxicillina rispetto a: C1 Amoxicillina-ac. clavulanico C2 Cefalosporine di seconda/terza generazione C3 Macrolidi C4 Beta-lattamico + macrolide O1 è parimenti efficace in termini di guarigione clinica? O2 riduce il rischio di eventi avversi? O3 riduce il rischio di resistenze batteriche?</p>
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Tabella S4.7 Caratteristiche, Risultati e Conclusioni delle RS

Revisione Sistemática	Popolazione e Scopo della RS	Risultati	Conclusioni
<p>Treatment of mycoplasma pneumonia: a systematic review Biondi, 2014 (53)</p>	<p>Lo scopo dello studio è stato fornire una revisione della letteratura disponibile sulla terapia antibiotica nei bambini con infezione delle basse vie aeree da Mycoplasma pneumoniae e confrontare l'efficacia di antibiotici con e senza spettro di azione per M. pneumoniae. Setting: non specificato Popolazione: pazienti pediatrici (<18 anni) con CAP o CA-LRTI e diagnosi eziologica per M. pneumoniae.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 4294 pazienti in 16 studi inclusi in totale per analisi qualitativa ● 723 pazienti in 8 studi per prima metanalisi ● 445 pazienti in 5 RCT per seconda metanalisi 	<p>In termini di miglioramento clinico complessivo:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 4 RCT su 5 non hanno riscontrato alcun beneficio clinico ● 1 studio di coorte retrospettivo ha identificato un miglioramento significativo della durata della febbre nei pazienti trattati con macrolidi, sebbene clinicamente vi fosse un'ampia sovrapposizione nell'intervallo di durata della febbre (3,0–6,8 vs 3,4–7,9 giorni; p = 0,04) e non vi fosse un differenza significativa in altri segni o sintomi, conta dei globuli bianchi o livelli di proteina C-reattiva. ● 1 studio retrospettivo caso-controllo ha riscontrato un beneficio clinico complessivo ● 2 studi hanno identificato una diminuzione della durata della febbre, sebbene questi siano stati classificati come tra le prove di qualità più bassa in questa revisione. <p>Esposito et al (studio A) è stato l'unico RCT a identificare un beneficio clinico, ma la popolazione di pazienti includeva bambini con infezioni delle alte vie aeree.</p>	<p>La maggior parte degli studi inclusi nella revisione sistemática non ha mostrato un beneficio clinico significativo della terapia con spettro di azione adeguato a M. pneumoniae nella CA-LRTI.</p> <p>Dei 9 studi che hanno esaminato specificamente la questione del trattamento di M. pneumoniae nei bambini con CA-LRTI, quasi tutti gli studi prospettici non hanno mostrato alcun beneficio clinico. Gli studi rimanenti generalmente suggeriscono una diminuzione statistica, ma non necessariamente clinicamente rilevante, della durata della febbre e la maggior parte di questi sono classificati come prove di qualità bassa o inferiore.</p> <p>La revisione sistemática fornisce prove insufficienti per supportare le conclusioni La durata della febbre può essere ridotta, ma l'impatto clinico di questo effetto non è chiaro e sono stati inclusi pochi studi di alta qualità.</p>

		<p>Sono state tentate due meta-analisi utilizzando la differenza di rischio come effetto del trattamento:</p> <ul style="list-style-type: none"> • La prima includeva tutti gli 8 studi che utilizzavano variabili dicotomiche. Tuttavia, c'era un ampio grado di eterogeneità (p 0.001) oltre al bias di pubblicazione e agli effetti del trattamento ampiamente variabili. • Una seconda analisi ha utilizzato solo i 5 RCT e ha dimostrato una differenza di rischio aggregata di 0,12 (intervallo di confidenza al 95% [CI], da 0,04 a 0,20). Questo dato suggerisce che il 12% dei bambini trattati con un macrolide avrà un miglioramento clinico più rapido, corrispondente a un NNT di 8,33, ma l'intervallo di confidenza che si sovrappone allo zero nega la significatività statistica. Persiste una significativa eterogeneità tra gli studi (P = 0,02). Il funnel plot ha rivelato il potenziale di bias di pubblicazione rispetto a piccoli studi che mostrano un effetto del trattamento. 	
<p>Antibiotics for community-acquired lower respiratory tract infections secondary to Mycoplasma pneumoniae in children</p> <p>Gardiner, 2015 (54)</p>	<p>Un totale di 1912 bambini con LRTI secondaria a infezioni da M. pneumoniae acquisito in comunità sono stati arruolati in sette studi</p>	<p>Questa revisione non è riuscita a trovare studi controllati randomizzati (RCT) che esaminassero specificamente l'efficacia degli antibiotici per un'infezione del tratto respiratorio inferiore (LRTI) secondaria a M. pneumoniae.</p> <p>Nella maggior parte degli studi, la risposta clinica non differiva tra i bambini randomizzati a un antibiotico macrolide e i bambini randomizzati a un antibiotico non macrolide.</p>	<p>Non ci sono prove sufficienti per trarre conclusioni specifiche sull'efficacia dei diversi antibiotici per questa condizione nei bambini (sebbene uno studio suggerisca che i macrolidi possono essere efficaci in alcuni bambini con LRTI secondaria a Mycoplasma). L'uso di antibiotici deve essere bilanciato con possibili eventi avversi .</p>

Tabella S4.8. Caratteristiche e Risultati degli Studi inclusi

Studio (Autore, anno)	Disegno dello studio	Popolazione (N°, Stato, setting, condizione)	Intervento/esposizione	Outcome primario	Misure dell'effetto	Outcomes secondari	Follow-up	Risultati	Funding
Comparative Effectiveness of Beta-lactam vs. Macrolide monotherapy in Children with Pneumonia Diagnosed in the Outpatient Setting Ambroggio, 2015 (46)	Studio osservazionale retrospettivo di coorte	1999 bambini da 1 a 18 anni con CAP trattati in regime ambulatoriale, di cui 1164 arruolati nel gruppo di trattamento.	L'esposizione primaria era la somministrazione di monoterapia con beta-lattamici o macrolidi.	L'outcome primario per questo studio era il fallimento del trattamento, definito come una visita di follow-up con un codice ICD-9 per diagnosi correlata alle vie respiratorie accompagnata da un cambiamento nella terapia antibiotica in ambito ambulatoriale (di persona o tramite telefono), in pronto soccorso, o come ricovero ospedaliero entro 14 giorni dalla diagnosi iniziale di CAP.	I propensity scores sono stati utilizzati per determinare la probabilità di ricevere la monoterapia con macrolidi I modelli di regressione logistica multivariata hanno stimato l'associazione tra monoterapia con macrolidi e il fallimento terapeutico.	-	È stato scelto un follow-up di 14 giorni perché uno studio precedente su pazienti trattati ambulatorialmente e successivamente ricoverati in ospedale con CAP ha dimostrato che gli eventi avversi che si verificano oltre i 14 giorni non sono in genere correlati all'episodio iniziale di polmonite. Il follow-up presso cliniche specialistiche non è stato considerato un fallimento del trattamento poiché era programmato.	I pazienti che hanno ricevuto la monoterapia con macrolidi non hanno presentato differenze statistiche nel fallimento del trattamento, indipendentemente dall'età, rispetto ai pazienti che hanno ricevuto la monoterapia con beta-lattamici. Tra i bambini di età inferiore ai 6 anni, non vi era alcuna differenza statisticamente significativa nel fallimento del trattamento entro 14 giorni tra quelli che ricevevano la monoterapia con beta-lattamici e quelli che ricevevano la monoterapia con macrolidi (Adjusted Odds Ratio (AOR): 0,90; IC95%: 0,37-2,22). Tra coloro di età pari o superiore a 6 anni, i bambini che hanno ricevuto la monoterapia con macrolidi hanno avuto una probabilità inferiore ma non statisticamente significativa di fallimento del trattamento entro 14 giorni rispetto ai bambini di età pari o superiore a 6 anni che hanno ricevuto la monoterapia con beta-lattamici (AOR: 0,48; IC 95%: 0,22-1,01).	Dr. Ambroggio del Ruth L. Kirschstein National Research Service Award (NRSA T32HP10027-14-00), fornito al Dr. Shah dal National Institute of Allergy and Infectious Diseases (K01 73729) e dalla Robert Wood Johnson Foundation e fornito al Dr. Metlay dall'Istituto nazionale di allergie e malattie infettive (K24AI073957).
Beta-Lactam Versus Beta-Lactam/Macrolide Therapy in Pediatric Outpatient Pneumonia	Studio osservazionale retrospettivo di coorte	717 bambini da 1 a 18 anni con CAP trattati ambulatorialmente	L'esposizione primaria era rappresentata dalla somministrazione di una monoterapia beta-lattamica o di una terapia combinata beta-lattamica/macrolide	L'outcome primario era il fallimento del trattamento, definito come necessità di una visita di follow-up entro 14 giorni dalla diagnosi con	Per stimare la probabilità di fallimento del trattamento è stata utilizzata la regressione logistica	-	-	Dei 717 bambini, 570 (79,4%) hanno ricevuto la monoterapia con beta-lattamici e 147 (20,1%) hanno ricevuto la terapia di combinazione. Di coloro che hanno ricevuto la terapia di combinazione, il 58,2% dei bambini aveva meno di 6 anni. Il	Premio Ruth L. Kirschstein National Research Service, numero: NRSA T32HP10027-14-00; Istituto Nazionale delle Allergie e delle Malattie Infettive,

Ambroggio, 2016 (47)				conseguente modifica della terapia antibiotica.	all'interno di una coorte selezionata in base al propensity score.			fallimento del trattamento si è verificato in 55 (7,7%) bambini, pari all'8,1% dei destinatari della monoterapia e il 6,1% dei destinatari della terapia di combinazione. I tassi di fallimento del trattamento erano più alti nei bambini di età compresa tra 6 e 18 anni che ricevevano la monoterapia (12,9%) e più bassi nei bambini di età compresa tra 6 e 18 anni che ricevevano la terapia di combinazione (4,0%). I bambini di età compresa tra 6 e 18 anni che hanno ricevuto la terapia di combinazione avevano meno probabilità di fallire il trattamento rispetto a quelli che avevano ricevuto la monoterapia con beta-lattamici (odds ratio aggiustato per la propensione, 0,51; intervallo di confidenza al 95%, 0,28, 0,95).	Numero: K01 AI73729; Fondazione Robert Wood Johnson; Istituto nazionale di allergie e malattie infettive, numero: K24 AI073957.
Effects of clinical pathway implementation on antibiotic prescriptions for pediatric community-acquired pneumonia Donà, 2018 (38)	Studio osservazionale before and after.	97 pazienti pediatrici arruolati presso i PS pediatrici in Italia e affetti da CAP non complicata	Utilizzo di protocollo per il trattamento della CAP per incrementare l'uso di antibiotici a spettro ristretto e ridurre l'uso di antibiotici ad ampio spettro	Cambio della terapia antibiotica	Tassi di prescrizione di antibiotici a spettro ristretto pre e post adozione del protocollo e riduzione dei giorni di terapia	Fallimento del trattamento, prescrizione di antibiotici ad ampio spettro	30 giorni	Prima dell'implementazione, il 50% dei bambini (28/56) riceveva esclusivamente amoxicillina, rispetto al 73,2% (30/41) dopo l'adozione del protocollo. La durata mediana del trattamento pre-intervento era 10 giorni (intervallo 3-15), mentre post-intervento era 8 giorni (intervallo 5-10) (p<0,0001) come raccomandato dal protocollo, con una tendenza decrescente in tutti i sottoperiodi dopo l'implementazione. Nel periodo pre-protocollo, il fallimento del trattamento si è verificato nel 2,3% (1/44) dei casi, mentre l'11,8% (4/34) ha fallito il trattamento nel periodo post-intervento (p = 0,29)	Nessuno
Antibiotic Choice and Clinical Outcomes in Ambulatory Children with Community-Acquired Pneumonia	Studio osservazionale retrospettivo di coorte	252177 visite ambulatoriali per CAP Bambini da 0 a 18 anni con CAP diagnosticata dal 2010 al 2016	L'esposizione era la classe di antibiotico: a spettro ristretto (aminopenicilline), ad ampio spettro (amoxicillina/acido clavulanico e cefalosporine), macrolidi	È stata valutata l'associazione tra l'antibiotico scelto e gli esiti del successivo ricovero in ospedale, lo sviluppo di polmonite grave e la	La scelta degli antibiotici è stata descritta per la coorte complessiva e stratificata per gruppo di età e	-	7 giorni	Tra le 252.177 visite ambulatoriali per polmonite, la monoterapia con macrolidi è stata utilizzata nel 43,2%, gli antibiotici a spettro ristretto nel 26,1% e gli antibiotici ad ampio spettro nel 24,7%. Un totale di 1488 bambini (0,59%) sono stati successivamente ricoverati in	Non disponibile

