

# PEDIATRIA PREVENTIVA & SOCIALE

ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

**CONSENSUS  
INTERSOCIETARIA**  
**Impiego giudizioso  
della terapia  
antibiotica  
nelle infezioni  
delle vie aeree  
in età evolutiva**



Supplemento al numero 3 – 2023

Estratto dagli Atti del XXXV Congresso Nazionale SIPPS  
Pediatria 5P: Predittiva, Preventiva, Partecipata, Proattiva  
Bologna, 23-25 novembre 2023



**2023**

# CONSENSUS INTERSOCIETARIA

## IMPIEGO GIUDIZIOSO DELLA TERAPIA ANTIBIOTICA NELLE INFEZIONI DELLE VIE AEREE IN ETÀ EVOLUTIVA



Questa Consensus è stata inserita tra i documenti di riferimento per l'area pediatrica che il Ministero della Salute utilizzerà per elaborare il Piano Nazionale di Contrasto all'Antibiotico-Resistenza (PNCAR) del triennio 2022-2025



# CONSENSUS INTERSOCIETARIA

## IMPIEGO GIUDIZIOSO DELLA TERAPIA ANTIBIOTICA NELLE INFEZIONI DELLE VIE AEREE IN ETÀ EVOLUTIVA

### INDICE

<b>COMITATO EDITORIALE</b>	<b>C3</b>
<b>ELENCO DEGLI ACRONIMI</b>	<b>C6</b>
<b>QUESITI E SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI</b>	<b>C8</b>
<b>INTRODUZIONE</b>	<b>C17</b>
<b>STRUTTURA E METODOLOGIA DEL DOCUMENTO</b>	<b>C19</b>
<b>PRINCIPI DI FARMACOLOGIA</b>	<b>C25</b>
<b>ALLERGIA AGLI ANTIBIOTICI <math>\beta</math>-LATTAMICI</b>	<b>C30</b>
<b>1 FARINGOTONSILLITI</b>	<b>C33</b>
<b>2 SINUSITI ACUTE E CRONICHE</b>	<b>C54</b>
<b>3 OTITE MEDIA ACUTA (OMA) E OTITE MEDIA ACUTA RICORRENTE (OMAR)</b>	<b>C69</b>
<b>4 POLMONITE ACQUISITA IN COMUNITÀ (COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIA - CAP)</b>	<b>C86</b>
<b>CONCLUSIONI</b>	<b>C105</b>

L'Appendice (Supplementary files) è disponibile al seguente link:  
<https://www.sipps.it/appendice-antibiotici>



Questa Consensus è stata inserita tra i documenti di riferimento per l'area pediatrica che il Ministero della Salute utilizzerà per elaborare il Piano Nazionale di Contrasto all'Antibiotico-Resistenza (PNCAR) del triennio 2022-2025



## COMITATO EDITORIALE

### *Promotori e Coordinatori Generali*

#### **Giuseppe Di Mauro**

Presidente SIPPS, Pediatra di Libera Scelta, ASL Caserta, Aversa (CE)

#### **Elena Chiappini**

SOC Malattie Infettive, Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer IRCCS, Firenze

#### **Maria Carmen Verga**

Pediatra di Libera Scelta, ASL Salerno, Vietri sul Mare (SA)  
Segretario Nazionale SIPPS

### *Coordinatori*

#### *Faringotonsilliti*

#### **Elena Chiappini**

SOC Malattie Infettive, Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer IRCCS, Firenze

#### **Gianluigi Marseglia**

Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

#### **Maria Carmen Verga**

Pediatra di Libera Scelta, ASL Salerno, Vietri sul Mare (SA)  
Segretario Nazionale SIPPS

### *Sinusiti acute e croniche*

#### **Luisa Galli**

SOC Malattie Infettive, Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer IRCCS, Firenze

#### **Alfredo Guarino**

Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli  
Presidente regionale SIP Campania

### *Otite media acuta –*

### *Otite media acuta ricorrente*

#### **Guido Castelli Gattinara**

Istituto per la Salute del Bambino e Adolescente, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – IRCCS, Roma

#### **Mattia Doria**

Pediatra di Libera Scelta, ULSS 3 Serenissima, Chioggia (VE)  
Segretario provinciale FIMP Venezia

### *Polmonite acquisita in comunità*

#### **Susanna Esposito**

Clinica Pediatrica, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Parma

#### **Fabio Midulla**

Dipartimento Materno-Infantile, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico Umberto I, Sapienza Università di Roma  
Presidente SIMRI

#### **Nicola Principi**

Professore Emerito di Pediatria, Università degli Studi di Milano

### *Comitato tecnico-scientifico*

#### **Giovanni Autore**

Clinica Pediatrica, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Parma

#### **Elisa Barbieri**

Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università degli Studi di Padova

#### **Marcello Bergamini**

Pediatra, Libero professionista, Ferrara

#### **Giulia Brigadoi**

Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università degli Studi di Padova

#### **Eugenia Bruzzese**

Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli

#### **Federica Cosentino**

Unità Operativa di Malattie Infettive, ARNAS Garibaldi - Ospedale Garibaldi Nesima, Catania

#### **Margherita Del Bene**

Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico Federico II, Napoli

#### **Giulio Dinardo**

Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli

#### **Daniele Donà**

Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università degli Studi di Padova

#### **Roberto Grandinetti**

Clinica Pediatrica, AOU di Parma, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Parma

#### **Sonia Iavarone**

Dipartimento Materno-Infantile e Scienze Urologiche, Sapienza Università di Roma

#### **Giulia Lorenzetti**

Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Roma

#### **Enrica Mancino**

Dipartimento Materno-Infantile e Scienze Urologiche, Sapienza Università di Roma

#### **Luigi Matera**

Dipartimento Materno-Infantile e Scienze Urologiche, Sapienza Università di Roma

#### **Alessia Morlando**

Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli

#### **Sofia Pellizzari**

Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Verona

#### **Simona Riccio**

Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli

#### **Immacolata Scotese**

Pediatra di Libera Scelta, ASL Salerno, Campagna (SA)

#### **Giovanni Simeone**

Pediatra di Libera Scelta, ASL Brindisi, Mesagne (BR)

#### **Luigi Terracciano**

Pediatra di Libera Scelta, ATS (ASL) Milano

#### **Giovanna Tezza**

Reparto di Pediatria, Ospedale provinciale San Maurizio, Bolzano

#### **Elisabetta Venturini**

SOC Malattie Infettive, Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer IRCCS, Firenze

#### **Maria Carmen Verga**

Pediatra di Libera Scelta, ASL Salerno, Vietri sul Mare (SA)  
Segretario Nazionale SIPPS

**Panel degli Autori****Claudia Aiello**

Vicesegretario Nazionale FIMMG - Sezione Continuità assistenziale, Bari

**Giovanni Autore**

Clinica Pediatrica, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Parma

**Elisa Barbieri**

Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università degli Studi di Padova

**Roberta Barolo**

Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Torino - Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino

**Marcello Bergamini**

Pediatra, Libero professionista, Ferrara

**Giulia Brigadoi**

Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università degli Studi di Padova Eugenia Bruzzese, Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli

**Annalisa Capuano**

Dipartimento di Medicina Sperimentale - Sezione Farmacologia, Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli

**Claudio Alberto Cricelli**

Scuola di Specializzazione in Igiene e Medicina Preventiva IRCCS Policlinico Gemelli, Roma  
Presidente SIMG

**Guido Castelli Gattinara**

Istituto per la Salute del Bambino e Adolescente, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù - IRCCS, Roma

**Elena Chiappini**

SOC Malattie Infettive, Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer IRCCS, Firenze

**Daniele Ciofi**

MCS, Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer IRCCS, Firenze

**Laura Cursi**

Unità Operativa di Malattie Infettive e Immunoinfettivologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù - IRCCS, Roma

**Federica Cosentino**

Unità Operativa di Malattie Infettive, ARNAS Garibaldi - Ospedale Garibaldi Nesima, Catania

**Andrea D'Angelo**

Medico di Medicina Generale, Ancona

**Antonio D'Avino**

Pediatra di libera scelta, ASL NA 3 Sud, Napoli - Presidente Nazionale FIMP

**Margherita Del Bene**

Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico Federico II, Napoli

**Iride Dello Iacono**

Pediatra Allergologo, Libero professionista, Benevento (BN)

**Giuseppe Di Mauro**

Pediatra di Libera Scelta, ASL Caserta, Aversa (CE) - Presidente SIPPS

**Giulio Dinardo**

Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli

**Daniele Donà**

Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università degli Studi di Padova

**Mattia Doria**

Pediatra di libera scelta, ULSS 3 Serenissima, Chioggia (VE)  
Segretario provinciale FIMP Venezia

**Susanna Esposito**

Clinica Pediatrica, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Parma

**Lara Fusani**

SOD Malattie Infettive, Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer IRCCS, Scuola di specializzazione in Pediatria Università degli Studi di Firenze

**Eleonora Fusco**

SOD Malattie infettive, Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer IRCCS, Scuola di specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Firenze

**Luisa Galli**

SOC Malattie Infettive, Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer IRCCS, Firenze

**Silvia Garazzino**

Unità di Malattie Infettive, Dipartimento di Patologia e Cura del Bambino, Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino

**Daniele Giovanni Ghiglioni**

SC Pediatria Pneumo-infettivologia, IRCCS Ca'Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

**Roberto Grandinetti**

Clinica Pediatrica, AOU di Parma, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Parma

**Alfredo Guarino**

Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli  
Presidente regionale SIP Campania