Lipsett, 2021 (49)			in monoterapia, macrolidi con antibiotici a spettro ristretto o macrolidi con antibiotici ad ampio spettro.	necessità di cambiare terapia antibiotica.	tipo di visita. I confronti tra due variabili sono stati effettuati utilizzando i test chi quadro e Wilcoxon Rank Sum. L'uso dei diversi antibiotici è stato suddiviso per anno e indagato come tendenze di utilizzo nel tempo utilizzando il test di Cochran-Armitage. La regressione logistica multivariata è stata utilizzata per determinare la probabilità di ciascun outcome in funzione della classe di antibiotici utilizzata.			ospedale e 117 (0,05%) hanno sviluppato polmonite grave. Rispetto ai bambini che hanno ricevuto antibiotici a spettro ristretto, le probabilità di un successivo ricovero sono risultate più alte nei bambini che ricevevano antibiotici ad ampio spettro (aOR=1,34 [95%CI 1,17-1,52]) e inferiori nei bambini che ricevevano la monoterapia con macrolidi (aOR=0,64 [95% CI 1,17-1,52] CI 0,55-0,73) e la terapia combinata con macrolidi e antibiotici a spettro ristretto (aOR=0,62 [IC 95% 0,39-0,97]). I bambini che hanno ricevuto la monoterapia con macrolidi hanno presentato minori probabilità di sviluppare una polmonite grave rispetto ai bambini che hanno ricevuto antibiotici a spettro ristretto (aOR=0,56, IC 95% 0,33-0,93). Tuttavia, la differenza di rischio assoluto è risultata < 0,5% per tutte le analisi.	
Comparative Effectiveness of Empiric Antibiotics for Community-Acquired Pneumonia Queen, 2014 (51)	Studio osservazionale retrospettivo di coorte	492 bambini ricoverati USA Polmonite di comunità non complicata	Confronto tra trattamenti empirici con antibiotici a spettro ristretto e a spettro esteso.	Durata della degenza ospedaliera (LOS)	I pazienti sono stati abbinati utilizzando i punteggi di propensione che hanno determinato la probabilità di ciascun paziente di ricevere una copertura	Nuovo ricovero entro 7 giorni, costi giornalieri, durata della febbre e durata della supplementazione di ossigeno.	7 giorni	La terapia a spettro ristretto non è risultata inferiore agli antibiotici ad ampio spettro in tutti gli outcomes misurati tra cui LOS, durata dell'ossigenoterapia, durata della febbre, costi giornalieri e costi complessivi o tassi di nuova ospedalizzazione entro 7 giorni.	Nessuno

					empirica ristretta o ampia. L'analisi di regressione logistica multivariata ha valutato la relazione tra l'antibiotico utilizzato e gli outcomes.				
Narrow Vs Broad-spectrum Antimicrobial Therapy for Children Hospitalized With Pneumonia Williams, 2013 (52)	Studio osservazionale retrospettivo di coorte	15564 bambini di età > 6 mesi e vaccinati. USA Pazienti ricoverati con diagnosi di CAP non complicata	Confronto tra trattamenti empirici con antibiotici a spettro ristretto (ampicillina o penicillina) e a spettro esteso (ceftriaxone o cefotaxime).	Durata della degenza ospedaliera (LOS)	LOS	Ricovero in terapia intensiva, nuova ospedalizzazione e per qualunque causa e costi totali per il ricovero e per la malattia	14 giorni	Non c'è stata alcuna differenza nella durata del soggiorno, ricovero in terapia intensiva o riammissione entro 14 giorni tra i due gruppi.	Nessuno

<p>Quesito 4.6. In un bambino non vaccinato o con ciclo vaccinale non completo (<2 dosi di vaccinazione esavalente e pneumococcica) qual è il farmaco di prima linea nel trattamento delle CAP batteriche in forma lieve-moderata?</p>	<p>P Nel bambino non vaccinato o con ciclo vaccinale non completo, con CAP lieve-moderata I la terapia antibiotica orale con amoxicillina rispetto a: C1 Amoxicillina-ac. clavulanico C2 Cefalosporine di seconda/terza generazione C3 Macrolidi C4 Beta-lattamico + macrolide O1 è parimenti efficace in termini di guarigione clinica? O2 riduce il rischio di eventi avversi? O3 riduce il rischio di resistenze batteriche?</p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Tabella S4.9. Caratteristiche, Risultati e Conclusioni delle RS

Revisione Sistemática	Popolazione e Scopo della RS	Risultati	Conclusioni
<p>Antibiotics for community-acquired pneumonia in children Lodha et al, 2013 (50) (solo 7 studi da high income countries)</p>	<p>14.188 bambini (< 18 anni di età) da 29 studi inclusi (RCT) Identificare le terapie farmacologiche antibiotiche più efficaci per la polmonite acquisita in comunità (CAP) di varia gravità nei bambini.</p>	<p>In ambito ambulatoriale, per il trattamento della CAP non grave come definito dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), l'amoxicillina rispetto al cotrimossazolo ha avuto tassi di fallimento simili (odds ratio (OR) 1,18, intervallo di confidenza al 95% (CI) da 0,91 a 1,51) e tassi di guarigione simili (OR 1,03, IC 95% da 0,56 a 1,89). Tre studi hanno coinvolto 3952 bambini.</p>	<p>Per il trattamento di pazienti con CAP in ambito ambulatoriale, l'amoxicillina è un'alternativa al cotrimossazolo. Con dati limitati su altri antibiotici, l'amoxicillina/acido clavulanico e la cefpodoxima possono essere farmaci alternativi di seconda linea. I bambini con polmonite grave senza ipossiemia possono essere trattati con amoxicillina orale in ambiente ambulatoriale.</p>

Tabella S4.10. Caratteristiche e Risultati degli Studi inclusi

Studio (Autore, anno)	Disegno dello studio	Popolazione (N°, Stato, setting, condizione)	Intervento/esposizione	Outcome primario	Misure dell'effetto	Outcomes secondari	Follow-up	Risultati	Funding
<p>Impact of a Guideline on Management of Children Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia</p>	<p>Studio osservazionale before and after.</p>	<p>1033 bambini ricoverati in USA con CAP non complicata (stato vaccinale non noto)</p>	<p>Adozione di linee guida di pratica clinica (CPG) per il trattamento della CAP non complicata: uso di antibiotici a spettro ristretto (ampicillina, amoxicillina) per 5-7 giorni</p>	<p>Impatto del protocollo sulla gestione degli antibiotici nei bambini ricoverati con CAP non complicata</p>	<p>Tasso di prescrizioni di antibiotici ad ampio spettro rispetto a spettro ristretto</p>	<p>Fallimento terapeutico</p>	<p>30 giorni</p>	<p>Prima della linea guida, il 13% dei pazienti riceveva empiricamente ampicillina e il 72% riceveva ceftriaxone. Nell'anno successivo al protocollo, il 63% dei pazienti ha ricevuto ampicillina e il 21% ha ricevuto ceftriaxone</p>	<p>Finanziamento da AHRQ</p>

Newman, 2012 (48)								Complessivamente, 8 (1,5%) pazienti pre-protocollo e 5 (1%) post-protocollo hanno presentato un fallimento terapeutico (P = .28).	
Antibiotic Treatment of Children With Community-Acquired Pneumonia: Comparison of Penicillin or Ampicillin Versus Cefuroxime Dinur-Schejter, 2012 (36)	Studio osservazionale retrospettivo di coorte	319 bambini di età compresa tra 3 mesi e 2 anni ricoverati in Israele con CAP non complicata. Non vaccinati Successivamente sono stati inclusi bambini con CAP non complicata di età da 3 mesi a 6 anni	1° centro Cefuroxima EV (100 mg/kg/die in 3 dosi/die) per età 3 mesi-2 anni 2° centro Penicillina EV (400.000 UI/kg/die in 4 dosi/die) oppure Ampicillina EV (100-200 mg/kg/die in 3-4 dosi/die)	Durata del ricovero, fallimento del trattamento (definito come necessità di cambiamento del trattamento di prima linea), durata della febbre e dell'ossigenoterapia	Confronto tra il trattamento con penicillina o ampicillina e la terapia con cefuroxima			Gli outcomes del trattamento erano simili tra il gruppo penicillina o ampicillina e il gruppo cefuroxima. Anche il numero di pazienti con fallimento del trattamento era simile tra i due gruppi (7,6% vs. 4,7%). Non ci sono state differenze anche per i bambini tra i 3 mesi ei 6 anni	Nessuno

Quesito 4.7. Qual è il farmaco di prima linea nel trattamento delle CAP batteriche in forma lieve-moderata nei pazienti allergici alle penicilline?	<p>P Nei lattanti/bambini/adolescenti allergici ai beta-lattamici affetti da CAP lieve-moderata: I la terapia antibiotica con: I1 macrolidi I2 fluorchinoloni I3 trimetoprim-sulfametossazolo C rispetto alla terapia antibiotica con clindamicina O1 è parimenti efficace in termini di guarigione clinica? O2 aumenta il rischio di eventi avversi?</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Tabella S4.11. Caratteristiche, Risultati e Conclusioni delle RS

Revisione Sistemática	Popolazione e Scopo della RS	Risultati	Conclusioni
<p>Antibiotics for community-acquired pneumonia in children</p> <p>Lodha et al, 2013 (50)</p> <p>(Solo 7 articoli da high income countries)</p>	<p>14.188 bambini (< 18 anni di età) da 29 studi inclusi (RCT)</p> <p>Identificare le terapie farmacologiche antibiotiche più efficaci per la polmonite acquisita in comunità (CAP) di varia gravità nei bambini.</p>	<p>In ambito ambulatoriale, per il trattamento della CAP non grave come definito dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), l'amoxicillina rispetto al cotrimossazolo ha avuto tassi di fallimento simili (odds ratio (OR) 1,18, intervallo di confidenza al 95% (CI) da 0,91 a 1,51) e tassi di guarigione simili (OR 1,03, IC 95% da 0,56 a 1,89). Tre studi hanno coinvolto 3952 bambini.</p>	<p>Per il trattamento di pazienti con CAP in ambito ambulatoriale, l'amoxicillina è un'alternativa al cotrimossazolo. Con dati limitati su altri antibiotici, l'amoxicillina/acido clavulanico e la cefpodoxima possono essere farmaci alternativi di seconda linea. I bambini con polmonite grave senza ipossiemia possono essere trattati con amoxicillina orale in ambiente ambulatoriale.</p>

Tabella S4.12. Caratteristiche e Risultati degli Studi inclusi

Studio (Autore, anno)	Disegno dello studio	Popolazione (N°, Stato, setting, condizione)	Intervento/esposizione	Outcome primario	Misure dell'effetto	Outcomes secondari	Follow-up	Risultati	Funding
Comparative Effectiveness of Beta-lactam vs. Macrolide monotherapy in Children with Pneumonia Diagnosed in the Outpatient Setting	Studio osservazionale e retrospettivo di coorte	1999 bambini da 1 a 18 anni con CAP trattati in regime ambulatoriale, di cui 1164 arruolati nel gruppo di trattamento.	L'esposizione primaria era la somministrazione di monoterapia con beta-lattamici o macrolidi.	L'outcome primario per questo studio era il fallimento del trattamento, definito come una visita di follow-up con un codice ICD-9 per diagnosi	I propensity scores sono stati utilizzati per determinare la probabilità di ricevere la monoterapia con macrolidi	-	È stato scelto un follow-up di 14 giorni perché uno studio precedente su pazienti trattati ambulatorialmente e successivamente ricoverati in ospedale con CAP ha dimostrato che gli eventi avversi che si verificano oltre i 14 giorni non	I pazienti che hanno ricevuto la monoterapia con macrolidi non hanno presentato differenze statistiche nel fallimento del trattamento, indipendentemente dall'età, rispetto ai pazienti che hanno ricevuto la monoterapia con beta-lattamici.	Dr. Ambroggio del Ruth L. Kirschstein National Research Service Award (NRSA T32HP10027-14-00), fornito al Dr. Shah dal National Institute

Ambroggio, 2015 (46)				correlata alle vie respiratorie accompagnata da un cambiamento nella terapia antibiotica in ambito ambulatoriale (di persona o tramite telefono), in pronto soccorso, o come ricovero ospedaliero entro 14 giorni dalla diagnosi iniziale di CAP.	I modelli di regressione logistica multivariata hanno stimato l'associazione tra monoterapia con macrolidi e il fallimento terapeutico.		sono in genere correlati all'episodio iniziale di polmonite. Il follow-up presso cliniche specialistiche non è stato considerato un fallimento del trattamento poiché era programmato.	Tra i bambini di età inferiore ai 6 anni, non vi era alcuna differenza statisticamente significativa nel fallimento del trattamento entro 14 giorni tra quelli che ricevevano la monoterapia con beta-lattamici e quelli che ricevevano la monoterapia con macrolidi (Adjusted Odds Ratio (AOR): 0,90; IC95%: 0,37-2,22)). Tra coloro di età pari o superiore a 6 anni, i bambini che hanno ricevuto la monoterapia con macrolidi hanno avuto una probabilità inferiore ma non statisticamente significativa di fallimento del trattamento entro 14 giorni rispetto ai bambini di età pari o superiore a 6 anni che hanno ricevuto la monoterapia con beta-lattamici (AOR: 0,48; IC 95%: 0,22-1,01).	of Allergy and Infectious Diseases (K0173729) e dalla Robert Wood Johnson Foundation e fornito al Dr. Metlay dall'Istituto nazionale di allergie e malattie infettive (K24AI073957).
Antibiotic Choice and Clinical Outcomes in Ambulatory Children with Community-Acquired Pneumonia Lipsett, 2021 (49)	Studio retrospettivo di coorte	N = 252.177 Bambini tra i 0 e i 18 anni con diagnosi di CAP e trattati in regime ambulatoriale dal 2010 al 2016	L'esposizione era la classe di antibiotici usata per il trattamento: spettro ristretto (amminopenicilline), ampio spettro (amoxicillina /clavulanato e cefalosporine), macrolidi in monoterapia, macrolidi in associazione con antibiotici a spettro ristretto, o macrolidi in associazione con antibiotici a spettro ristretto.	E' stata valutata l'associazione tra il trattamento antibiotico utilizzato e gli outcome ospedalizzazione, evoluzione in polmonite grave e modifica della terapia antibiotica	Il trattamento antibiotico utilizzato è stato descritto per l'intera coorte di pazienti e stratificato per gruppi di età e setting della visita. L'analisi bivariata è stata fatta utilizzando il test del chi quadro e il Wilcoxon Rank Sum test. Il tipo	-	7 giorni	Tra i 252,177 pazienti visitati ambulatorialmente, il macrolide in monoterapia è stato usato nel 43.2% dei casi, gli antibiotici a spettro ristretto nel 26.1% dei casi e gli antibiotici ad ampio spettro nel 24.7% dei casi. Un totale di 1488 bambini (0.59%) ha necessitato di un successivo ricovero ospedaliero e 117 (0.05%) hanno sviluppato una polmonite grave. Le probabilità di un successivo ricovero erano più alte nei bambini che ricevevano antibiotici ad ampio spettro, rispetto a quelli che	Non riportato

					di antibiotico utilizzato è stato organizzato per anno e testato per gli andamenti temporali usando il Cochran-Armitage test. La regressione logistica multivariata è stata usata per determinare la probabilità di ogni outcome in funzione della classe antibiotica			ricevevano antibiotici a spettro ristretto (aOR=1.34 [95%CI 1.17-1.52]) e più basse in quelli che assumevano un macrolide in monoterapia (aOR=0.64 [95%CI 0.55-0.73]) e macrolidi in associazione con antibiotici a spettro ristretto (aOR=0.62 [95%CI 0.39-0.97]). I bambini che assumevano macrolidi in monoterapia avevano minori probabilità di sviluppare una polmonite grave rispetto ai bambini che ricevevano antibiotici a spettro ristretto (aOR=0.56, 95%CI 0.33- 0.93). Tuttavia, la differenza di rischio assoluto era <0,5% per tutte le analisi.	
--	--	--	--	--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

Quesito 4.8 Quale deve essere il dosaggio ottimale di amoxicillina nel trattamento di CAP batteriche in forma lieve-moderata?

P Nei lattanti/bambini/adolescenti affetti da CAP batterica lieve-moderata
 I la terapia antibiotica con amoxicillina somministrata a:
 I1 90 mg/kg/die diviso ogni 12 ore
 I2 50 mg/kg/die diviso ogni 8 ore
 I3 50 mg/kg/die diviso ogni 12 ore
 C rispetto ad amoxicillina 90 mg/kg/die diviso ogni 8 ore
 O1 è parimenti efficace in termini di guarigione clinica?
 O2 aumenta il rischio di eventi avversi?
 O3 aumenta il rischio di resistenze batteriche?

Tabella S4.13. Caratteristiche e Risultati degli Studi inclusi

Studio (Autore, anno)	Disegno dello studio	Popolazione (N°, Stato, setting, condizione)	Intervento/esposizione	Outcome primario	Misure dell'effetto	Outcomes secondari	Follow-up	Risultati	Funding
Amoxicillin duration and dose for community-acquired pneumonia in children: the CAP-IT factorial non-inferiority RCT Barratt, 2021 (62)	studio multicentrico randomizzato in doppio cieco 2 × 2 fattoriale di non inferiorità	824 bambini con età > 6 mesi, di peso compreso tra 6 e 24 kg, con diagnosi clinica di polmonite acquisita in comunità, trattata con amoxicillina	Amoxicillina sospensione orale alla dose di 35-50 mg/kg/die rispetto a una dose di 70-90 mg/kg/die e 3 giorni rispetto alla durata di 7 giorni.	Qualsiasi terapia antibiotica sistemica clinicamente indicata, prescritta per l'infezione del tratto respiratorio (compresa la polmonite acquisita in comunità), diversa dal farmaco sperimentale, fino a 28 giorni dopo la randomizzazione.	Altri antibiotici prescritti a causa del fallimento del trattamento	resistenza fenotipica alla penicillina al giorno 28 misurata negli isolati nasofaringei, gravità e durata dei sintomi della CAP riferiti da genitori/tutori (inclusi febbre, tosse, catarro, respiro affannoso, respiro sibilante, sonno disturbato, mangiare/bere di meno, interferenza con la normale attività fisica e	28 giorni	Erano presenti 51 (12,5%) e 49 (12,5%) endpoint primari (altre prescrizioni di antibiotici) rispettivamente nei bracci di 3 e 7 giorni (differenza 0,1%, intervallo di confidenza 90% da -3,8% a 3,9%) e 51 (12,6%) e 49 (12,4%) endpoint primari nei bracci a basso e alto dosaggio, rispettivamente (differenza 0,2%, intervallo di confidenza al 90% da -3,7% a 4,0%), entrambi dimostranti non inferiorità. Dei 14 endpoint secondari, le uniche differenze significative erano il	National Institute for Health Research (NIHR) Health Technology Assessment programme

						vomito), aderenza al farmaco prescritto, comparsa di specifici eventi avversi clinici AEs (inclusi rash cutaneo e diarrea) ed eventi avversi gravi (SAE)		trattamento di 3 giorni rispetto a 7 giorni per la durata della tosse (mediana 12 giorni rispetto a 10 giorni; rapporto di rischio [HR], 1,2 [95% CI, da 1,0 a 1,4]; P = 0,04) e sonno disturbato dalla tosse (mediana, 4 giorni vs 4 giorni; HR, 1,2 [95% CI, da 1,0 a 1,4]; P = 0,03)	
--	--	--	--	--	--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

<p>Quesito 4.9. Quale deve essere la durata ottimale della terapia con amoxicillina nel trattamento di CAP batteriche in forma lieve-moderata?</p>	<p>P Nei lattanti/bambini affetti da CAP batterica lieve-moderata I la terapia antibiotica con amoxicillina di durata: I1 7 giorni I2 5 giorni I3 3 giorni C rispetto alla terapia antibiotica di 10 giorni di durata O1 è parimenti efficace in termini di guarigione clinica? O2 aumenta il rischio di eventi avversi? O3 aumenta il rischio di resistenze batteriche?</p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Tabella S4.14. Caratteristiche, Risultati e Conclusioni delle RS

Revisione Sistemática	Popolazione e Scopo della RS	Risultati	Conclusioni
<p>Antibiotic Treatment Duration for Community-Acquired Pneumonia in Outpatient Children in High-Income Countries—A Systematic Review and Meta-Analysis Kuitunen, 2022 (65)</p>	<p>N = 1541 da 4 studi (a partire da una selezione di 541 studi) Confrontare il trattamento antibiotico breve (3-5 giorni) con il trattamento più lungo (7-10 giorni) nei bambini di età ≥6 mesi</p>	<p>Tutti e 4 gli studi hanno valutato i fallimenti terapeutici e le differenze di rischio (RD) erano dello 0,1% (intervallo di confidenza al 95%, da -3,0% a 2,0%) con prove di alta qualità. Due studi (1194 bambini) hanno valutato gli eventi avversi correlati al trattamento antibiotico e l'RD era dello 0,0% (da -5,0% a 5,0%) con una qualità dell'evidenza moderata. I criteri diagnostici variavano tra gli studi inclusi.</p>	<p>Una durata del trattamento antibiotico di 3–5 giorni è stata ugualmente efficace e sicura rispetto alla (attuale) raccomandazione di una terapia più lunga (7–10 giorni) nei bambini di età ≥6 mesi con CAP.</p> <p>Un ciclo di antibiotico breve può essere implementato nel trattamento della CAP pediatrica</p>

Tabella S4.15. Caratteristiche e Risultati degli Studi inclusi

Studio (Autore, anno)	Disegno dello studio	Popolazione (N°, Stato, setting, condizione)	Intervento/esposizione	Outcome primario	Misure dell'effetto	Outcomes secondari	Follow-up	Risultati	Funding
Short versus prolonged-duration antibiotics for outpatient pneumonia in children Shapiro, 2021 (66)	Studio di coorte retrospettivo	N = 121,846 Bambini da 1 a 18 anni, estrapolati dal database IBM Watson MarketScan Medicaid, con una CAP trattata in regime ambulatoriale con antibiotici per via orale	Identificare la corretta durata della terapia antibiotica da utilizzare nella pratica clinica per il trattamento ambulatoriale di bambini con CAP e confrontare la frequenza degli effetti collaterali tra bambini sottoposti ad un ciclo di terapia antibiotica breve e quelli sottoposti ad un ciclo di terapia lungo	Determinare l'associazione tra la durata degli antibiotici prescritti (5-9 giorni vs 10-14 giorni) e l'ospedalizzazione, la prescrizione di nuovi antibiotici e la necessità di visite mediche per persistenza di sintomi	Regressione logistica multivariata	-	I risultati sono stati misurati durante i 14 giorni successivi alla fine del ciclo di antibiotici	La durata più comune della terapia antibiotica prescritta è stata di 10 giorni (82.8% of prescriptions), 10.5% dei pazienti è stato sottoposto ad un ciclo di terapia antibiotica breve. Durante il periodo di follow up, 0.2% dei pazienti ha necessitato il ricovero, al 6.2% dei bambini è stato prescritto un nuovo antibiotico, e 5.1% è stato sottoposto ad una visita medica per persistenza dei sintomi. Rispetto al gruppo sottoposto a un ciclo antibiotico lungo, l' aORs per ospedalizzazione, prescrizione di nuovi antibiotici e necessità di visite mediche per persistenza di sintomi era rispettivamente 1.16 (95% CI 0.80-1.66), 0.93 (95% CI 0.85-1.01), e 1.06 (95% CI 0.98-1.15).	Non riportati
Effects of clinical pathway implementation on antibiotic prescriptions for pediatric community-acquired pneumonia Donà, 2018 (38)	BA	97, Italia, ED, CAP non complicate	Schema gestionale della CAP per aumentare l'uso di antibiotici a spettro ristretto e ridurre i giorni di terapia	Modifica della prescrizione antibiotica	Tasso di prescrizione di antibiotici a spettro ristretto prima e dopo pre and post e riduzione dei giorni di terapia	Fallimento del trattamento, prescrizione di antibiotici ad ampio spettro	30 giorni	Prima dell'implementazione, il 50% dei bambini (28/56) assumeva amoxicillina; dopo l'implementazione la percentuale è arrivata al 73,2% (30/41). La durata mediana della terapia pre intervento era di 10 (range 3–15), mentre post era di 8 (range 5–10) (p<0.0001), come raccomandato nello schema gestionale, con un andamento decrescente in tutti i sottoperiodi dopo l'implementazione. Nel periodo pre, il fallimento del	No

								trattamento si è verificato nel 2,3% (1/44) dei casi, mentre nel periodo post nell'11,8% (4/34) dei casi (p = 0,29)	
Amoxicillin duration and dose for community-acquired pneumonia in children: the CAP-IT factorial non-inferiority RCT Barratt, 2021 (62)	studio multicentrico randomizzato in doppio cieco 2 × 2 fattoriale di non inferiorità	824 bambini con età > 6 mesi, di peso compreso tra 6 e 24 kg, con diagnosi clinica di polmonite acquisita in comunità, trattata con amoxicillina	Amoxicillina sospensione orale alla dose di 35-50 mg/kg/die rispetto a una dose di 70-90 mg/kg/die e 3 giorni rispetto alla durata di 7 giorni.	Qualsiasi terapia antibiotica sistemica clinicamente indicata, prescritta per l'infezione del tratto respiratorio (compresa la polmonite acquisita in comunità), diversa dal farmaco sperimentale, fino a 28 giorni dopo la randomizzazione.	Altri antibiotici prescritti a causa del fallimento del trattamento	Esistenza fenotipica alla penicillina al giorno 28 misurata negli isolati nasofaringei, gravità e durata dei sintomi della CAP riferiti da genitori/tutori (inclusi febbre, tosse, catarro, respiro affannoso, respiro sibilante, sonno disturbato, mangiare/bere di meno, interferenza con la normale attività fisica e vomito), aderenza al farmaco prescritto, comparsa di specifici eventi avversi clinici AEs (inclusi rash cutaneo e diarrea) ed eventi avversi gravi (SAE)	28 giorni	Erano presenti 51 (12,5%) e 49 (12,5%) endpoint primari (altre prescrizioni di antibiotici) rispettivamente nei bracci di 3 e 7 giorni (differenza 0,1%, intervallo di confidenza 90% da -3,8% a 3,9%) e 51 (12,6%) e 49 (12,4%) endpoint primari nei bracci a basso e alto dosaggio, rispettivamente (differenza 0,2%, intervallo di confidenza al 90% da -3,7% a 4,0%), entrambi dimostranti non inferiorità. Dei 14 endpoint secondari, le uniche differenze significative erano il trattamento di 3 giorni rispetto a 7 giorni per la durata della tosse (mediana 12 giorni rispetto a 10 giorni; rapporto di rischio [HR], 1,2 [95% CI, da 1,0 a 1,4]; P = 0,04) e sonno disturbato dalla tosse (mediana, 4 giorni vs 4 giorni; HR, 1,2 [95% CI, da 1,0 a 1,4]; P = 0,03)	National Institute for Health Research (NIHR) Health Technology Assessment programme