**Sonia Iavarone**

Dipartimento Materno Infantile e Scienze Urologiche, Sapienza Università di Roma

**Andrea Lo Vecchio**

UOC di Malattie Infettive Pediatriche e Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali - Università degli Studi di Napoli Federico II - Presidente SITIP

**Giulia Lorenzetti**

Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Roma

**Massimo Magi**

Medico di Medicina Generale, Ancona  
Fondazione NUSA

**Tommasa Maio**

Segretario Nazionale FIMMG - Settore Continuità assistenziale, Novara

**Enrica Mancino**

Dipartimento Materno-Infantile e Scienze Urologiche, Sapienza Università di Roma

**Luigi Matera**

Dipartimento Materno-Infantile e Scienze Urologiche, Sapienza Università di Roma

**Gianluigi Marseglia**

Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

**Fabio Midulla**

Dipartimento Materno-Infantile, AOU Policlinico Umberto I, Università di Roma  
Sapienza  
Presidente SIMRI

**Vito Leonardo Miniello**

Responsabile Unità Operativa di Nutrizione, Università di Bari - Vicepresidente SIPPS

**Michele Miraglia del Giudice**

Dipartimento della Donna, Del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica, Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli - Presidente SIAIP

**Alessia Morlando**

Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli

**Marco Antonio Motisi**

Ospedale San Giuseppe di Empoli, Empoli, FI

**Roberta Pellegrino**

Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli studi di Firenze, Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer IRCCS, Firenze

**Luca Pierantoni**

UO Pediatria d'Urgenza, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna

**Sofia Pellizzari**

Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Verona

**Lamberto Reggiani**

Pediatra di Libera Scelta, AUSL Imola, Imola (BO)

**Simona Riccio**

Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli

**Immacolata Scotese**

Pediatra di Libera Scelta, ASL Salerno, Campagna (SA)

**Silvestro Scotti**

Medico di Medicina Generale, Napoli - Segretario generale FIMMG

**Giovanni Simeone**

Pediatra di Libera Scelta, ASL Brindisi, Mesagne (BR)

**Annamaria Staiano**

Area Pediatrica, Dipartimento di Scienze mediche Traslazionali, Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli  
Presidente SIP

**Maria Giuseppa Sullo**

Dipartimento di Medicina Sperimentale - Sezione Farmacologia, Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli

**Stefania Stefani**

Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologiche, Università degli Studi di Catania

**Alberto Terminiello**

Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Firenze, Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer IRCCS, Firenze

**Luigi Terracciano**

Pediatra di Libera Scelta, ATS (ASL) Milano

**Giovanna Tezza**

Reparto di Pediatria, Ospedale provinciale San Maurizio, Bolzano

**Attilio Varricchio**

Dipartimento di Medicina e di Scienze della Salute V. Tiberio, Università degli Studi del Molise

**Elisabetta Venturini**

SOC Malattie Infettive, Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer IRCCS, Firenze

**Maria Carmen Verga**

Pediatra di Libera Scelta, ASL Salerno, Vietri sul Mare (SA)  
Segretario Nazionale SIPPS

*Revisori esterni*

**Giovanni Corsello**

Professore Ordinario di Pediatria, Università degli Studi di Palermo

**Renato Cutrera**

UOC Pneumologia e Fibrosi Cistica  
Ospedale Pediatrico Bambino Gesù - IRCCS Roma

**Paola Marchisio**

SC Pediatria Pneumo-infettivologia, IRCCS Ca'Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Università degli Studi di Milano

**Massimo Resti**

Dipartimento Specialistico Interdisciplinare Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer IRCCS, Firenze

**Società Scientifiche, Federazioni e Associazioni rappresentate**

È una iniziativa di



**Nota per gli utilizzatori**

Il presente documento costituisce una versione integrale della Consensus e può essere scaricato nella sua interezza dai siti web delle Società Scientifiche coinvolte

**Nessun componente del panel ha dichiarato alcun conflitto di interesse relativamente all'argomento trattato né ha ricevuto alcun compenso**

L'Appendice citata all'interno del testo è scaricabile dal sito <https://www.sipps.it/appendice-antibiotici>

**ELENCO DEGLI ACRONIMI**

<b>AAP</b>	<i>American Academy of Pediatrics</i>	<b>EPOS</b>	<i>European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps</i>	<b>OMA</b>	Otite Media Acuta
<b>AIFA</b>	Agenzia Italiana del Farmaco	<b>ESCMID</b>	<i>European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.</i>	<b>OMAR</b>	Otite Media Acuta Ricorrente
<b>AMSTAR2</b>	<i>A Measurement Tool to Assess systematic Reviews</i>	<b>Fever PAIN</b>	<i>Fever during previous 24 hours; Purulence; Attend rapidly (&lt;=3 days); very Inflamed tonsils; No cough/coryza</i>	<b>OME</b>	Otite Media Essudativa
<b>AOM</b>	<i>Acute Otitis Media</i>	<b>FT</b>	Faringotonsillite	<b>OR</b>	Odds Ratio
<b>AOM SOS</b>	<i>Acute Otitis Media Severity of Symptom Scale</i>	<b>ft&gt; MIC</b>	<i>Percent of Time Free drug remains above the Minimum Inhibitory Concentration</i>	<b>PBP</b>	<i>Penicillin Binding Protein</i>
<b>AOR</b>	<i>Adjusted Odds Ratio</i>	<b>G</b>	Giuria	<b>PCR</b>	Proteina C reattiva
<b>ASL</b>	Azienda Sanitaria Locale	<b>GNAPS</b>	Glomerulonefrite Acuta Post Streptococcica	<b>PCT</b>	Procalcitonina
<b>BID</b>	Bis in die	<b>GRADE</b>	<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>	<b>PD</b>	Parametro Farmacodinamico
<b>BL</b>	β-Lattamici	<b>GRADE proGDT</b>	<i>GRADEpro Guideline Development Tool</i>	<b>PdC</b>	Polmonite di Comunità
<b>CA-MRSA</b>	<i>Staphylococcus aureus</i> meticillino-resistente di acquisizione comunitaria	<b>IDSA</b>	<i>Infectious Diseases Society of America</i>	<b>PICO</b>	Paziente/Popolazione [P]; Intervento/ Indicatore [I]; Comparatore/Controllo [C]; Outcome [O]
<b>CAP</b>	<i>Community Acquired Pneumonia</i>	<b>IVAS</b>	Infezioni Virali delle vie Aeree Superiori	<b>PK/PD</b>	<i>Pharmacokinetics/ Pharmacodynamics</i>
<b>CC</b>	<i>Consensus Conference</i>	<b>LG</b>	Linee Guida	<b>PLS</b>	Pediatri Libera Scelta
<b>CDC</b>	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>	<b>MIC</b>	<i>Minimum Inhibitory Concentration</i>	<b>PRISMA</b>	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
<b>CFTR</b>	<i>Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator</i>	<b>MMG</b>	Medico di Medicina Generale	<b>PS</b>	Pronto Soccorso
<b>CI</b>	<i>Confidence Interval</i>	<b>MPE</b>	Esantema Maculo Papulare	<b>RADT</b>	<i>Rapid Antigen Detection Test</i>
<b>Cdi</b>	Conflitto di Interesse	<b>MR</b>	Malattia Reumatica	<b>RARS</b>	Sinusite Acuta Batterica Ricorrente
<b>CP</b>	<i>Clinical Pathways</i>	<b>MT</b>	Membrana Timpanica	<b>RAT</b>	<i>Rapid Antigen Test</i>
<b>DDD</b>	<i>Defined Daily Dose</i>	<b>NAT</b>	<i>Nucleic Acid Test</i>	<b>RCP</b>	Riassunto Caratteristiche del Prodotto
<b>DEA</b>	Dipartimento di Emergenza e Accettazione	<b>NICE</b>	<i>National Institute for health and Care Excellence</i>	<b>RCT</b>	<i>Randomized Controlled Trial</i>
<b>DGB</b>	Determinazione dei Globuli Bianchi	<b>NNT</b>	<i>Number Needed to Treat</i>	<b>RMN</b>	Risonanza Magnetica Nucleare
<b>ECDC</b>	<i>European Centre for Disease Prevention and Control</i>			<b>RS</b>	Revisione Sistemática
<b>EG</b>	Età Gestazionale			<b>SAFER</b>	<i>Short-Course Antimicrobial Therapy for Pediatric Respiratory Infections</i>
<b>EMA</b>	<i>European Medicines Agency</i>				

<b>SBEGA</b>	Streptococco β-Emolitico di Gruppo A
<b>SIP</b>	Società Italiana di Pediatria
<b>SIPPS</b>	Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale
<b>SNLG</b>	Sistema Nazionale Linee Guida
<b>SNOT</b>	<i>SinoNasal Outcome Test</i>
<b>SSTI</b>	<i>Skin and Soft Tissue Infections</i>
<b>TC</b>	Tomografia Computerizzata
<b>TID</b>	<i>Ter in die</i>
<b>TMP-SMZ</b>	Trimetoprim e sulfametossazolo
<b>TPO</b>	Test di Provocazione Orale
<b>USA AHA</b>	<i>American Hearth Association</i>
<b>UTI</b>	<i>Urinary Tract Infection</i>
<b>VAS</b>	Scala Visuo-Analogica del dolore

## QUESITI E SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI

### 1. FARINGOTONSILLITI

#### 1.1. Quesito

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

#### Raccomandazioni

1. Nei pazienti in età pediatrica, affetti da faringotonsillite da SBEGA, è raccomandata la terapia antibiologica per una più rapida riduzione dei sintomi e per la riduzione del rischio di complicanze suppurative e non suppurative (Qualità dell'evidenza alta. Raccomandazione forte in favore dell'intervento).