<p>Short-Course Antimicrobial Therapy for Pediatric Community-Acquired Pneumonia. The SAFER Randomized Clinical Trial</p> <p>Pernica 2021 (63)</p>	<p>Studio randomizzato di non inferiorità, a due centri, a gruppi paralleli, in cieco</p>	<p>281 bambini di età compresa tra 6 mesi e 10 anni con CAP in condizioni cliniche tali da poter essere trattati in regime ambulatoriale</p>	<p>Cinque giorni di terapia con amoxicillina ad alte dosi seguiti da 5 giorni di placebo (gruppo di intervento) vs 5 giorni di amoxicillina ad alte dosi seguiti da una diversa formulazione di 5 giorni di amoxicillina ad alte dosi (gruppo di controllo).</p>	<p>Guarigione clinica a distanza di 14-21 giorni.</p>	<p>Fallimento terapeutico</p>	<p>Numero di giorni di assenza da scuola o dall'asilo nido, numero totale di giorni di assenza dal lavoro del caregiver per la malattia del bambino, numero di giorni con reazioni avverse lievi dovute al farmaco, incidenza di reazioni avverse gravi al farmaco (inclusi anafilassi), aderenza dei partecipanti all'assunzione dei farmaci e recidiva di malattie respiratorie batteriche nel mese</p>	<p>21 giorni</p>	<p>La guarigione clinica è stata osservata in 101 bambini su 114 (88.6%) nel gruppo di intervento e in 99 bambini su 109 (90.8%) nel gruppo di controllo nell'analisi pre protocollo (differenza di rischio, -0.016; 97.5% limite di confidenza, -0.087). Guarigione clinica a distanza di 14-21 giorni è stata osservata in 108 bambini su 126 (85.7%) nel gruppo di intervento e in 106 bambini su 126 (84.1%) nel gruppo di controllo nell'analisi intention to treat (differenza di rischio, 0.023; 97.5% limite di confidenza, -0.061).</p>	<p>Questo studio è stato supportato dall'Hamilton Health Sciences (New Investigator Fund and an Early Career Award), la PSI Foundation, and Pediatric Emergency Research Canada.</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------	-------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

						successivo all'arruolamento			
Short- vs Standard-Course Outpatient Antibiotic Therapy for Community-Acquired Pneumonia in Children; The SCOUT-CAP Randomized Clinical Trial (Williams, 2022, RCT) (64)	Studio di superiorità multicentrico randomizzato controllato in doppio cieco con placebo	385 bambini sani di età compresa tra 6 e 71 mesi con CAP lieve moderata che hanno dimostrato un miglioramento clinico precoce	In sesta giornata di terapia antibiotica originariamente prescritta, i partecipanti sono stati randomizzati 1:1 per ricevere o 5 giorni di placebo o 5 giorni aggiuntivi dello stesso antibiotico.	L'endpoint primario è stata la response adjusted for duration of antibiotic risk (RADAR), un endpoint che classifica la risposta clinica di ciascun bambino, la risoluzione dei sintomi e gli effetti avversi associati agli antibiotici in una desirability of outcome ranking (DOOR) ordinale	Fallimento terapeutico	Gli endpoint secondari di efficacia includono RADAR a OAV2 e DOOR e i suoi componenti (risposta clinica adeguata, risoluzione dei sintomi ed effetti avversi associati agli antibiotici) a OAV1 e OAV2.		Una terapia antibiotica di 5 giorni era superiore a una terapia di 10 giorni. Non ci sono state differenze significative tra le strategie di trattamento nelle percentuali di risposta clinica inadeguata a OAV1 (1% vs <1%: differenza di proporzione, 0,5%; 95% CI, da -2,4 a 3,7) o OAV2 (1% vs 2%: differenza in proporzione, -0,5%; IC 95%, da -3,9 a 2,8) Quando è stata incorporata la durata del trattamento antibiotico, la strategia di breve corso era superiore, con una probabilità stimata di un RADAR più desiderabile per la strategia di breve corso di 0,69 (95% CI, 0,63-0,75) a OAV1. A OAV2, la probabilità di un RADAR più desiderabile nella strategia di breve corso era 0,63 (95% CI, 0,57-0,69).	Finanziamento/Supporto: questo progetto è stato finanziato in tutto o in parte con fondi federali dell' National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), National Institutes of Health, Department of Health and Human Services con il Vaccine and Treatment Evaluation Units at Vanderbilt University Medical Center (HHSN27220130002 3I), Duke University (HHSN27220130001 7I), Cincinnati Children's Hospital and Medical Center (HHSN27229139991 6I). Il supporto aggiuntivo era fornito dal Grant del Clinical and Translational Science (UL1 TR002243) del the National Center for Advancing Translational Sciences (Vanderbilt University Medical Center) and NIAID (UM1

									AI104681) all' Antibacterial Resistance Leadership Group. Il supporto per la statistica e la gestione dei dati è stato fornito da Emmes corporation: NIAID (HHSN27220150000 2C).
Short-course Antibiotic Treatment for Community-acquired Alveolar Pneumonia in Ambulatory Children. A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Trial (Greenberg, 2014, RCT) (34)	Studio in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo	140 bambini sani di età compresa tra 6 e 59 mesi non vaccinati con CAP non grave	Fase 1: terapia di 3 giorni vs terapia di 10 giorni con amoxicillina Fase 2: terapia di 5 giorni vs terapia di 10 giorni.	Assenza di fallimento del trattamento entro 30 giorni.	Fallimento terapeutico	Parametri clinici quali: temperatura, difficoltà respiratoria, irrequietezza, tosse, inappetenza e disturbi del sonno valutati quotidianamente e dai genitori; Esami di laboratorio: conta leucocitaria completa e PCR ai giorni 5-7 e 10-14	30 giorni	Il trattamento orale di 3 giorni è stato associato a un elevato fallimento del trattamento Il trattamento orale di 5 giorni con amoxicillina ad alte dosi (80 mg/kg/giorno suddiviso in 3 dosi giornaliere) è efficace quanto un trattamento di 10 giorni nei bambini di età compresa tra 6 e 59 mesi con CAP non grave	No

Quesito 4.10. Qual è la terapia antibiotica più adeguata in un bambino con peggioramento clinico dopo 48 ore della terapia di prima linea con amoxicillina?

P Nei lattanti/bambini/adolescenti con mancata risposta clinica alla terapia antibiotica di prima linea con amoxicillina
 I una diversa terapia antibiotica orale:
 I1 Amoxicillina-ac. Clavulanico
 I2 Cefalosporine seconda/terza generazione
 I3 Macrolidi
 I4 Amoxicillina + macrolide
 C rispetto alla terapia con ceftriaxone EV
 O1 è parimenti efficace in termini di guarigione clinica?
 O2 aumenta il rischio di eventi avversi?
 O3 aumenta il rischio di resistenze batteriche?

Tabella S4.16. Caratteristiche e Risultati degli Studi inclusi

Studio (Autore, anno)	Disegno dello studio	Popolazione (N°, Stato, setting, condizione)	Intervento/esposizione	Outcome primario	Misure dell'effetto	Outcomes secondari	Follow-up	Risultati	Funding
Antibiotic Treatment for Children Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia After Oral Therapy Breuer et al (35)	Osservazionale e retrospettivo	Tutti i bambini di età compresa tra 3 mesi e 18 anni con CAP non complicata che hanno ricevuto antibiotici per via orale prima del ricovero	Antibiotici a spettro ristretto (penicillina, ampicillina, amoxicillina) vs antibiotici ad ampio spettro (ceftriaxone, cefuroxima, cefazolina)	Le principali misure di esito erano la durata della febbre, la durata della terapia antibiotica per via endovenosa (IV) e la durata totale della degenza ospedaliera (Length of stay, LOS).		Gli outcomes minori includevano il fallimento del trattamento (definito come un cambiamento nella terapia antibiotica dopo le prime 24 ore di trattamento) e il numero di giorni di trattamento con ossigeno. Ai fini di questo		Il gruppo trattato con antibiotici ad ampio spettro ha avuto esiti significativamente migliori in termini di numero di giorni febbrili ($1,2 \pm 1,1$ vs. $1,7 \pm 1,6$, $P < 0,001$), numero di giorni di terapia antibiotica per via endovenosa ($3,1 \pm 1,3$ vs. $3,9 \pm 2,0$, $P < 0,001$) e giorni di ricovero ($3,5,1,5$ vs. $4,2,2,0$, $P < 0,001$). L'odds ratio per rimanere ricoverati in ospedale a 72 ore e a 7 giorni era significativamente più alto per il gruppo a spettro ristretto (rispettivamente 2,0 e 5,5, $P < 0,05$)	Il progetto è stato sostenuto da fondi dipartimentali interni.

						studio, un giorno febbrile è stato definito come un periodo di 24 ore durante il quale è stata registrata almeno una volta una temperatura di 38,08 °C o superiore.			
--	--	--	--	--	--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--	--

4. POLMONITE ACQUISITA IN COMUNITÀ (COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIA - CAP)

PROFILO DI PROVE DI EVIDENZA GRADE

4.4 In un bambino di età al di sotto dei cinque anni, con ciclo vaccinale completo (almeno due dosi di vaccinazione esavalente e pneumococcica), qual è il farmaco di prima linea nel trattamento delle CAP in forma lieve-moderata?

Domanda: Amoxicillina rispetto ad antibiotici ad ampio spettro per polmoniti di comunità in bambini vaccinati (PICO 4 e 5)

Setting: Ambulatoriale

Tabella S4.17. Qualità delle evidenze quesito 4.4

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Amoxicillina	Ampio spettro	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Fallimento terapeutico (follow up: <14 giorni; valutato con: necessità di una nuova prescrizione di antibiotici)												
149	studi osservazionali	serio ^a	non importante	non importante	non importante	nessuno	2909/65872 (4.4%)	3204/62381 (5.1%)	RR 0.86 (0.82 a 0.90)	7 meno per 1.000 (da 9 meno a 5 meno)	⊕○○○ Molto bassa	IMPORTANTE
Fallimento terapeutico (follow up: <14 giorni; valutato con: necessità di ospedalizzazione/ri-ospedalizzazione)												
149	studi osservazionali	serio ^a	non importante	non importante	non importante	nessuno	428/65872 (0.6%)	526/62381 (0.8%)	RR 0.77 (0.68 a 0.88)	2 meno per 1.000 (da 3 meno a 1 meno)	⊕○○○ Molto bassa	IMPORTANTE

Fallimento terapeutico (follow up: <14 giorni; valutato con: progressione a polmonite severa/complicate o necessità di ricovero in terapia intensiva)

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Amoxicillina	Ampio spettro	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
149	studi osservazionali	serio ^a	non importante	non importante	non importante	nessuno	35/65872 (0.1%)	40/62381 (0.1%)	RR 1.08 (0.69 a 1.07)	0 meno per 1.000 (da 0 meno a 0 meno)	⊕○○○ Molto bassa	IMPORTANTE

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Spiegazioni

a. incertezza nella diagnosi

Bibliografia

49.Lipsett, S.C., Hall, M., Ambroggio, L., Hersh, A.L., Shah, S.S., Brogan, T.V., Gerber, J.S., Williams, D.J., Grijalva, C.G., Blaschke, A.J., Neuman, M.I.. Antibiotic Choice and Clinical Outcomes in Ambulatory Children with Community-Acquired Pneumonia. 2021.