#### 1.2. Quesito

*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)?*

#### Raccomandazioni

2. Nei pazienti in età pediatrica, affetti da faringotonsillite da SBEGA, è raccomandata l'amoxicillina come antibiotico di prima scelta (Qualità dell'evidenza alta. Raccomandazione forte in favore dell'intervento).

#### 1.3. Quesito

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

#### Raccomandazioni

3. In mancanza di valide prove di efficacia e sicurezza sulla diversa durata della terapia, in relazione al rischio di complicanze

suppurative e non suppurative (esito critico), nei pazienti in età pediatrica, affetti da faringotonsillite da SBEGA, anche se residenti in paesi a bassa incidenza di malattia reumatica, si raccomanda la terapia con amoxicillina per 10 giorni (Qualità dell'evidenza molto bassa. Opinione di esperti. Raccomandazione debole a favore dell'intervento).

#### 1.4. Quesito

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

#### Raccomandazioni

4. Nei pazienti con faringotonsillite da SBEGA con sospetta allergia all'amoxicillina che non hanno effettuato un work up allergologico, la scelta dell'antibiotico in alternativa (cefalosporine di 3° generazione o macrolide) deve essere effettuata sulla base di un'attenta stratificazione del rischio (Qualità delle evidenze molto bassa. Opinione di esperti. Raccomandazione forte a favore dell'intervento).

5. Nei pazienti con faringotonsillite da SBEGA con sospetta allergia all'amoxicillina e con basso rischio di reazione allergica, si dovrebbe raccomandare, come terapia alternativa, una cefalosporina di 3° generazione per 5 giorni, limitando l'uso dei macrolidi ai pazienti ad alto rischio di reazione allergica (Qualità delle evidenze molto bassa. Opinione di esperti. Raccomandazione debole a favore dell'intervento).

#### 1.5. Quesito

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

#### Raccomandazioni

6. In caso di tonsilliti da SBEGA recidivate, in mancanza di valide prove di efficacia, la terapia antibiotica dovrebbe essere raccomandata solo nei pazienti che hanno indicazione alla tonsillectomia, come tentativo per evitare l'intervento. In questi casi la terapia deve essere effettuata con amoxicillina-acido clavulanico, o con clindamicina, o con l'associazione amoxicillina+rifampicina. (Qualità delle evidenze bassa. Raccomandazione debole a favore dell'intervento)

#### 1.6. Quesito

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

#### Raccomandazioni

7. Nei pazienti affetti da FT da SBEGA la dose giornaliera di amoxicillina (50 mg/kg/die) suddivisa in 2 somministrazioni può essere raccomandata per aumentare l'aderenza al trattamento. (Qualità delle evidenze bassa. Opinione di esperti. Raccomandazione debole a favore dell'intervento.)

#### 1.7. Quesito

*Gli antibiotici somministrati per via parenterale, specificamente intramuscolare (in particolare, ben-*

*zatinpenicillina) sono più efficaci dell'amoxicillina per os nella terapia della FT da SBEGA?*

Raccomandazioni

8. Nei pazienti con faringotonsillite da SBEGA la terapia antibiotica con benzatin-penicillina potrebbe essere raccomandata solo a pazienti con assorbimento gastrointestinale ridotto o impossibilità ad assumere terapie per os. (Qualità delle evidenze alta. Raccomandazione debole a favore dell'intervento)
9. Nei pazienti con faringotonsillite da SBEGA la terapia antibiotica con benzatin-penicillina può essere raccomandata in caso di scarsa aderenza alla terapia con amoxicillina per os, in particolar modo ai pazienti ad alto rischio di complicanze suppurative (come in caso di immunodeficienza primaria o secondaria). (Qualità delle evidenze molto bassa. Opinione di esperti. Raccomandazione debole a favore dell'intervento)

1.8. Quesito

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

Raccomandazioni

10. Nei pazienti senza comorbidità con faringotonsillite con tampone colturale positivo e/o test molecolari per batteri diversi dallo SBEGA non è raccomandata la terapia antibiotica (Qualità delle evidenze moderata. Raccomandazione forte contro l'intervento). Nei casi in cui si ritiene appropriata la

terapia antibiotica per faringotonsilliti con tampone colturale positivo e/o test molecolari per batteri diversi dallo SBEGA, è raccomandata una consulenza infettivologica. (Qualità delle evidenze molto bassa. Opinione di esperti. Raccomandazione forte a favore l'intervento)

**2. SINUSITI ACUTE E CRONICHE**

2.1. Quesito

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

Raccomandazioni

11. Nel bambino con diagnosi di sinusite batterica acuta non complicata, effettuata secondo criteri clinici rigorosi [rappresentati da: 1) esordio improvviso di  $\geq 2$  sintomi tra ostruzione/congestione nasale, secrezione nasale (indipendentemente dalle sue caratteristiche), tosse diurna o notturna della durata di almeno 10 giorni senza miglioramento (esclusi i soggetti allergici); oppure 2) malessere persistente, peggioramento o nuova comparsa di secrezione nasale, tosse diurna o febbre dopo iniziale miglioramento; oppure 3) esordio severo con febbre (temperatura  $\geq 39^{\circ}\text{C}$ ) e secrezione nasale purulenta per almeno 3 giorni consecutivi], è indicata una terapia antibiotica empirica ragionata al fine di determinare un rapido miglioramento della sintomatologia (Qualità dell'evidenza moderata) e una riduzione del rischio di sviluppare possibili complicanze. (Qualità dell'evidenza bassa. Raccomandazione debole a favore dell'intervento)

12. Nei bambini con sinusite subacuta, si suggerisce di effettuare un ciclo di terapia antibiotica, qualora non già effettuata in precedenza. (Qualità dell'evidenza molto bassa. Opinione di esperti. Raccomandazione debole a favore l'intervento)
13. In accordo con i principi di "good clinical practice", nei bambini con sinusite subacuta, in caso di mancata risposta alla terapia antibiotica, si suggerisce di effettuare un consulto specialistico (pediatra con competenze di malattie infettive, otorinolaringoiatra). (Qualità dell'evidenza molto bassa. Opinione di esperti. Raccomandazione debole a favore l'intervento)

2.2. Quesito

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

Raccomandazioni

14. Nel bambino con sinusite acuta non complicata la terapia antibiotica topica non deve essere prescritta. (Qualità dell'evidenza molto bassa. Opinione di esperti. Raccomandazione forte contro l'intervento)

2.3. Quesito

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

Raccomandazioni

15. Nel bambino con sinusite acuta non complicata si suggerisce una terapia antibiotica empirica ragionata con amoxicillina

nei pazienti che rientrano nella categoria 1 della definizione (esordio improvviso di  $\geq 2$  sintomi tra ostruzione/congestione nasale, secrezione nasale indipendentemente dalle sue caratteristiche, tosse diurna o notturna della durata di almeno 10 giorni senza miglioramento per un periodo complessivo di durata  $<12$  settimane/90 giorni, esclusi i soggetti allergici) e con amoxicillina-acido clavulanico in quelli che rientrano nelle categorie 2 (malessere persistente, peggioramento o nuova comparsa di secrezione nasale, tosse diurna o febbre dopo iniziale miglioramento) e 3 della definizione (esordio severo con febbre (temperatura  $\geq 39^\circ\text{C}$ ) e secrezione nasale purulenta per almeno 3 giorni consecutivi). (Opinione di esperti. Raccomandazione debole a favore dell'intervento)

16. I macrolidi e il trimetoprim-sulfametossazolo non devono essere utilizzati a causa degli alti tassi di resistenza dei patogeni responsabili della sinusite acuta. (Qualità dell'evidenza bassa. Raccomandazione forte contro l'intervento)

17. Nel bambino con sinusite subacuta si suggerisce l'uso di amoxicillina-acido clavulanico quale terapia antibiotica orale empirica. (Qualità dell'evidenza molto bassa. Opinione di esperti. Raccomandazione debole a favore dell'intervento)

18. In casi selezionati di sinusite sub-acuta, si suggerisce di effettuare un consulto specialistico (pediatra con competenze di malattie infettive, otorinolaringoiatra) ed orien-

tare la terapia antibiotica sulla base degli esami praticati e di eventuali isolati microbiologici (Qualità dell'evidenza molto bassa. Opinione di esperti. Raccomandazione debole a favore dell'intervento)

#### **2.4. Quesito**

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

#### **Raccomandazioni**

19. Nella terapia della sinusite acuta non complicata, in considerazione del tasso di resistenza dei ceppi di *S. pneumoniae* che in Italia risulta stabilmente  $\geq 10\%$ , l'amoxicillina o l'amoxicillina-acido clavulanico devono essere prescritti a dosaggio elevato (90 mg/kg/die, calcolato sull'amoxicillina, preferibilmente in 3 dosi giornaliere). (Qualità delle evidenze molto bassa. Opinione di esperti. Raccomandazione debole a favore dell'intervento)

#### **2.5. Quesito**

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

#### **Raccomandazioni**

20. Nel bambino con sinusite acuta non complicata la terapia antibiotica orale deve essere proseguita per almeno 10 giorni totali. (Qualità dell'evidenza bassa. Opinione di esperti. Raccomandazione forte a favore dell'intervento)

#### **2.6. Quesito**

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

#### **Raccomandazioni**

21. Nel bambino con sinusite acuta che assume la terapia antibiotica empirica di prima linea, in caso di peggioramento clinico (o mancato miglioramento dopo 48-72 ore), deve essere considerato il passaggio ad una terapia antibiotica di seconda linea. (Qualità dell'evidenza bassa. Raccomandazione forte a favore dell'intervento)

22. Nei bambini in cui si assiste ad una mancata risposta alla terapia di prima linea con amoxicillina, si suggerisce una terapia antibiotica di seconda linea con amoxicillina-acido clavulanico. Nei bambini che mostrano una risposta scarsa o assente alla terapia di prima linea con amoxicillina-acido clavulanico si suggerisce una terapia di seconda linea con la combinazione di una cefalosporina di II-III generazione (es. cefixime, cefpodoxime, cefuroxime) e clindamicina. (Qualità dell'evidenza bassa. Raccomandazione debole a favore dell'intervento).