Domanda: Amoxicillina rispetto a Macrolidi per polmonite di comunità nei bambini vaccinati (PICO 4 e 5)

Setting: Ambulatoriale

Tabella S4.18. Qualità delle evidenze quesito 4.4

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Amoxicillina	Macrolidi	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Fallimento terapeutico (follow up: <14 giorni; valutato con: Nuova prescrizione di antibiotici)

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Amoxicillina	Macrolidi	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
149	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	2909/65872 (4.4%)	4697/108917 (4.3%)	RR 1.02 (0.98 a 1.07)	1 più per 1.000 (da 1 meno a 3 più)	⊕○○○ Molto bassa	IMPORTANTE

Fallimento terapeutico (follow up: <14 giorni; valutato con: necessità di ospedalizzazione/ri-ospedalizzazione)

149	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	428/65872 (0.6%)	402/108917 (0.4%)	RR 1.76 (1.54 a 2.02)	3 più per 1.000 (da 2 più a 4 più)	⊕○○○ Molto bassa	IMPORTANTE
-----	----------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	------------------	-------------------	-----------------------	------------------------------------	---------------------	------------

Fallimento terapeutico (follow up: <14 giorni; valutato con: progressione a polmonite severa/complicata o necessità di ricovero in terapia intensiva)

149	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	35/65872 (0.1%)	28/108917 (0.0%)	RR 2.07 (1.26 a 3.40)	0 meno per 1.000 (da 0 meno a 1 più)	⊕○○○ Molto bassa	IMPORTANTE
-----	----------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	-----------------	------------------	-----------------------	--------------------------------------	---------------------	------------

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Spiegazioni

a. incertezza nella diagnosi

Bibliografia

49.Lipsett, S.C., Hall, M., Ambroggio, L., Hersh, A.L., Shah, S.S., Brogan, T.V., Gerber, J.S., Williams, D.J., Grijalva, C.G., Blaschke, A.J., Neuman, M.I.. Antibiotic Choice and Clinical Outcomes in Ambulatory Children with Community-Acquired Pneumonia. 2021.

Domanda: Beta-lattamici rispetto a macrolidi per polmonite di comunità di bambini (PICO 4 - 5)

Setting: Ambulatoriale

Tabella S4.19. Qualità delle evidenze quesito 4.4

Certainty assessment							Ne di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	betalattamici	macrolidi	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Fallimento terapeutico (follow-up: 7 giorni; valutato con: guarigione clinica)

5 ^{53,a}	Trial randomizzato	serio ^b	non importante	non importante	non importante	Bias di pubblicazione fortemente sospetto ^c	178/255 (69.8%)	164/190 (86.3%)	RR 0.81 (0.73 a 0.89)	164 meno per 1.000 (da 233 meno a 95 meno)	⊕⊕○○ Bassa	IMPORTANTE
-------------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------------------------------------------	-----------------	-----------------	---------------------------------	------------------------------------------------------	---------------	------------

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Spiegazioni

a. 5 RCT inclusi in una metanalisi

b. la maggior parte degli studi contenuti nella review hanno sostanziali bias (performance, detection, attrition) o conflitti di interesse finanziari

c. Bias di pubblicazione è evidente nei piccoli studi che mostrano efficacia del trattamento

Bibliografia

53.E, Biondi, R, McCulloh, B, Alverson, A, Klein, A, Dixon, S, Ralston. Treatment of mycoplasma pneumonia: a systematic review.. Pediatrics; 2014.

Domanda: Beta-lattamici rispetto a beta-lattamici + macrolidi per bambini vaccinati, con meno di 5 anni, con polmonite di comunità (PICO 4)

Setting: ambulatoriale

Tabella S4.20. Qualità delle evidenze quesito 4.4

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	beta-lattamici	Beta-lattamici + macrolidi	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Fallimento terapeutico (follow-up: <14 giorni; valutato con: necessità di nuova prescrizione di antibiotici)

147	Studi osservazionali	serio ^a	non importante	non importante	non importante	nessuno	17/345 (4.9%)	6/72 (8.3%)	RR 0.59 (0.24 a 1.45)	34 meno per 1.000 (da 63 meno a 37 più)	⊕○○○ Molto bassa	IMPORTANTE
-----	----------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	---------	---------------	-------------	------------------------------	------------------------------------------------	---------------------	------------

Effetti avversi (follow-up: <14 giorni; valutato con: presentazione clinica)

147	Studi osservazionali	serio ^a	non importante	non importante	non importante	nessuno	6/345 (1.7%)	2/72 (2.8%)	RR 0.63 (0.13 a 3.04)	10 meno per 1.000 (da 24 meno a 57 più)	⊕○○○ Molto bassa	IMPORTANTE
-----	----------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	---------	--------------	-------------	------------------------------	------------------------------------------------	---------------------	------------

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Spiegazioni

a. incertezza della diagnosi

Bibliografia

47.Ambroggio, L., Test, M., Metlay, J.P., Graf, T.R., Blosky, M.A., MacAluso, M., Shah, S.S.. Beta-lactam versus beta-lactam/macrolide therapy in pediatric outpatient pneumonia. 2016.

Domanda: Aminopenicilline rispetto ad antibiotici ad ampio spettro per bambini vaccinati con polmonite di comunità (PICO 4-5)

Setting: Ambulatoriale

Tabella S4.21. Qualità delle evidenze quesito 4.4

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	aminopenicillina	Ampio spettro	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Fallimento terapeutico (follow-up: <14 giorni; valutato con: necessità di ospedalizzazione/ri-ospedalizzazione)

2 ⁵¹	Studi osservazionali	serio ^a	non importante	non importante	non importante	nessuno	39/1610 (2.4%)	321/13954 (2.3%)	RR 1.05 (0.76 a 1.46)	1 più per 1.000 (da 6 meno a 11 più)	⊕○○○ Molto bassa	IMPORTANTE
-----------------	----------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	---------	----------------	------------------	---------------------------------	------------------------------------------------	---------------------	------------

Fallimento terapeutico (follow-up: <14 giorni; valutato con: progressione a polmonite severa/complicate o necessità di accesso in terapia intensiva)

1 ⁵²	Studi osservazionali	serio ^a	non importante	non importante	non importante	nessuno	13/1610 (0.8%)	156/13954 (1.1%)	RR 0.72 (0.41 a 1.27)	3 meno per 1.000 (da 7 meno a 3 più)	⊕○○○ Molto bassa	IMPORTANTE
-----------------	----------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	---------	----------------	------------------	---------------------------------	------------------------------------------------	---------------------	------------

Fallimento terapeutico (follow-up: <14 giorni; valutato con: durata media della febbre)

1 ⁵¹	Studi osservazionali	serio ^a	non importante	non importante	non importante	nessuno	6.5 (5-9) ore	9.1 (7-12) ore	-	-	⊕○○○ Molto bassa	IMPORTANTE
-----------------	----------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	---------	---------------	----------------	---	---	---------------------	------------

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Spiegazioni

a. incertezza della diagnosi

Bibliografia

51.MA, Queen, AL, Myers, M, Hall, SS, Shah, DJ, Williams, KA, Auger, KE, Jerardi, AM, Statile, JS, Tieder. Comparative Effectiveness of empiric antibiotics for community-acquired Pneumonia. Pediatrics; 2014.

52.DJ, Williams, M, Hall, SS, Shah, K, Parikh, A, Tyler, MI, Neuman, AL, Hersh, TV, Brogan, AJ, Blaschke, CG, Grijalva. Narrow vs broad-spectrum antimicrobial therapy for children hospitalized with Pneumonia. Pediatrics; 2013.

Domanda: Beta-lattamici rispetto a beta-lattamici + macrolidi per bambini vaccinati, con meno di 5 anni, con polmonite di comunità (PICO 4)

Setting: Ambulatoriale

Tabella S4.20. Qualità delle evidenze quesito 4.4

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	beta-lattamici	Beta-lattamici + macrolidi	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Fallimento terapeutico (follow-up: <14 giorni; valutato con: necessità di nuova prescrizione di antibiotici)

147	Studi osservazionali	serio ^a	non importante	non importante	non importante	nessuno	17/345 (4.9%)	6/72 (8.3%)	RR 0.59 (0.24 a 1.45)	34 meno per 1.000 (da 63 meno a 37 più)	⊕○○○ Molto bassa	IMPORTANTE
-----	----------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	---------	---------------	-------------	---------------------------------	---------------------------------------------------	---------------------	------------

Effetti avversi (follow-up: <14 giorni; valutato con: presentazione clinica)

147	Studi osservazionali	serio ^a	non importante	non importante	non importante	nessuno	6/345 (1.7%)	2/72 (2.8%)	RR 0.63 (0.13 a 3.04)	10 meno per 1.000 (da 24 meno a 57 più)	⊕○○○ Molto bassa	IMPORTANTE
-----	----------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	---------	--------------	-------------	---------------------------------	---------------------------------------------------	---------------------	------------

CI: confidence interval; **RR:** risk ratio

Spiegazioni

a. incertezza della diagnosi

Bibliografia

47. Ambroggio, L., Test, M., Metlay, J.P., Graf, T.R., Blosky, M.A., MacAluso, M., Shah, S.S.. Beta-lactam versus beta-lactam/macrolide therapy in pediatric outpatient pneumonia. 2016.

Domanda: Aminopenicilline rispetto ad antibiotici ad ampio spettro per bambini vaccinati con polmonite di comunità (PICO 4-5)

Setting: Ambulatoriale

Tabella S4.21. Qualità delle evidenze quesito 4.4

Certainty assessment							Ne di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	aminopenicillina	Ampio spettro	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Fallimento terapeutico (follow-up: <14 giorni; valutato con: necessità di ospedalizzazione/ri-ospedalizzazione)

2 ⁵¹	Studi osservazionali	serio ^a	non importante	non importante	non importante	nessuno	39/1610 (2.4%)	321/13954 (2.3%)	RR 1.05 (0.76 a 1.46)	1 più per 1.000 (da 6 meno a 11 più)	⊕○○○ Molto bassa	IMPORTANTE
-----------------	----------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	---------	----------------	------------------	-----------------------	--------------------------------------	---------------------	------------

Fallimento terapeutico (follow-up: <14 giorni; valutato con: progressione a polmonite severa/complicate o necessità di accesso in terapia intensiva)

1 ⁵²	Studi osservazionali	serio ^a	non importante	non importante	non importante	nessuno	13/1610 (0.8%)	156/13954 (1.1%)	RR 0.72 (0.41 a 1.27)	3 meno per 1.000 (da 7 meno a 3 più)	⊕○○○ Molto bassa	IMPORTANTE
-----------------	----------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	---------	----------------	------------------	-----------------------	--------------------------------------	---------------------	------------

Fallimento terapeutico (follow-up: <14 giorni; valutato con: durata media della febbre)

1 ⁵¹	Studi osservazionali	serio ^a	non importante	non importante	non importante	nessuno	6.5 (5-9) ore	9.1 (7-12) ore	-	-	⊕○○○ Molto bassa	IMPORTANTE
-----------------	----------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	---------	---------------	----------------	---	---	---------------------	------------

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Spiegazioni

a. Incertezza della diagnosi

Bibliografia

- 51.MA, Queen, AL, Myers, M, Hall, SS, Shah, DJ, Williams, KA, Auger, KE, Jerardi, AM, Statile, JS, Tieder. Comparative Effectiveness of empiric antibiotics for community-acquired Pneumonia. *Pediatrics*; 2014.
- 52.DJ, Williams, M, Hall, SS, Shah, K, Parikh, A, Tyler, MI, Neuman, AL, Hersh, TV, Brogan, AJ, Blaschke, CG, Grijalva. Narrow vs broad-spectrum antimicrobial therapy for children hospitalized with Pneumonia. *Pediatrics*; 2013.

4.5. In un bambino di età al di sopra dei cinque anni, con ciclo vaccinale completo (almeno due dosi di vaccinazione esavalente e pneumococcica), qual è il farmaco di prima linea nel trattamento delle CAP in forma lieve-moderata?

Domanda: Amoxicillina rispetto ad antibiotici ad ampio spettro per polmoniti di comunità in bambini vaccinati (PICO 4 e 5)

Setting: ambulatoriale

Tabella S4.22. Qualità delle evidenze quesito 4.5

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Amoxicillina	Ampio spettro	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Fallimento terapeutico (follow up: <14 giorni; valutato con: necessità di una nuova prescrizione di antibiotici)												
1 ⁴⁹	studi osservazionali	serio ^a	non importante	non importante	non importante	nessuno	2909/65872 (4.4%)	3204/62381 (5.1%)	RR 0.86 (0.82 a 0.90)	7 meno per 1.000 (da 9 meno a 5 meno)	⊕○○○ Molto bassa	IMPORTANTE
Fallimento terapeutico (follow up: <14 giorni; valutato con: necessità di ospedalizzazione/ri-ospedalizzazione)												
1 ⁴⁹	studi osservazionali	serio ^a	non importante	non importante	non importante	nessuno	428/65872 (0.6%)	526/62381 (0.8%)	RR 0.77 (0.68 a 0.88)	2 meno per 1.000 (da 3 meno a 1 meno)	⊕○○○ Molto bassa	IMPORTANTE
Fallimento terapeutico (follow up: <14 giorni; valutato con: progressione a polmonite severa/complicate o necessità di ricovero in terapia intensiva)												
1 ⁴⁹	studi osservazionali	serio ^a	non importante	non importante	non importante	nessuno	35/65872 (0.1%)	40/62381 (0.1%)	RR 1.08 (0.69 a 1.07)	0 meno per 1.000 (da 0 meno a 0 meno)	⊕○○○ Molto bassa	IMPORTANTE

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Spiegazioni

a. incertezza nella diagnosi

Bibliografia

49.Lipsett, S.C., Hall, M., Ambroggio, L., Hersh, A.L., Shah, S.S., Brogan, T.V., Gerber, J.S., Williams, D.J., Grijalva, C.G., Blaschke, A.J., Neuman, M.I.. Antibiotic Choice and Clinical Outcomes in Ambulatory Children with Community-Acquired Pneumonia. 2021.

Domanda: Amoxicillina rispetto a Macrolidi per polmonite di comunità nei bambini vaccinati (PICO 4 e 5)

Setting: Ambulatoriale

Tabella S4.23. Qualità delle evidenze quesito 4.5

№ degli studi	Certainty assessment						№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Amoxicillina	Macrolidi	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Fallimento terapeutico (follow up: <14 giorni; valutato con: Nuova prescrizione di antibiotici)

1 ⁴⁹	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	2909/65872 (4.4%)	4697/108917 (4.3%)	RR 1.02 (0.98 a 1.07)	1 più per 1.000 (da 1 meno a 3 più)	⊕○○○ Molto bassa	IMPORTANTE
-----------------	----------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	-------------------	--------------------	------------------------------	--------------------------------------------	---------------------	------------

Fallimento terapeutico (follow up: <14 giorni; valutato con: necessità di ospedalizzazione/ri-ospedalizzazione)

1 ⁴⁹	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	428/65872 (0.6%)	402/108917 (0.4%)	RR 1.76 (1.54 a 2.02)	3 più per 1.000 (da 2 più a 4 più)	⊕○○○ Molto bassa	IMPORTANTE
-----------------	----------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	------------------	-------------------	------------------------------	-------------------------------------------	---------------------	------------

Fallimento terapeutico (follow up: <14 giorni; valutato con: progressione a polmonite severa/complicata o necessità di ricovero in terapia intensiva)

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Amoxicillina	Macrolidi	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
1 ⁴⁹	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	35/65872 (0.1%)	28/108917 (0.0%)	RR 2.07 (1.26 a 3.40)	0 meno per 1.000 (da 0 meno a 1 più)	⊕○○○ Molto bassa	IMPORTANTE

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Spiegazioni

a. incertezza nella diagnosi

Bibliografia

49.Lipsett, S.C., Hall, M., Ambroggio, L., Hersh, A.L., Shah, S.S., Brogan, T.V., Gerber, J.S., Williams, D.J., Grijalva, C.G., Blaschke, A.J., Neuman, M.I.. Antibiotic Choice and Clinical Outcomes in Ambulatory Children with Community-Acquired Pneumonia. 2021.

Domanda: Beta-lattamici rispetto a macrolidi per polmonite di comunità di bambini (PICO 4 - 5)

Setting: Ambulatoriale

Tabella S4.24. Qualità delle evidenze quesito 4.5

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	betalattamici	macrolidi	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Fallimento terapeutico (follow-up: 7 giorni; valutato con: guarigione clinica)

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	betalattamici	macrolidi	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
53 ^a	Trial randomizzato	serio ^b	non importante	non importante	non importante	Bias di pubblicazione fortemente sospetto ^c	178/255 (69.8%)	164/190 (86.3%)	RR 0.81 (0.73 a 0.89)	164 meno per 1.000 (da 233 meno a 95 meno)	⊕⊕○○ Bassa	IMPORTANTE

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Spiegazioni

a. 5 RCT inclusi in una metanalisi

b. la maggior parte degli studi contenuti nella review hanno sostanziali bias (performance, detection, attrition) o conflitti di interesse finanziari

c. Bias di pubblicazione è evidente nei piccoli studi che mostrano efficacia del trattamento

Bibliografia

53.E, Biondi, R, McCulloh, B, Alverson, A, Klein, A, Dixon, S, Ralston. Treatment of mycoplasma pneumonia: a systematic review.. Pediatrics; 2014.

Domanda: Beta-lattamici rispetto a beta-lattamici + macrolidi per polmoniti di comunità in bambini vaccinati (PICO 4 e 5)

Setting: Ambulatoriale

Tabella S4.25. Qualità delle evidenze quesito 4.5

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	beta-lattamici	Beta-lattamici+macrolidi	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Fallimento terapeutico (follow-up: <14 giorni; valutato con: nuova prescrizione di antibiotici)

Certainty assessment							Ne di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	beta-lattamici	Beta-lattamici+macrolidi	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
149	Studi osservazionali	serio ^a	non importante	non importante	non importante	nessuno	6113/128253 (4.8%)	273/11719 (2.3%)	RR 2.05 (1.80 a 2.30)	24 più per 1.000 (da 19 più a 30 più)	⊕○○ ○ Molto bassa	IMPORTANT E

Fallimento terapeutico (follow-up: <14 giorni; valutato con: necessità di ospedalizzazione/ri-ospedalizzazione)

149	Studi osservazionali	serio ^a	non importante	non importante	non importante	nessuno	954/128253 (0.7%)	87/11719 (0.7%)	RR 1.00 (0.81 a 1.25)	0 meno per 1.000 (da 1 meno a 2 più)	⊕○○ ○ Molto bassa	IMPORTANT E
-----	----------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	---------	-------------------	-----------------	---------------------------------	------------------------------------------------	-------------------------	-------------

Fallimento terapeutico (follow-up: <14 giorni; valutato con: progressione a polmonite severa/complicata o necessità di ricovero in terapia intensiva)

149	Studi osservazionali	serio ^a	non importante	non importante	non importante	nessuno	75/128253 (0.1%)	7/11719 (0.1%)	RR 0.98 (0.45 a 2.12)	0 meno per 1.000 (da 0 meno a 1 più)	⊕○○ ○ Molto bassa	IMPORTANT E
-----	----------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	---------	------------------	----------------	---------------------------------	------------------------------------------------	-------------------------	-------------

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Spiegazioni

a. incertezza nella diagnosi

Bibliografia

49.Lipsett, S.C., Hall, M., Ambroggio, L., Hersh, A.L., Shah, S.S., Brogan, T.V., Gerber, J.S., Williams, D.J., Grijalva, C.G., Blaschke, A.J., Neuman, M.I.. Antibiotic Choice and Clinical Outcomes in Ambulatory Children with Community-Acquired Pneumonia. 2021.

Domanda: Amoxicillina in confronto a macrolidi per bambini vaccinati > 5 anni con polmonite di comunità (PICO 5)

Setting: Ambulatoriale

Tabella S4.26. Qualità delle evidenze quesito 4.5

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Amoxicillina	Macrolidi	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Fallimento terapeutico (follow-up: <14 giorni; valutato con: necessità di nuova terapia antibiotica)

1 ⁴⁶	Studi osservazionali	serio ^a	non importante	non importante	non importante	nessuno	23/243 (9.5%)	12/243 (4.9%)	RR 1.92 (0.98 a 3.76)	45 più per 1.000 (da 1 meno a 136 più)	⊕○○○ Molto bassa	IMPORTANTE
-----------------	----------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	---------	---------------	---------------	---------------------------------	--------------------------------------------------	---------------------	------------

CI: confidence interval; **RR:** risk ratio

Spiegazioni

a. incertezza nella diagnosi

Bibliografia

46.Ambroggio, L., Test, M., Metlay, J.P., Graf, T.R., Ann Blosky, M., Macaluso, M., Shah, S.S.. Comparative Effectiveness of beta-lactam versus macrolide monotherapy in children with pneumonia diagnosed in the outpatient setting. 2015.

Domanda: Beta-lattamici in confronto a beta-lattamici + macrolidi in bambini vaccinati >5 anni con polmonite di comunità (PICO 5)

Setting: Ambulatoriale

Tabella S4.27. Qualità delle evidenze quesito 4.5

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	beta-lattamici	Beta-lattamici + macrolidi	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Fallimento terapeutico (follow-up: 14 giorni; valutato con: necessità di nuova prescrizione di antibiotici)

147	Studi osservazionali	serio ^a	non importante	non importante	non importante	nessuno	29/225 (12.9%)	3/75 (4.0%)	RR 3.22 (1.01 a 10.28)	89 più per 1.000 (da 0 meno a 371 più)	⊕○○○ Molto bassa	IMPORTANTE
-----	----------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	---------	----------------	-------------	-------------------------------	-----------------------------------------------	---------------------	------------

Effetti avversi (follow-up: <14 giorni; valutato con: presentazione clinica)

147	Studi osservazionali	serio ^a	non importante	non importante	non importante	nessuno	5/225 (2.2%)	1/75 (1.3%)	RR 1.67 (0.20 a 14.04)	9 più per 1.000 (da 11 meno a 174 più)	⊕○○○ Molto bassa	IMPORTANTE
-----	----------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	---------	--------------	-------------	-------------------------------	-----------------------------------------------	---------------------	------------

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Spiegazioni

- a. incertezza della diagnosi

Bibliografia

47.Ambroggio, L., Test, M., Metlay, J.P., Graf, T.R., Blosky, M.A., MacAluso, M., Shah, S.S.. Beta-lactam versus beta-lactam/macrolide therapy in pediatric territorio pneumonia. 2016.

Domanda: Aminopenicilline rispetto ad antibiotici ad ampio spettro per bambini vaccinati con polmonite di comunità (PICO 4-5)

Setting: Ambulatoriale

Tabella S4.28. Qualità delle evidenze quesito 4.5

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	aminopenicillina	Ampio spettro	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Fallimento terapeutico (follow-up: <14 giorni; valutato con: necessità di ospedalizzazione/ri-ospedalizzazione)

2 ⁵¹	Studi osservazionali	serio ^a	non importante	non importante	non importante	nessuno	39/1610 (2.4%)	321/13954 (2.3%)	RR 1.05 (0.76 a 1.46)	1 più per 1.000 (da 6 meno a 11 più)	⊕○○○ Molto bassa	IMPORTANTE
-----------------	----------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	---------	----------------	------------------	---------------------------------	------------------------------------------------	---------------------	------------

Fallimento terapeutico (follow-up: <14 giorni; valutato con: progressione a polmonite severa/complicate o necessità di accesso in terapia intensiva)

1 ⁵²	Studi osservazionali	serio ^a	non importante	non importante	non importante	nessuno	13/1610 (0.8%)	156/13954 (1.1%)	RR 0.72 (0.41 a 1.27)	3 meno per 1.000 (da 7 meno a 3 più)	⊕○○○ Molto bassa	IMPORTANTE
-----------------	----------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	---------	----------------	------------------	---------------------------------	------------------------------------------------	---------------------	------------

Fallimento terapeutico (follow-up: <14 giorni; valutato con: durata media della febbre)

1 ⁵¹	Studi osservazionali	serio ^a	non importante	non importante	non importante	nessuno	6.5 (5-9) ore	9.1 (7-12) ore	-	-	⊕○○○ Molto bassa	IMPORTANTE
-----------------	----------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	---------	---------------	----------------	---	---	---------------------	------------

CI: confidence interval; **RR:** risk ratio

Spiegazioni

a. incertezza della diagnosi

Bibliografia

51.MA, Queen, AL, Myers, M, Hall, SS, Shah, DJ, Williams, KA, Auger, KE, Jerardi, AM, Statile, JS, Tieder. Comparative Effectiveness of empiric antibiotics for community-acquired Pneumonia. Pediatrics; 2014.

52.DJ, Williams, M, Hall, SS, Shah, K, Parikh, A, Tyler, MI, Neuman, AL, Hersh, TV, Brogan, AJ, Blaschke, CG, Grijalva. Narrow vs broad-spectrum antimicrobial therapy for children hospitalized with Pneumonia. Pediatrics; 2013.

4.6. In un bambino non vaccinato o con ciclo vaccinale non completo (<2 dosi di vaccinazione esavalente e pneumococcica) qual è il farmaco di prima linea nel trattamento delle CAP batteriche in forma lieve-moderata?

Domanda: Aminopenicilline in confronto ad antibiotico ad ampio spettro per bambini non vaccinati con polmonità acquisita in comunità (PICO 6)

Setting: Ambulatoriale

Tabella S4.29. Qualità delle evidenze quesito 4.6

№ degli studi	Certainty assessment						№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	aminopenicilline	Ampio spettro	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Fallimento terapeutico (follow-up: <14 giorni; valutato con: necessità di nuova prescrizione di antibiotici)												
1 ³⁶	Studi osservazionali	serio ^a	non importante	non importante	non importante	nessuno	5/66 (7.6%)	12/253 (4.7%)	RR 1.60 (0.58 a 4.37)	28 più per 1.000 (da 20 meno a 160 più)	⊕○○○ Molto bassa	IMPORTANTE
Fallimento terapeutico (follow-up: 48-72 ore; valutato con: febbre)												
1 ³⁶	Studi osservazionali	serio ^a	non importante	non importante	non importante	nessuno	3/66 (4.5%)	15/253 (5.9%)	RR 0.77 (0.23 a 2.57)	14 meno per 1.000 (da 46 meno a 93 più)	⊕○○○ Molto bassa	IMPORTANTE

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Spiegazioni

a. incertezza della diagnosi

Bibliografia

36.Y, Dinur-Schejter, M, Cohen-Cymerknoh, A, Tenenbaum, R, Brooks, D, Averbuch, S, Kharasch, E, Kerem. Antibiotic treatment of children with community-acquired pneumonia: comparison of Penicillin or Ampicillin Versus Cefuroxime. Pediatric pulmonology; 2013.