#### **2.7. Quesito**

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

#### **Raccomandazioni**

23. Nel bambino con sinusite cronica non si suggerisce un trattamento antibiotico sistemico. (Qualità dell'evidenza molto bassa. Raccomandazione debole contro l'intervento)

24. Prima di intraprendere interventi diagnostici invasivi, inclusi quelli radiologici, si suggerisce la prescrizione di un ciclo di terapia antibiotica, qualora non effettuata precedentemente. (Qualità dell'evidenza molto bassa. Opinione di esperti. Raccomandazione debole a favore l'intervento)

25. Nei casi di sinusite cronica, prima di intraprendere interventi diagnostici invasivi, inclusi quelli radiologici, in accordo con i principi di "good clinical practice", si suggerisce un consulto specialistico (specialista in malattie infettive pediatriche, otorinolaringoiatra). (Qualità dell'evidenza molto bassa. Opinione di esperti. Raccomandazione debole a favore l'intervento)

### **2.8. Quesito**

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

#### **Raccomandazioni**

26. Nel bambino con sinusite cronica non è possibile formulare alcuna raccomandazione specifica circa la molecola antibiotica, data la scarsità di evidenze scientifiche a supporto di un trattamento. (Qualità dell'evidenza molto bassa. Opinione di esperti. Raccomandazione debole a favore l'intervento)

27. Nei bambini in cui si è deciso di impostare un trattamento antibiotico per i motivi descritti nella raccomandazione 24, si suggerisce la prescrizione di terapia antibiotica sistemica con amoxicillina-acido clavulanico, qualora non effettuata prece-

dentemente. (Qualità dell'evidenza molto bassa. Opinione di esperti. Raccomandazione debole a favore l'intervento)

### **2.9. Quesito**

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

#### **Raccomandazioni**

28. In assenza di evidenze scientifiche non è possibile formulare alcuna raccomandazione specifica. Nel bambino con sinusite cronica si dovrebbe valutare la durata di una eventuale terapia antibiotica sistemica in accordo con lo specialista (specialista in malattie infettive pediatriche, otorinolaringoiatra), in base alle pregresse terapie antibiotiche effettuate, al *pattern* di resistenze, a fattori di rischio legati all'ospite. (Qualità dell'evidenza molto bassa. Opinione di esperti. Raccomandazione debole a favore l'intervento)

### **2.10. Quesito**

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

#### **Raccomandazioni**

29. Nei pazienti con diagnosi di sinusite con sospetta allergia all'amoxicillina e con basso rischio di reazione allergica grave, si dovrebbe raccomandare, come terapia alternativa, una cefalosporina di 3° generazione (es. cefixime, cefpodoxime, ceftibuten) per almeno 10 giorni, evitando l'uso dei macrolidi data la scarsa attività sui patogeni più verosimilmente coinvolti. La prescrizione di un

chinolonico, che avrebbe uno spettro di azione più vicino ai patogeni causa di sinusite acuta e cronica, andrebbe limitata ai pazienti con categoria 3 della definizione di sinusite acuta e concomitante rischio di reazione allergica alto (Qualità delle evidenze molto bassa, Opinione di esperti. Raccomandazione debole a favore dell'intervento). Tale prescrizione dovrebbe essere condivisa con uno specialista (pediatra infettivologo o otorino). (Qualità delle evidenze molto bassa. Opinione di esperti. Raccomandazione debole a favore dell'intervento)

### **2.11. Quesito**

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

#### **Raccomandazioni**

30. In caso di recidiva di sinusite acuta non complicata, in assenza di fattori di rischio, si suggerisce una terapia antibiotica con amoxicillina-acido clavulanico, se effettuata al precedente episodio terapia con amoxicillina. Qualora la terapia precedente sia stata effettuata con amoxicillina-acido clavulanico con scarsa *compliance*, si suggerisce di ripetere un ciclo terapeutico con la stessa molecola verificando l'aderenza al trattamento. Nei pazienti in cui è stata già effettuata terapia con amoxicillina-acido clavulanico con buona *compliance*, si suggerisce di passare alla terapia antibiotica di seconda linea. Il panel suggerisce inoltre, in accordo con i principi di "good clinical practice", di avvalersi di

un consulto specialistico (specialista malattie infettive pediatriche, otorinolaringoiatria). (Qualità delle evidenze molto bassa. Opinione di esperti. Raccomandazione debole a favore dell'intervento)

### 2.12. Quesito

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

#### Raccomandazioni

31. La letteratura disponibile non è sufficiente per formulare una raccomandazione specifica sulla profilassi antibiotica nel bambino con forme ricorrenti di sinusite.

Il panel suggerisce, in accordo con i principi di *"good clinical practice"*, di avvalersi di un consulto specialistico (specialista malattie infettive pediatriche, otorinolaringoiatria). (Qualità dell'evidenza bassa. Opinione di esperti. Raccomandazione debole a favore dell'intervento)

## **3. OTITE MEDIA ACUTA (OMA) – OTITE MEDIA ACUTA RICORRENTE (OMAR)**

### 3.1. Quesito

***L'età del bambino condiziona il tipo di strategia terapeutica da adottare in caso di OMA?***

#### Raccomandazioni

32. Nei bambini di età maggiore di 6 mesi con OMA si raccomanda di prendere in considerazione e concordare con i genitori la possibilità di una strategia terapeutica di "vigile attesa", ovvero la non immediata prescrizione di un antibiotico (o la

prescrizione di un antibiotico differita nel tempo), per verificare l'effettiva necessità di una terapia antimicrobica (Qualità dell'evidenza moderata. Raccomandazione forte in favore dell'intervento)

33. Nei lattanti di età inferiore a 6 mesi con OMA è invece sempre raccomandata la terapia antibiotica immediata in mancanza di dati di sicurezza e di efficacia sulla strategia terapeutica della "vigile attesa" in questa fascia d'età (Opinione di esperti. Raccomandazione forte in favore dell'intervento)

34. Nei bambini di età compresa tra 6 e 24 mesi con OMA bilaterale, indipendentemente dalla gravità e in eccezione al punto 32, dovrebbe essere raccomandata la prescrizione immediata di antibiotici (Qualità dell'evidenza bassa. Raccomandazione debole a favore dell'intervento)

35. Sulla base delle prove di efficacia e sicurezza, nei bambini di età compresa tra 6 e 24 mesi, con OMA monolaterale lieve, dovrebbe essere raccomandata la strategia di "vigile attesa". (Qualità dell'evidenza moderata. Raccomandazione debole a favore dell'intervento)

36. Nei bambini di età superiore a 24 mesi e negli adolescenti con OMA monolaterale o bilaterale è raccomandata la strategia terapeutica di "vigile attesa" in tutti i casi che non presentano comorbidità o fattori di rischio e tenendo conto delle specifiche condizioni di gravità che invece impongono una terapia immediata. (Qualità dell'evidenza moderata. Raccoman-

dazione forte in favore dell'intervento)

37. Nei bambini di età maggiore di 6 mesi, con OMA, per i quali è indicato applicare la strategia terapeutica della "vigile attesa", questa si raccomanda solo se c'è la possibilità di un follow-up (clinico o almeno telefonico) nelle 72 ore successive e sono assenti comorbidità. (Opinione di esperti. Raccomandazione forte in favore dell'intervento)

### 3.2. Quesito

***La gravità dell'episodio di OMA condiziona il tempo di inizio della terapia antibiotica?***

#### Raccomandazioni

38. Nei bambini ed adolescenti con OMA, la terapia antibiotica immediata è raccomandata nelle seguenti condizioni di aumentata gravità:

- OMA con otorrea (Qualità moderata dell'evidenza. Raccomandazione debole a favore dell'intervento)
- OMA grave bilaterale (Qualità moderata dell'evidenza. Raccomandazione forte a favore dell'intervento)
- OMA con sintomi sistemici associata a compromissione dello stato generale. (Qualità moderata dell'evidenza. Raccomandazione forte a favore dell'intervento)

39. Nei bambini di età superiore a 24 mesi e negli adolescenti con OMA, in considerazione del basso rischio di complicanze, si dovrebbe raccomandare la strategia della "vigile attesa" nelle seguenti condizioni:

- OMA grave monolaterale senza sintomi sistemici, compromis-

sione dello stato generale od otorrea (Opinione di esperti. Raccomandazione debole a favore dell'intervento)

- OMA monolaterale e bilaterale, senza segni di gravità (Qualità dell'evidenza moderata. Raccomandazione forte in favore dell'intervento)

### **3.3. Quesito**

***Quando si rende necessaria una terapia antibiotica, l'amoxicillina può essere ancora considerata la molecola di prima scelta nel bambino con otite media acuta?***

#### **Raccomandazioni**

40. Nei bambini e adolescenti con OMA che necessitano di terapia antibiotica è raccomandata l'amoxicillina come antibiotico di prima scelta. (Qualità dell'evidenza moderata per penicillina vs. cefalosporine, bassa per penicillina vs. macrolide. Raccomandazione forte a favore dell'intervento)

### **3.4. Quesito**

***L'utilizzo dell'amoxicillina alla dose di 80-90 mg/Kg/die è più efficace del suo utilizzo alla dose di 50mg/Kg/die?***

#### **Raccomandazioni**

41. Sulla base dei dati epidemiologici di antibiotico-resistenza, 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 – quando necessario – di prescrivere l'amoxicillina, alla dose di 80 - 90 mg/kg/die (Qualità dell'evidenza bassa. Opinione di esperti. Raccomandazione forte a favore dell'intervento)

### **3.5. Quesito**

***La somministrazione della terapia con amoxicillina o amoxicillina-acido clavulanico deve essere frazionata in 2 o in 3 dosi giornaliere?***

#### **Raccomandazioni**

42. Sulla base dei dati epidemiologici di antibiotico-resistenza, nei bambini e negli adolescenti con OMA si dovrebbe raccomandare la somministrazione della dose giornaliera di amoxicillina frazionata in 3 somministrazioni o di amoxicillina-acido clavulanico (dose giornaliera frazionata in 3 somministrazioni). (Qualità dell'evidenza bassa. Opinione di esperti. Raccomandazione debole a favore dell'intervento).

### **3.6. Quesito**

***Nel bambino con OMA è più efficace una durata della terapia antibiotica di 5, 7 o 10 giorni?***

#### **Raccomandazioni**

43. Nei bambini e adolescenti con OMA in cui si ritiene necessario effettuare una terapia antibiotica si raccomanda di somministrare l'amoxicillina o l'amoxicillina-acido clavulanico per 7 giorni, per 10 giorni se presenta condizioni di rischio e/o gravi. (Qualità dell'evidenza alta. Raccomandazione forte a favore dell'intervento)
44. Nei bambini ed adolescenti con OMA senza rischio di evoluzione sfavorevole (bambini di età superiore a 2 anni, senza otorrea, senza ricorrenze, senza bilateralità, senza sintomatologia grave, dopo un periodo di vigile attesa) si può raccomandare di somministrare l'amoxicillina

o l'amoxicillina-acido clavulanico per un periodo ridotto ma non inferiore a 5 giorni. (Qualità dell'evidenza molto bassa. Raccomandazione debole a favore dell'intervento)

### **3.7. Quesito**

***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?***

#### **Raccomandazioni**

45. Nei bambini e adolescenti con OMA che non guariscono o vanno incontro a recidiva a breve termine (entro 30 giorni), o con sintomi che peggiorano dopo almeno 2-3 giorni di terapia con amoxicillina alla dose di 80/90mg/Kg/die, è raccomandato l'utilizzo dell'associazione amoxicillina-acido clavulanico alla dose di 40 mg/kg/die di amoxicillina, in 3 somministrazioni al giorno, integrata con una dose di 40-50 mg/Kg/die di formulazione di amoxicillina semplice per garantire le dosi ottimali di amoxicillina (80-90 mg/kg/die in 3 somministrazioni) e di acido clavulanico (< 10 mg/Kg/die). (Qualità dell'evidenza moderata. Raccomandazione forte a favore dell'intervento)

### **3.8. Quesito**

***Qual è la terapia antibiotica di prima scelta di un episodio di OMA nei bambini affetti da OMAR?***

#### **Raccomandazioni**

46. Nei bambini ed adolescenti affetti da Otite Media Acuta Ricorrente (OMAR) si raccomanda l'amoxicillina-acido

clavulanico per 7 -10 giorni come terapia di prima scelta degli episodi di OMA. (Qualità dell'evidenza moderata. Raccomandazione debole a favore dell'intervento).

### **3.9. Quesito**

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

#### **Raccomandazioni**

47. Nei bambini ed adolescenti affetti da Otite Media Acuta Ricorrente (OMAR) la profilassi antibiotica non dovrebbe essere raccomandata (Qualità dell'evidenza moderata. Raccomandazione debole contro l'intervento).
48. In casi selezionati e con alto numero di episodi infettivi, nel caso altri interventi più invasivi venissero raccomandati (tubi trans-timpanici o adenotonsillectomia), una profilassi antibiotica dovrebbe essere considerata come alternativa (Bassa qualità delle evidenze. Opinione di esperti. Raccomandazione debole a favore dell'intervento)

### **3.10. Quesito**

***Nei bambini allergici alle penicilline quali antibiotici possono essere somministrati nella terapia della OMA/OMAR?***

#### **Raccomandazioni**

49. Nei bambini ed adolescenti allergici alle penicilline è raccomandata un'attenta valutazione del rischio allergologico.
- a. In caso di rischio basso o incertezza di una reale allergia sono

raccomandate le cefalosporine di 2°/3° generazione quali cefuroxima axetil e cefpodoxima proxetil.

- b. In caso di rischio alto, in zone senza documentata circolazione di microrganismi resistenti, è raccomandata azitromicina alla dose più alta, cioè 20 mg/kg/die per 3 giorni. (Qualità delle evidenze alta per l'efficacia delle cefalosporine vs penicillina. Qualità delle evidenze molto bassa per la scelta del macrolide [opinione di esperti su pratica corrente] Raccomandazione forte a favore dell'intervento).
50. Si raccomanda una consulenza infettivologica per i bambini ed adolescenti allergici alle penicilline che necessitano di un antibiotico di seconda scelta per valutare condizioni epidemiologiche di antibiotico-resistenza ai macrolidi. (Qualità delle evidenze bassa. Opinione di esperti. Raccomandazione debole a favore dell'intervento)

### **3.11. Quesito**

***Gli antibiotici somministrati per via parenterale, specificamente per via intramuscolare, sono più efficaci dell'amoxicillina/amoxicillina-acido clavulanico per os nella terapia della OMA?***

#### **Raccomandazioni**

51. Nella terapia delle OMA non complicate di bambini ed adolescenti non ci sono sostanziali differenze di efficacia tra le diverse vie di somministrazione, per cui gli antibiotici per via parenterale non sono raccomandati. (Qualità dell'evidenza moderata per penicillina vs.

cefalosporine. Raccomandazione forte contro l'intervento)

### **3.12. Quesito**

***La terapia antibiotica topica può essere utile nella terapia dell'otite acuta perforata?***

#### **Raccomandazioni**

52. In mancanza di prove di efficacia e sicurezza, la terapia antibiotica topica, in aggiunta alla terapia antibiotica orale, non è raccomandata nei bambini ed adolescenti con OMA e otorrea da perforazione spontanea. (Qualità dell'evidenza molto bassa. Opinione di esperti. Raccomandazione forte contro l'intervento)

### **3.13. Quesito**

***Nell'otite acuta perforata è indicato un antibiotico diverso da amoxicillina?***

#### **Raccomandazioni**

53. Sulla base di dati epidemiologici, considerata la frequente eziologia da batteri produttori di  $\beta$ -lattamasi, per i casi di OMA grave con otorrea da perforazione spontanea si dovrebbe raccomandare l'associazione amoxicillina-acido clavulanico alla dose di 40 mg /kg/die di amoxicillina, integrata con una dose di 40-50 mg/Kg/die di formulazione di amoxicillina semplice per garantire le dosi ottimali di amoxicillina (80-90 mg/kg/die in 3 somministrazioni) e di acido clavulanico (< 10 mg/Kg/die) (Qualità dell'evidenza bassa. Opinione di esperti. Raccomandazione debole a favore dell'intervento).

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

##### **4.1. Quesito**

*A fronte di un bambino con sintomi respiratori lievi o moderati (febbre, tosse, secrezione catarrale, eventuale lieve polipnea e dispnea ma non saturazione in ossigeno < 95%) che non giustificano ricovero ospedaliero, quando il pediatra di territorio deve pensare alla diagnosi di polmonite?*

##### **Raccomandazioni**

54. La presenza di febbre associata ad almeno un sintomo (tosse, espettorazione, dolore toracico, inappetenza) ed almeno un segno compatibile con infezione delle basse vie respiratorie (tachipnea, dispnea, sibili, crepitii), in assenza di altre diagnosi compatibili, dovrebbe suggerire la diagnosi di polmonite che, se lieve-moderata, non necessita di conferma radiologica e può essere gestita sul territorio senza necessità di ricovero ospedaliero. (Opinione di esperti).

##### **4.2. Quesito**

*In un bambino con polmonite di lieve o moderata gravità seguito a domicilio quando si deve pensare alla presenza di una eziologia batterica e prescrivere un antibiotico?*

##### **Raccomandazioni**

55. Nel sospetto clinico di polmonite acquisita in comunità, la presenza di crepitii diffusi ad entrambi i lobi polmonari in un bambino in buone condizioni generali, in particolare di età inferiore ai 5 anni, dovrebbe far

sospettare una probabile origine virale. La presenza di crepitii e ipofonesi localizzata ad uno specifico lobo polmonare, in un bambino in condizioni generali discrete, dovrebbe indicare un'origine batterica. (Opinione di esperti).