Domanda: Benzilpenicillina parenterale in confronto a amoxicillina orale per bambini non vaccinati con polmonite di comunità (PICO 6)

Setting: Ambulatoriale

Tabella S4.30. Qualità delle evidenze quesito 4.6

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Benzilpenicillina ev	Amoxicillina orale	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Fallimento terapeutico (follow-up: 14 giorni; valutato con: necessità di nuova prescrizione di antibiotici)

1 ⁵⁷	trial randomizzato	serio ^a	non importante	non importante	non importante	nessuno	2/103 (1.9%)	6/100 (6.0%)	RR 3.09 (0.64 a 14.95)	125 più per 1.000 (da 22 meno a 837 più)	⊕⊕⊕○ moderato	IMPORTANTE
-----------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	---------	--------------	--------------	----------------------------------	----------------------------------------------------	------------------	------------

Fallimento terapeutico (follow-up: 14 giorni; valutato con: necessità di ospedalizzazione o riospedalizzazione)

1 ⁵⁷	trial randomizzato	serio ^a	non importante	non importante	non importante	nessuno	1/103 (1.0%)	0/100 (0.0%)	non stimabile		⊕⊕⊕○ moderato	IMPORTANTE
-----------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	---------	--------------	--------------	---------------	--	------------------	------------

CI: confidence interval; **RR:** risk ratio

Spiegazioni

a. Basso Rischio di bias per tutti i domini eccetto detection e performance per la mancanza di blinding, ma l'outcome era oggettivo

Bibliografia

57.M, Atkinson, M, Lakhanpaul, A, Smyth, H, Vyas, V, Weston, J, Sithole, V, Owen, K, Halliday, H, Sammons, J, Crane, N, Guntupalli, L, Walton, T, Ninan, A, Morjaria, T, Stephenson. Comparison of oral amoxicillin and intravenous benzyl penicillin for community acquired pneumonia in children (PIVOT trial): a multicentre pragmatic randomised controlled equivalence trial Thorax; 2007.

4.7. Qual è il farmaco di prima linea nel trattamento delle CAP batteriche in forma lieve-moderata nei pazienti allergici alle penicilline?

Domanda: Macrolidi in confronto a beta-lattamici in bambini allergici ai beta-lattamici con polmonite di comunità

Setting: Ambulatoriale

Tabella S4.31. Qualità delle evidenze quesito 4.7

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Macrolidi	Beta-lattamici	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Fallimento terapeutico (follow-up: <14 giorni; valutato con: necessità di nuova prescrizione di antibiotici)												
2 ^{46,49}	Studi osservazionali	serio ^a	non importante	non importante	non importante	nessuno	4718/109499 (4.3%)	2942/66454 (4.4%)	RR 0.097 (0.093 a 0.100)	40 meno per 1.000 (da 40 meno a 40 meno)	⊕○○○ Molto bassa	IMPORTANTE
Fallimento terapeutico (follow-up: <14 giorni; valutato con: Necessità di ospedalizzazione/ri-ospedalizzazione)												
1 ⁴⁹	Studi osservazionali	serio ^a	non importante	non importante	non importante	nessuno	402/108917 (0.4%)	428/65872 (0.6%)	RR 0.57 (0.50 a 0.65)	3 meno per 1.000 (da 3 meno a 2 meno)	⊕○○○ Molto bassa	IMPORTANTE
Fallimento terapeutico (follow-up: <14 giorni; valutato con: progressione a polmonite severa/complicata o necessità di accesso in terapia intensiva)												
1 ⁴⁹	Studi osservazionali	serio ^a	non importante	non importante	non importante	nessuno	28/108917 (0.0%)	35/65872 (0.1%)	RR 0.48 (0.29 a 0.80)	0 meno per 1.000 (da 0 meno a 0 meno)	⊕○○○ Molto bassa	IMPORTANTE

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Spiegazioni

a. incertezza della diagnosi

Bibliografia

46.L, Ambroggio, M, Test, JP, Metlay, TR, Graf, MA, Blosky, M, Macaluso, SS, Shah. Comparative Efficacy of Beta-lactam Versus Macrolide Monotherapy in Children The Pediatric infectious disease journal; 2015.

49.SC, Lipsett, M, Hall, L, Ambroggio, AL, Hersh, SS, Shah, TV, Brogan, JS, Gerber, DJ, Williams, CG, Grijalva, AJ, Blaschke, MI, Neuman. Antibiotic Choice and Clinical Outcomes in Ambulatory Children with Community- Acquired Pneumonia. The Journal of pediatrics; 2021.

Domanda: Beta-lattamici o macrolidi in confronto a levofloxacina per bambini con allergia ai betalattamici e polmonite acquisita in comunità

Setting: Ambulatoriale

Tabella S4.32. Qualità delle evidenze quesito 4.7

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	beta-lattamici o macrolidi	levofloxacina	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Tasso di guarigione (follow-up: 14 giorni; valutato con: guarigione clinica)												
1 ⁶¹	trial randomizzato	very serio ^a	non importante	non importante	non importante	nessuno	126/134 (94.0%)	382/405 (94.3%)	RR 1.00 (0.95 a 1.05)	0 meno per 1.000 (da 47 meno a 47 più)	⊕⊕○○ Bassa	IMPORTANTE

CI: confidence interval; **RR:** risk ratio

Spiegazioni

a. alto rischio in performance e detection bias, rischio non stimabile per gli altri bias

Bibliografia

61.JS, Bradley, A, Arguedas, JL, Blumer, X, Sáez-Llorens, R, Melkote, GJ, Noel. Comparative study of levofloxacin in the treatment of children with community acquired pneumonia. The Pediatric infectious disease journal; 2007.

Domanda: Azitromicina in confronto a eritromicina per bambini con polmonite di comunità

Setting: Ambulatoriale

Tabella S4.33. Qualità delle evidenze quesito 4.7

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	azitromicina	eritromicina	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Fallimento terapeutico (follow-up: 14 giorni; valutato con: progressione a polmonite severa o complicata)

1 ⁵⁸	trial randomizzato	serio ^a	non importante	non importante	non importante	nessuno	1/45 (2.2%)	4/40 (10.0%)	RR 0.22 (0.03 a 1.91)	78 meno per 1.000 (da 97 meno a 91 più)	⊕⊕⊕○ Moderato	IMPORTANTE
-----------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	---------	-------------	--------------	---------------------------------	---------------------------------------------------	------------------	------------

Fallimento terapeutico (follow-up: 30 giorni; valutato con: nuovo episodio di CAP)

1 ⁵⁸	trial randomizzato	serio ^a	non importante	non importante	non importante	nessuno	2/45 (4.4%)	0/40 (0.0%)	non valutabile		⊕⊕⊕○ moderato	IMPORTANTE
-----------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	---------	-------------	-------------	----------------	--	------------------	------------

CI: confidence interval; **RR:** risk ratio

Spiegazioni

a. alto rischio di bias in detection e performance bias data l'assenza del blinding, ma basso rischio in reporting e attrition bias

Bibliografia

58.JJ, Roord, BH, Wolf, MM, Gossens, JL, Kimpen. Prospective open randomized study comparing efficacies and safeties of a 3-day course of azithromycin and a 10-day course of erythromycin in children with community-acquired acute lower respiratory tract infections. Antimicrobial agents and chemotherapy; 1996.

Domanda: Claritromicina in confronto a eritromicina per bambini con polmonite di comunità

Setting: Ambulatoriale

Tabella S4.34. Qualità delle evidenze quesito 4.7

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	claritromicina	eritromicina	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Fallimento terapeutico (follow-up: <14 giorni; valutato con: progressione a polmonite severa/complicata)

1 ⁵⁹	trial randomizzato	serio ^a	non importante	non importante	non importante	nessuno	3/124 (2.4%)	3/110 (2.7%)	RR 0.89 (0.18 a 4.30)	3 meno per 1.000 (da 22 meno a 90 più)	⊕⊕⊕○ Moderato	IMPORTANTE
-----------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	---------	--------------	--------------	---------------------------------	--------------------------------------------------	------------------	------------

Fallimento terapeutico (follow-up: 30 giorni; valutato con: nuovo episodio di polmonite)

1 ⁵⁹	trial randomizzato	serio ^a	non importante	non importante	non importante	nessuno	1/121 (0.8%)	5/105 (4.8%)	RR 0.17 (0.02 a 1.46)	40 meno per 1.000 (da 47 meno a 22 più)	⊕⊕⊕○ Moderato	IMPORTANTE
-----------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	---------	--------------	--------------	---------------------------------	---------------------------------------------------	------------------	------------

CI: confidence interval; **RR:** risk ratio

Spiegazioni

a. Alto rischio in performance bias per l'assenza del blinding dei partecipanti ma basso rischio nel detection bias dato il blinding degli outcome assessors; basso rischio o rischio non chiaro per gli altri bias

Bibliografia

59.S, Block, J, Hedrick, MR, Hammerschlag, GH, Cassell, JC, Craft. Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae in pediatric community-acquired pneumonia: comparative efficacy and safety of clarithromycin vs. erythromycin ethylsuccinate. The Pediatric infectious disease journal; 1995.

4.8. Quale deve essere il dosaggio ottimale di amoxicillina nel trattamento di CAP batteriche in forma lieve-moderata?

Domanda: Amoxicillina 90 mg/kg/die ogni 12 ore in confronto a amoxicillina 50 mg/kg/die ogni 12 ore per bambini con polmonite di comunità for CAP in children (PICO 8)

Setting: Ambulatoriale

Tabella S4.35. Qualità delle evidenze quesito 4.8

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Amoxicillina 90 mg/kg/die ogni 12 ore	amoxicillina 50 mg/kg/die ogni 12 ore	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Fallimento terapeutico (follow-up: <14 giorni; valutato con: necessità di nuova prescrizione di antibiotici)												
1 ⁶²	trial randomizzato	serio ^a	non importante	non importante	non importante ^b	nessuno	25/404 (6.2%)	29/410 (7.1%)	RR 0.87 (0.52 a 1.47)	9 meno per 1.000 (da 34 meno a 33 più)	⊕⊕⊕○ Moderato	IMPORTANTE
Fallimento terapeutico (follow-up: <30 giorni; valutato con: nuova prescrizione di antibiotici per nuovo episodio di polmonite di comunità)												
1 ⁶²	trial randomizzato	serio ^a	non importante	non importante	non importante ^b	nessuno	49/404 (12.1%)	51/410 (12.4%)	RR 0.98 (0.68 a 1.41)	2 meno per 1.000 (da 40 meno a 51 più)	⊕⊕⊕○ Moderato	IMPORTANTE
Effetti avversi (follow-up: <14 giorni; valutato con: presentazione clinica)												
1 ⁶²	trial randomizzato	serio ^a	non importante	non importante	non importante ^b	nessuno	20/404 (5.0%)	23/404 (5.7%)	RR 0.87 (0.49 a 1.56)	7 meno per 1.000 (da 29 meno a 32 più)	⊕⊕⊕○ Moderato	IMPORTANTE

Resistenza antibiotica alla penicillina (follow-up: 30 giorni; valutato con: nuovo batterio multiresistente agli accertamenti di laboratorio)

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Amoxicillina 90 mg/kg/die ogni 12 ore	amoxicillina 50 mg/kg/die ogni 12 ore	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
1 ⁶²	trial randomizzato	serio ^a	non importante	non importante	non importante ^b	nessuno	9/213 (4.2%)	12/224 (5.4%)	RR 0.79 (0.34 a 1.83)	11 meno per 1.000 (da 35 meno a 44 più)	⊕⊕⊕○ Moderato	IMPORTANTE

Resistenza antibiotica alla penicillina (follow-up: 30 giorni; valutato con: nuovo batterio multiresistente agli accertamenti di laboratorio)

1 ⁶²	trial randomizzato	serio ^a	non importante	non importante	non importante ^b	nessuno	2/213 (0.9%)	2/224 (0.9%)	RR 1.05 (0.15 a 7.40)	0 meno per 1.000 (da 8 meno a 57 più)	⊕⊕⊕○ Moderato	IMPORTANTE
-----------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	-----------------------------	---------	--------------	--------------	---------------------------------	-------------------------------------------------	------------------	------------

CI: confidence interval; **RR:** risk ratio

Spiegazioni

- incertezza della diagnosi
- l'intervallo di confidenza contiene 0 ma si tratta di trial di non inferiorità/equivalenza

Bibliografia

62.S, Barratt, JA, Bielicki, D, Dunn, SN, Faust, A, Finn, L, Harper, P, Jackson, MD, Lyttle, CV, Powell, L, Rogers, D, Roland, W, Stöhr, K, Sturgeon, E, Vitale, M, Wan, DM, Gibb, M, Sharland. Amoxicillin duration and dose for community-acquired pneumonia in children: the CAP-IT factorial non-inferiority RCT. Health technology assessment (Winchester, England); 2021.