##### **4.3. Quesito**

*In caso non sia possibile stabilire con sufficiente certezza l'eziologia di una polmonite di lieve e media gravità, quale può essere il comportamento più appropriato?*

##### **Raccomandazioni**

56. In un bambino con una clinica compatibile con una polmonite acquisita in comunità di probabile origine batterica, si raccomanda di avviare la terapia antibiotica rispettando le indicazioni per il trattamento della CAP. (Opinione di esperti)

##### **4.4. Quesito**

*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?*

##### **Raccomandazioni**

57. Nei bambini al di sotto dei cinque anni di età con ciclo vaccinale completo con polmonite batterica acquisita in comunità lieve-moderata si raccomanda di prescrivere l'amoxicillina. (Qualità dell'evidenza bassa/molto bassa. Raccomandazione forte a favore dell'intervento)

##### **4.5. Quesito**

*In un bambino di età al di sopra dei cinque anni, con ciclo vaccina-*

*le completo (almeno due dosi di vaccinazione esavalente e pneumococcica), qual è il farmaco di prima linea nel trattamento delle CAP in forma lieve-moderata?*

##### **Raccomandazioni**

58. Nei bambini al di sopra dei cinque anni di età con ciclo vaccinale completo con polmonite batterica acquisita in comunità lieve-moderata si raccomanda la terapia con amoxicillina. (Qualità dell'evidenza bassa o molto bassa. Raccomandazione forte a favore dell'intervento)  
Nei bambini che non abbiano mostrato un miglioramento clinico dopo 48 ore di terapia antibiotica con amoxicillina, ma che persistano in buone condizioni generali e non necessitino di ospedalizzazione, si raccomanda di associare la terapia con macrolide. (Qualità dell'evidenza bassa o molto bassa. Raccomandazione forte a favore dell'intervento)

##### **4.6. Quesito**

*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?*

##### **Raccomandazioni**

59. Nei bambini non vaccinati o con ciclo vaccinale non completo per pneumococco ma vaccinati per *H. influenzae* (>2 dosi di vaccinazione esavalente ma con <2 dosi di vaccinazione pneumococcica) con polmonite batterica acquisita in comunità lieve-moderata si

raccomanda come terapia di prima linea la sola amoxicillina. (Qualità dell'evidenza bassa. Raccomandazione forte a favore dell'intervento). Nei bambini invece non vaccinati o con ciclo vaccinale non completo per *H. influenzae* e pneumococco (<2 dosi di vaccinazione esavalente e pneumococcica) si raccomanda come terapia di prima linea la terapia con amoxicillina-acido clavulanico o cefalosporine di II o III generazione. (Qualità dell'evidenza bassa. Raccomandazione debole a favore dell'intervento)

#### **4.7. Quesito**

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

#### **Raccomandazioni**

60. Nei pazienti con polmonite di comunità con sospetta allergia all'amoxicillina, che non hanno effettuato un work up allergologico, la scelta dell'antibiotico in alternativa (cefalosporine di 3° generazione o macrolide) deve essere effettuata sulla base di un'attenta stratificazione del rischio. (Qualità delle evidenze molto bassa. Opinione di esperti. Raccomandazione forte a favore dell'intervento). Nei pazienti con polmonite di comunità con sospetta allergia all'amoxicillina e con basso rischio di reazione allergica, si dovrebbe raccomandare, come terapia alternativa, una cefalosporina di 3° generazione (cefuroxime, cefpodoxima proxetil) per 5 giorni, limitando l'uso dei

macrolidi (claritromicina) e di clindamicina ai pazienti ad alto rischio di reazione allergica e di levofloxacina ai bambini più grandi (Qualità delle evidenze molto bassa. Opinione di esperti. Raccomandazione debole a favore dell'intervento).

#### **4.8. Quesito**

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

#### **Raccomandazioni**

61. Per il trattamento delle polmoniti batteriche acquisite in comunità in forma lieve-moderata si raccomanda un dosaggio di amoxicillina pari a 80-90 mg/kg/die in 3 somministrazioni (massimo 1 gr per 3 volte al giorno). È possibile eventualmente ridurre il numero di somministrazioni giornaliere a 2 invece che 3 per favorire la *compliance* alla terapia antibiotica nelle polmoniti lievi con uno stretto follow-up clinico. (Qualità dell'evidenza moderata. Raccomandazione debole a favore dell'intervento).

#### **4.9. Quesito**

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

#### **Raccomandazioni**

62. Per il trattamento delle polmoniti batteriche acquisite in comunità in forma lieve-moderata si raccomanda una durata di terapia antibiotica con amoxicillina di 5 giorni, con stretto

follow-up clinico e rivalutazione a circa 72 ore dall'inizio della terapia antibiotica, per valutare la risoluzione dei sintomi o l'eventuale prosecuzione fino a 7 giorni in caso contrario. (Qualità dell'evidenza moderata. Raccomandazione forte a favore dell'intervento).

#### **4.10. Quesito**

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

#### **Raccomandazioni**

63. Nei bambini con peggioramento clinico dopo 48 ore dall'avvio della terapia di prima linea, si raccomanda l'ospedalizzazione del bambino e il trattamento con antibiotici ad ampio spettro. (Qualità dell'evidenza molto bassa. Raccomandazione debole a favore dell'intervento).

## INTRODUZIONE

L'umanità ha sempre pagato un tributo elevatissimo alle malattie infettive, alcune delle quali sono scolpite nella memoria collettiva ed hanno segnato il destino di popoli e civiltà. Su scala individuale, in ogni tempo ed in ogni momento, la vita di ogni essere umano è sempre stata, ed ancora lo è, minacciata dagli agenti infettivi: anche se la percezione di questo fenomeno è attutita nelle civiltà industriali e del benessere a causa del miglioramento dell'alimentazione, delle condizioni di vita, abitative, delle vaccinazioni e della disponibilità di antibiotici, questo pericolo imminente è facilmente percepibile se si rivolge l'attenzione ai nostri fratelli sfortunati dei paesi delle periferie del mondo dove le infezioni respiratorie sono la principale causa di ospedalizzazione e morte dei soggetti di età inferiore a 5 anni.

E insieme agli anziani, che assommano le fragilità multiple di una vita ormai trascorsa, sono i bambini quelli che pagano ancora oggi il prezzo più elevato alle malattie infettive, per le fragilità peculiari dei neonati e poi dei lattanti e dei bambini in età prescolare che scontano il tempo necessario a che tutti i sistemi di difesa, di barriera (cute e mucose), di immunità aspecifica e specifica raggiungano l'ottimalità di funzionamento strutturale e funzionale.

Il nostro lavoro di Pediatri ci confronta quotidianamente con le malattie infettive, che rappresentano la maggior parte del nostro impegno quotidiano. Tra esse le malattie respiratorie la fanno da padrone. Ogni bambino si ammala almeno una volta per inverno di una infe-

zione respiratoria, anche se questo dato statistico può trarre in inganno: soprattutto in età prescolare la frequenza è molto più elevata fino ad arrivare a oltre 7-8 episodi per stagione invernale nei bambini con infezioni respiratorie ricorrenti (IRR). A questi numeri concorre anche la frequenza in comunità che espone ad un carico infettivo difficile da contrastare.

Questo elevato carico di infezioni nei nostri Paesi industrializzati comporta una bassissima mortalità, ma l'impatto medico, sociale ed economico è enorme: i nostri ambulatori, i Pronto Soccorso ed i Reparti Pediatrici sono oberati dall'enorme numero di visite e per i molti ricoveri, ed i costi sono decisamente elevati, sia per il sistema sanitario che per le famiglie, su cui gravano sia i costi indiretti, in termini di giornate lavorative perse, baby-sitters, farmaci e trattamenti non coperti dal SSN, che il peso emotivo ed affettivo della malattia del bambino e delle profonde modificazioni della quotidianità che colpiscono tutti.

A questi aspetti negativi si aggiunge, ultimo ma non meno importante, il fatto che le infezioni delle vie aeree sono associate ad un elevato rischio di errore nella terapia antibiotica, sia nella decisione di intraprenderla che nella scelta della molecola utilizzata. Questo aspetto assume massima rilevanza sul territorio, non già per cattiva pratica della Medicina territoriale, ma per due motivi fondamentali che sono la grande difficoltà di ottenere una diagnosi certa e l'impossibilità concreta di poter definire in tempi utili al paziente l'eziologia di malattie comuni quali faringiti, tonsilliti, ri-

nosinusiti, otiti e polmoniti.

Nell'impossibilità di conoscere se siano in causa batteri o virus, e talvolta entrambi, resta un margine di empirismo e quindi di errore nella scelta della terapia antibiotica.

In pratica, sul territorio, determinare con certezza l'eziologia di una rinosinusite, di una otite media acuta o di una polmonite è pressoché impossibile in tempi utili alla scelta terapeutica, fatto salvo il caso della faringotonsillite streptococcica per la quale i test rapidi sono altamente affidabili, ma non danno indicazioni nel caso di altri agenti patogeni.

L'effetto di questi margini di imprecisione è che l'utilizzo degli antibiotici è spesso "conseguentemente" eccessivo, non preciso nella scelta del principio attivo, nella durata della terapia, il che comporta una serie di ricadute dannose quali la selezione di patogeni resistenti e la perdita di efficacia di molti antibiotici di uso comune, la crescente difficoltà di curare in modo adeguato numerose patologie batteriche, l'aumento dei casi ospedalizzati e dei decessi.

Il numero di infezioni ospedaliere dovute a batteri resistenti è in costante aumento e questo comporta un numero crescente di decessi. Il ruolo dei bambini può sembrare secondario, invece è centrale, sia per il crescente numero di ceppi batterici resistenti, nelle infezioni neonatali (fino al 30% in Europa), sia perché l'elevato numero di infezioni respiratorie che li colpisce ne fa una popolazione ampia nella quale l'uso degli antibiotici può risultare scorretto; inoltre costituiscono un serbatoio microbiologico per i conviventi adulti, specie se anziani.

Per ridurre i margini di errore nella prescrizione degli antibiotici ed arginarne le conseguenze esistono numerose iniziative volte alla realizzazione di Linee Guida, all'aggiornamento continuo, a definire piani di intervento, a monitorare le prescrizioni. Si tratta di interventi efficaci ma con intrinseche forti limitazioni, ad esempio i metodi coercitivi sono limitanti per la pratica medica e comportano problemi etici, mentre la formazione ha un effetto limitato e non duraturo, che ne inficia l'efficacia.

Questa nostra iniziativa, seguito della precedente del 2014, si pone nel filone delle attività educazionali, e la presente "Consensus Intersocietaria- Sull'IMPIEGO GIUDIZIOSO DELLA TERAPIA ANTIBIOTICA NELLE INFEZIONI DELLE VIE AEREE IN ETÀ EVOLUTIVA" (SIPPS - SIP - SITIP - FIMP - SIAIP - SIMRI - FIMMG - SIMG), soddisfa la necessità di un aggiornamento della precedente edizione con un respiro intersocietario che vede coinvolte e legate le

principali società del settore, pediatriche e non.

Un panel di esperti ha formulato i quesiti riguardanti faringotonsillite, rinosinusite, otite media acuta e polmonite di comunità ed è stata condotta una revisione sistematica della letteratura e quindi emesse le corrispettive raccomandazioni secondo la metodologia GRADE.

Siamo fiduciosi che la qualità del lavoro metodologico abbia consentito di formulare raccomandazioni utili per i problemi che ogni medico incontra nella pratica ambulatoriale, che sono stati pienamente centrati dai quesiti impostati dal Panel di esperti.

A complemento delle raccomandazioni vi è un'ampia sezione metodologica, e dei capitoli esplicativi delle patologie di interesse, di farmacologia e allergologia per fornire riferimenti utili a chi volesse approfondire il razionale delle raccomandazioni, che vivono comunque pienamente di vita propria.

La formulazione delle raccomanda-

zioni è stato oggetto di grande attenzione e di approfondite discussioni, sia sugli aspetti sostanziali che su quelli formali. Da rilevare che, sulla base della metodologia GRADE, anche nei casi in cui non erano disponibili evidenze scientifiche di qualità buona o almeno moderata, gli autori hanno cercato di formulare raccomandazioni condivise, appropriate alla gravità della patologia considerata, tenuto conto dei rischi e dei benefici.

Ci auguriamo che l'oneroso lavoro possa essere utile a ridurre gli usi impropri degli antibiotici nella patologia respiratoria del bambino, a crescente tutela del piccolo paziente, della sua famiglia e della società nel suo complesso.

N.D.R. Tutte le sezioni hanno una esaustiva bibliografia a cui si rimanda. Di seguito qualche voce bibliografica sugli argomenti toccati nell'introduzione.

## Note bibliografiche

- Jared Diamond. *Armi, acciaio e malattie*, 1997, Giulio Einaudi Editore, ISBN9788806219222
- de Martino M, Ballotti S. The child with recurrent respiratory infections: normal or not? *Pediatr Allergy Immunol.* 2007;18(Suppl 18):13-18.
- Toivonen L, Karppinen S, Schuez-Havupalo L, Teros-Jaakkola T, Vuononvirta J, Mertsola J, et al. Burden of recurrent respiratory tract infections in children: a prospective cohort study. *Pediatr Infect Dis J.* 2016;35:e362-369.
- Chiappini E, Regoli M, Bonsignori F, Sollai S, Parretti A, Galli L, et al. Analysis of different recommendations from international guidelines for the management of acute pharyngitis in adults and children. *Clin Ther.* 2011;33:48-58.
- Esposito S, Marchisio P, Tenconi R, Tagliaferri L, Albertario G, Patria MF, et al. Diagnosis of acute rhinosinusitis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2012;23 Suppl 22:17-19.
- Principi N, Esposito S. Unsolved problems and new medical approaches to otitis media. *Expert Opin Biol Ther.* 2020;20:741-749.
- Esposito S, Argentiero A, Rebecchi F, Fainardi V, Pisi G, Principi N. The remaining unsolved problems for rational antibiotic therapy use in pediatric community-acquired pneumonia. *Expert Opin Pharmacother.* 2022;23:497-505.
- European Center for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2022 - 2020 data. Consultabile in: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2022-2020-data> Consultato il 30/08/2023.
- Principi N, Esposito S. Antimicrobial stewardship in paediatrics. *BMC Infect Dis.* 2016;16:424.

## STRUTTURA E METODOLOGIA DEL DOCUMENTO

### Struttura e metodologia del documento

#### Struttura del documento

L'obiettivo di questo documento è quello di dare al pediatra generalista (pediatra di famiglia, specialista ambulatoriale o ospedaliero) uno strumento pratico e aggiornato da utilizzare. Il documento è stato pensato e strutturato secondo tre possibili modalità di consultazione:

1. **Sintesi delle raccomandazioni:** riportano solo le indicazioni pratiche conclusive relative ai vari capitoli ed ai vari quesiti
2. **Sezioni di carattere generale:** Principi di Farmacologia, Allergia agli antibiotici  $\beta$ -lattamici
3. **Sezioni per patologia:** trattano l'argomento *in extenso*. Ogni capitolo prevede una parte introduttiva narrativa, con sintesi aggiornate riguardo alla definizione della patologia trattata, all'inquadramento clinico ed alla gestione diagnostica, seguita da una seconda parte sviluppata secondo la metodologia GRADE relativa al trattamento antibiotico nel bambino con tale patologia. I quesiti sono sviluppati in base alla ricerca, all'analisi ed alla sintesi delle evidenze scientifiche disponibili ed è esplicitato, graduandolo, il processo di *Evidence to Decision* che ha portato alla formulazione delle raccomandazioni. In questo documento non sono affrontate tematiche inerenti la gestione del bambino con comorbidità o patologia cronica sottostante, come

specificato di seguito nel paragrafo "Setting popolazione di riferimento", la gestione con terapie diverse da quella antibiotica e la gestione delle complicanze.

4. **Box, Figure e Tabelle in Appendice:** consentono una rapida ricerca e consultazione dei riferimenti bibliografici, dei processi utilizzati per la valutazione delle evidenze e dei risultati ottenuti e per la formulazione delle raccomandazioni.

#### Metodologia

Si è deciso di produrre una Conferenza di Consenso (*Consensus Conference* - CC), documento che prevede un'analisi delle evidenze disponibili sul tema dell'impiego giudizioso della terapia antibiotica nelle infezioni delle vie aeree in età evolutiva, temi in merito ai quali può non sussistere una generale e completa condivisione di opinioni oppure condizioni di incertezza che possono portare a disomogeneità di comportamenti sul piano clinico, organizzativo e gestionale dell'assistenza.

Si è provveduto alla stesura del progetto, alla definizione degli scopi generali del documento e degli obiettivi specifici, sono stati stabiliti i tempi necessari allo svolgimento di ogni fase, è stata stabilita l'attività di coordinamento, selezionati gli argomenti da svolgere, le modalità di consultazione, di ricerca e selezione delle prove ed infine i metodi per stabilire il consenso da parte del *Panel*.

#### Gruppi di lavoro

Comitato promotore della CC, che ha organizzato e diretto le diverse fasi di sviluppo della CC;

Comitato tecnico scientifico, che ha analizzato criticamente la letteratura, estratto e tabulato i dati rilevanti, elaborato la sintesi della letteratura scientifica. Ha inoltre supportato la formulazione delle raccomandazioni secondo il metodo GRADE; ha infine predisposto il questionario per le votazioni sulle raccomandazioni secondo il metodo Delphi e ne ha analizzato i risultati;

Panel multidisciplinare e multiprofessionale o panel Giuria (G), che ha elaborato i quesiti clinici, discusso le prove di efficacia e formulato le raccomandazioni, suddiviso in sottogruppi per patologia in alcune fasi di lavoro;

Gruppo di scrittura, che ha redatto il testo definitivo della CC.

Gruppo di revisori esterni, costituito da pediatri infettivologi con specifica *expertise* nelle patologie trattate. Il Comitato tecnico scientifico e quello costituente il *Panel* hanno svolto una serie di incontri periodici. Le date degli stessi, e tutte le versioni preliminari del documento, sono state registrate.

Il panel multidisciplinare e multiprofessionale ha incluso pediatri esperti in infettivologia in età evolutiva, pediatri generalisti e pediatri di libera scelta, esperti in allergologia, farmacologia clinica, microbiologia, epidemiologia e metodologia della ricerca.

I componenti dei Gruppi sono stati indicati dalle Società Scientifiche delle diverse discipline o dalle Asso-

ciazioni di riferimento.

Per giungere ad un accordo riguardando agli argomenti selezionati e alla forza delle raccomandazioni è stato utilizzato il metodo Delphi<sup>1,2</sup>.

I revisori esterni non hanno preso parte a nessuna fase di sviluppo e di stesura del documento, né alle votazioni per l'approvazione delle raccomandazioni.