4.9. Quale deve essere la durata ottimale della terapia con amoxicillina nel trattamento di CAP batteriche in forma lieve-moderata?

Domanda: 10 giorni di terapia con amoxicillina rispetto a 7 giorni di terapia in bambini con polmonite di comunità (PICO 9)

Setting: Ambulatoriale

Tabella S4.36. Qualità delle evidenze quesito 4.9

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	10 giorni di terapia con amoxicillina	7 giorni di terapia con amoxicillina	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Fallimento terapeutico (follow-up: <14 giorni; valutato con: nuova prescrizione di antibiotici)												
1 ^{66,b}	Studi osservazionali	serio ^a	non importante	non importante	non importante	nessuno	6848/109035 (6.3%)	729/12811 (5.7%)	RR 1.10 (1.03 a 1.19)	6 più per 1.000 (da 2 più a 11 più)	⊕○○○ Molto bassa	IMPORTANTE
Fallimento terapeutico (follow-up: <14 giorni; valutato con: Necessità di ospedalizzazione o ri-ospedalizzazione)												
1 ^{66,b}	Studi osservazionali	serio ^a	non importante	non importante	non importante	nessuno	231/109035 (0.2%)	35/12811 (0.3%)	RR 0.78 (0.54 a 1.11)	1 meno per 1.000 (da 1 meno a 0 meno)	⊕○○○ Molto bassa	IMPORTANTE

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Spiegazioni

a. incertezza della diagnosi

b. Shapiro, terapia breve 5-9 giorni, terapia prolungata 10-14 giorni

Bibliografia

66.DJ, Shapiro, M, Hall, SC, Lipsett, AL, Hersh, L, Ambroggio, SS, Shah, TV, Brogan, JS, Gerber, DJ, Williams, CG, Grijalva, AJ, Blaschke, MI, Neuman. Short-Versus Prolonged-Duration Antibiotics for outpatient Pneumonia in children. The Journal of pediatrics; 2021.

Domanda: 10 giorni di terapia con amoxicillina rispetto a 5 giorni di terapia con amoxicillina per bambini con polmonite di comunità (PICO9)
Setting: Ambulatoriale

Tabella S4.37. Qualità delle evidenze quesito 4.9

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	10 giorni di terapia con amoxicillina	5 giorni di terapia con amoxicillina	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Fallimento terapeutico (follow-up: 14 giorni; valutato con: necessità di nuova prescrizione di antibiotico)

1 ⁶⁴	trial randomizzato	serio ^a	non importante	non importante	non importante ^b	nessuno	1/191 (0.5%)	2/189 (1.1%)	RR 0.50 (0.05 a 5.41)	5 meno per 1.000 (da 10 meno a 47 più)	⊕⊕⊕○ Moderato	IMPORTANTE
-----------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	-----------------------------	---------	--------------	--------------	-----------------------	----------------------------------------	---------------	------------

Fallimento terapeutico (follow-up: <14 giorni; valutato con: necessità di ospedalizzazione/ri-ospedalizzazione)

1 ⁶⁴	trial randomizzato	serio ^a	non importante	non importante	non importante ^b	nessuno	0/191 (0.0%)	0/189 (0.0%)	not stimabile		⊕⊕⊕○ Moderato	IMPORTANTE
-----------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	-----------------------------	---------	--------------	--------------	---------------	--	---------------	------------

Fallimento terapeutico (follow-up: 30 giorni; valutato con: ospedalizzazione e/o necessità di nuova prescrizione di antibiotici)

2 ^{63,34}	trial randomizzato	serio ^a	non importante	non importante	non importante ^b	nessuno	12/184 (6.5%)	8/186 (4.3%)	RR 1.52 (0.64 a 3.62)	22 più per 1.000 (da 15 meno a 113 più)	⊕⊕⊕○ Moderato	IMPORTANTE
--------------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	-----------------------------	---------	---------------	--------------	-----------------------	-----------------------------------------	---------------	------------

Fallimento terapeutico (follow-up: 30 giorni; valutato con: nuova prescrizione di antibiotico per nuovo episodio di polmonite di comunità)

1 ⁶⁴	trial randomizzato	serio ^a	non importante	non importante	non importante ^b	nessuno	3/191 (1.6%)	2/189 (1.1%)	RR 1.48 (0.25 a 8.78)	5 più per 1.000 (da 8 meno a 82 più)	⊕⊕⊕○ Moderato	IMPORTANTE
-----------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	-----------------------------	---------	--------------	--------------	-----------------------	--------------------------------------	---------------	------------

Fallimento terapeutico (follow-up: 48-72 ore; valutato con: febbre)

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	10 giorni di terapia con amoxicillina	5 giorni di terapia con amoxicillina	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
1 ⁶⁴	trial randomizzato	serio ^a	non importante	non importante	non importante ^b	nessuno	1/191 (0.5%)	2/189 (1.1%)	RR 0.50 (0.05 a 5.41)	5 meno per 1.000 (da 10 meno a 47 più)	⊕⊕⊕○ Moderato	IMPORTANTE

Fallimento terapeutico (follow-up: 5 giorni; valutato con: tosse)

1 ⁶⁴	trial randomizzato	serio ^a	non importante	non importante	non importante ^b	nessuno	6/191 (3.1%)	7/189 (3.7%)	RR 0.85 (0.29 a 2.48)	6 meno per 1.000 (da 26 meno a 55 più)	⊕⊕⊕○ Moderato	IMPORTANTE
-----------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	-----------------------------	---------	--------------	--------------	---------------------------------	--------------------------------------------------	------------------	------------

Effetti avversi (follow-up: <14 giorni; valutato con: presentazione clinica)

2 ^{63,64}	trial randomizzato	serio ^a	non importante	non importante	non importante ^b	nessuno	2/332 (0.6%)	1/329 (0.3%)	RR 1.98 (0.18 a 21.75)	3 più per 1.000 (da 2 meno a 63 più)	⊕⊕⊕○ Moderato	IMPORTANTE
--------------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	-----------------------------	---------	--------------	--------------	----------------------------------	------------------------------------------------	------------------	------------

CI: confidence interval; **RR:** risk ratio

Spiegazioni

a. incertezza della diagnosi

b. l'intervallo di confidenza comprende lo 0 ma lo scopo è l'equivalenza/non inferiorità

Bibliografia

64.DJ, Williams, CB, Creech, EB, Walter, JM, Martin, JS, Gerber, JG, Newland, L, Howard, ME, Hofto, MA, Staat, RE, Oler, B, Tuyishimire, TM, Conrad, MS, Lee, V, Ghazaryan, MM, Pettigrew, Jr, Fowler, VG, HF, Chambers, TE, Zaoutis, S, Evans, WC, Huskins, Team, The, DMID, 14-0079, Study. Short- vs Standard-Course Territorio Antibiotic Therapy for Community-Acquired Pneumonia in Children; The SCOUT-CAP Randomized Clinical Trial. JAMA pediatrics; 2022.

63.J, Pernica, S, Harman, A, Kam, J, Bailey, R, Carciumaru, S, Khan, M, Fulford, L, Thabane, R, Slinger, C, Main, M, Smieja, M, Loeb. Short-course antimicrobial therapy for paediatric respiratory infections: The SAFER Randomized Clinical Trial: . Trials; 2018.

Domanda: 7 giorni di terapia con amoxicillina rispetto a 3 giorni di terapia con amoxicillina in bambini con polmonite di comunità (PICO 9)

Setting: Ambulatoriale

Tabella S4.38. Qualità delle evidenze quesito 4.9

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	7 giorni di terapia con amoxicillina	3 giorni di terapia con amoxicillina	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Fallimento terapeutico (follow-up: <14 giorni; valutato con: necessità di nuova prescrizione di antibiotici)												
1 ⁶²	trial randomizzato	serio ^a	non importante	non importante	non importante ^b	nessuno	26/401 (6.5%)	28/410 (6.8%)	RR 0.95 (0.57 a 1.59)	3 meno per 1.000 (da 29 meno a 40 più)	⊕⊕⊕○ Moderato	IMPORTANTE
Fallimento terapeutico (follow-up: <30 giorni; valutato con: nuova prescrizione di antibiotici per nuovo episodio di polmonite)												
1 ⁶²	trial randomizzato	serio ^a	non importante	non importante	non importante ^b	nessuno	49/404 (12.1%)	51/410 (12.4%)	RR 0.98 (0.68 a 1.41)	2 meno per 1.000 (da 40 meno a 51 più)	⊕⊕⊕○ Moderato	IMPORTANTE
Effetti avversi (follow-up: <14 giorni; valutato con: presentazione clinica)												
1 ⁶²	trial randomizzato	serio ^a	non importante	non importante	non importante ^b	nessuno	18/401 (4.5%)	25/410 (6.1%)	RR 0.74 (0.41 a 1.33)	16 meno per 1.000 (da 36 meno a 20 più)	⊕⊕⊕○ Moderato	IMPORTANTE

Resistenza antibiotica alla penicillina (follow-up: <30 giorni; valutato con: nuovo sviluppo di resistenze dagli esami microbiologici)

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	7 giorni di terapia con amoxicillina	3 giorni di terapia con amoxicillina	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
1 ⁶²	trial randomizzato	serio ^a	non importante	non importante	non importante ^b	nessuno	7/232 (3.0%)	14/205 (6.8%)	RR 0.44 (0.18 a 1.07)	38 meno per 1.000 (da 56 meno a 5 più)	⊕⊕⊕○ Moderato	IMPORTANTE

Resistenza antibiotica alla amoxicillina (follow-up: <30 giorni; valutato con: nuovo sviluppo di resistenze dagli esami microbiologici)

1 ⁶²	trial randomizzato	serio ^a	non importante	non importante	non importante ^b	nessuno	2/232 (0.9%)	2/205 (1.0%)	RR 0.88 (0.13 a 6.22)	1 meno per 1.000 (da 8 meno a 51 più)	⊕⊕⊕○ Moderato	IMPORTANTE
-----------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	-----------------------------	---------	--------------	--------------	---------------------------------	-------------------------------------------------	------------------	------------

CI: confidence interval; **RR:** risk ratio

Spiegazioni

- a. incertezza della diagnosi
- b. l'intervallo di confidenza comprende lo 0 ma si tratta di trial di equivalenza/non inferiorità

Bibliografia

62.S, Barratt, JA, Bielicki, D, Dunn, SN, Faust, A, Finn, L, Harper, P, Jackson, MD, Lyttle, CV, Powell, L, Rogers, D, Roland, W, Stöhr, K, Sturgeon, E, Vitale, M, Wan, DM, Gibb, M, Sharland. Amoxicillin duration and dose for community-acquired pneumonia in children: the CAP-IT factorial non-inferiority RCT. Health technology assessment (Winchester, England); 2021.

4.10. Qual è la terapia antibiotica più adeguata in un bambino al di sotto dei cinque anni di età con peggioramento clinico dopo 48 ore della terapia di prima linea con amoxicillina?

Domanda: Aminopenicilline rispetto a terapia ad ampio spettro per bambini con polmonite acquisita in comunità e fallimento terapeutico dopo 48 ore di terapia antibiotica

Setting: Ambulatoriale

Tabella S4.38. Qualità delle evidenze quesito 4.10

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	aminopenicilline	Ampio spettro	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Fallimento terapeutico (follow-up: <14 giorni; valutato con: necessità di nuova prescrizione di antibiotici)												
1 ³⁵	Studi osservazionali	serio ^a	non importante	non importante	non importante	nessuno	15/102 (14.7%)	23/235 (9.8%)	RR 1.50 (0.82 a 2.76)	49 più per 1.000 (da 18 meno a 172 più)	⊕○○○ Molto bassa	IMPORTANTE
Fallimento terapeutico (follow-up: <14 giorni; valutato con: durata media della febbre)												
1 ³⁵	Studi osservazionali	serio ^a	non importante	non importante	non importante	nessuno	1.8 giorni	1.2 giorni	-	-	⊕○○○ Molto bassa	IMPORTANTE

CI: confidence interval; **RR:** risk ratio

Spiegazioni

a. incertezza della diagnosi

Bibliografia

35.O, Breuer, O, Blich, M, Cohen-Cymerknoh, D, Averbuch, S, Kharasch, D, Shoseyov, E, Kerem. Antibiotic treatment for children hospitalized with community-acquired pneumonia After Oral Therapy. Pediatric pulmonology; 2015.