### Utenza della Consensus Conference

L'utenza primaria della CC è rappresentata dai pediatri di famiglia, pediatri generalisti che lavorano in strutture ambulatoriali e nei DEA ambulatoriali, pediatri infettivologi, medici di medicina generale (MMG) e di Continuità Assistenziale, specialisti otorinolaringoiatri, pneumologi, immunologi, igienisti, farmacologi, infermieri e farmacisti coinvolti nella gestione di bambini con infezioni respiratorie.

Sono utilizzatori del documento anche i genitori ed i *caregiver*

### Setting e popolazione di riferimento

La presente CC si riferisce al setting ambulatoriale nell'ambito della Pediatria di Famiglia, del Medico di Medicina Generale, nell'ambito ospedaliero limitatamente alla gestione in ambulatorio e in Pronto Soccorso, o ai pazienti ospedalizzati che comunque siano nelle condizioni cliniche considerate in questo documento, con le esclusioni di seguito riportate. La CC fornisce raccomandazioni sulla gestione dei bambini di età compresa fra 1 mese e 18 anni affetti dalle seguenti patologie infettive respiratorie: faringotonsilliti (FT), sinusiti acute e croni-

che, otite media acuta (OMA) e otite media acuta ricorrente (OMAR), polmonite acquisita in comunità (*Community Acquired Pneumonia* - CAP). Sono esclusi bambini con età inferiore a 1 mese o con patologie croniche o comorbidità (immunodeficienze primitive o secondarie note fibrosi cistica e/o CFTR- patie, discinesia ciliare primitiva, bronchiectasie non fibrosi cistica, patologie genetiche, malformazioni note a carico dell'apparato cardio-respiratorio, patologie neuromuscolari ed altre patologie polmonari croniche preesistenti, neoplasie, asma, diabete mellito), per il trattamento delle quali si rimanda alle linee guida specifiche per patologia.

### Formulazione delle definizioni e dei quesiti

La definizione della patologia trattata è stata riportata all'inizio di ogni capitolo e formulata sulla base della letteratura disponibile.

I quesiti e gli outcome sono stati identificati, condivisi e discussi dal panel. I quesiti sono stati formulati dal gruppo di metodologia utilizzando il modello "PICO" (Paziente/Popolazione [P]; *Intervento (Esposizione)* [I]; Comparatore/Controllo [C]; Outcome [O]) e sviluppati secondo il metodo GRADE. Il panel ha identificato gli outcome a priori e successivamente ha classificato e votato (da 1 a 9) gli stessi in termini d'importanza nel processo decisionale

Solo gli outcome categorizzati come critici e importanti sono stati presi in considerazione nella revisione della letteratura e, successivamente, nella formulazione della raccomandazione. In particolare sono stati ritenuti rilevanti solo gli outco-

me relativi alla terapia antibiotica delle infezioni respiratorie nel bambino, mentre sono esclusi quelli relativi alla gestione diagnostica e a terapie diverse da quelle antibiotiche. È stata inoltre esclusa la trattazione delle complicanze specifiche delle patologie affrontate.

I quesiti clinici delle diverse patologie sono stati poi assegnati ad un sottogruppo di membri del panel.

### Ricerca delle evidenze scientifiche

La ricerca bibliografica è stata basata su un principio di selezione gerarchica.

In primo luogo sono state ricercate le sintesi di evidenze, Revisioni Sistematiche.

Si è anche tenuto conto delle più valide LG *evidence-based*

La ricerca è stata poi completata, secondo il principio di saturazione teorica, con gli Studi Primari pubblicati successivamente a quelli inclusi nelle RS e con quelli considerati rilevanti.

#### Criteri generali d'inclusione:

- limite temporale della ricerca: per le RS: ultimi 10 anni per gli studi primari: dalla data di chiusura della bibliografia delle RS incluse o, in mancanza, ultimi 10 anni. Gli studi considerati validi e pertinenti reperiti con ricerca manuale o indicati dagli esperti sono stati inclusi a prescindere dalla data di pubblicazione
- lingua di pubblicazione: inglese, italiano. Sono stati valutati anche studi pubblicati in altre lingue, se note agli autori, reperiti con ricerca manuale o indicati dagli esperti e considerati validi e pertinenti.

- popolazione: pazienti in età pediatrica ed adolescenziale, di età superiore a 1 mese, senza comorbidità né fattori di rischio, affetti dalle seguenti patologie infettive respiratorie: faringotonsilliti (FT), sinusiti acute e croniche, otite media acuta (OMA) e otite media acuta ricorrente (OMAR), polmonite acquisita in comunità (*Community Acquired Pneumonia - CAP*).

- tipologia di studi: *Systematic Review, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Multi-centre Study, Observational Study, Cohort Study, Longitudinal Study*

- pertinenza al quesito clinico

- validità metodologica, valutata in base ai criteri minimi descritti nel capitolo "Analisi delle evidenze scientifiche".

La strategia di ricerca è stata discussa e concordata tra i metodologi.

La ricerca, la valutazione delle evidenze scientifiche e l'estrazione dei dati sono state effettuate almeno in doppio; in caso di discordanza la decisione è stata presa dopo discussione collegiale tra i metodologi.

Ricerca delle Revisioni Sistematiche e degli studi primari

**1. Banche dati di RS:**

*Cochrane Library, CDSR – Cochrane Database of Systematic Reviews, DARE – Database of Abstract of Review of Effects In Cochrane Reviews, Other Reviews, Trials*

**2. PubMed**

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

**3. EMBASE**

<https://www.embase.com>

**4. SCOPUS**

<https://www.scopus.com/>

**5. Ricerca manuale**

**6. Bibliografia da esperti**

Parole chiave per Popolazione, Intervento/Fattore di Esposizione, Outcome e Stringhe di ricerca

Sono riportate in appendice per ogni quesito.

**Analisi delle evidenze scientifiche**

L'analisi e la valutazione delle evidenze sono state effettuate in base a *checklist* e criteri validati.

L'analisi delle LG è stata fatta utilizzando lo strumento validato AGREE II Per la valutazione di altri documenti di consenso non classificabili come LG, sono stati utilizzati i criteri definiti dal SNLG<sup>3</sup>:

- rilevanza dell'argomento
- data di pubblicazione < 3 anni<sup>a</sup>
- composizione multidisciplinare e multiprofessionale del panel di esperti
- descrizione chiara e dettagliata della metodologia adottata e in linea con gli standard adottati dal CNEC per valutare la qualità delle evidenze scientifiche

L'analisi delle RS è stata fatta utilizzando lo strumento validato AMSTAR 2 (*Assessment of Multiple Systematic Reviews*)<sup>4</sup>. Criterio minimo di validità: giudizio globale di qualità metodologica alta, moderata, bassa.

Per gli Studi Randomizzati, l'analisi di eventuali *bias* è stata effettuata con lo strumento validato della *Cochrane Collaboration* denominato "Assessment of Risk of Bias"<sup>5</sup>.

Per gli studi di intervento controllati non randomizzati è stato utilizzato lo strumento della *Cochrane* ROBINS-I<sup>6</sup>

Per gli studi osservazionali sono state utilizzate le *Newcastle Ottawa Scales* per gli studi di coorte, caso-controllo e *cross-sectional*<sup>7</sup>. Criterio minimo di validità: assenza di *bias* rilevanti.

Nella valutazione della qualità degli studi si è tenuto conto di *bias* e fattori confondenti specifici della ricerca nelle specifiche patologie.

**Metodo GRADE** <sup>8,9,10,11</sup>.

Graduazione della qualità delle prove

Livello qualità	Significato	Conseguenza
<b>Alta</b>	Alto grado di confidenza nei risultati	È molto improbabile che ulteriori studi possano cambiare la fiducia nella stima di effetto
<b>Moderata</b>	Discreto grado di confidenza nei risultati	È probabile che ulteriori studi possano confermare o cambiare la fiducia nella stima di effetto
<b>Bassa</b>	I risultati sono poco credibili	È necessaria ulteriore ricerca per ottenere stime affidabili sugli effetti positivi e negativi dell'intervento
<b>Molto bassa</b>	I dati esaminati sono totalmente inaffidabili	Non è possibile fare affidamento sulle stime di effetto disponibili

a l'applicazione del criterio è stata valutata caso per caso

Criteria per l'aumento (*upgrading*) o la diminuzione (*downgrading*) del giudizio di qualità (alta, moderata, bassa, molto bassa) delle prove

<p><b>Tipo di prove</b>  <b>Studio controllato e randomizzato = alta</b>  <b>Studio osservazionale = bassa</b>  <b>Qualsiasi altro tipo di informazione = molto basso</b></p>	
<p><b>A.</b> Diminuzione della categoria di attribuzione (es. da "alta" a "moderata")</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Limiti gravi (-1 livello) o molto gravi (-2 livelli) nella qualità di conduzione dello studio</li> <li>2. Incoerenza nei risultati tra studi diversi sullo stesso quesito (-1 o -2 livelli)</li> <li>3. Alcune (-1 livello) o importanti (-2 livelli) incertezze circa la diretta trasferibilità dei risultati (<i>directness</i>)</li> <li>4. Imprecisione o dati insufficienti (<i>sparse data</i>) (-1 o -2 livelli)</li> <li>5. Possibilità di pubblicazione selettiva dei dati (<i>publication e reporting bias</i>) (-1 o -2 livelli)</li> </ol>
<p><b>B.</b> Aumento della categoria di attribuzione (es. da "bassa" a "moderata")</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Associazione intervento-<i>outcome</i> forte, ovvero con rischio relativo &gt;2 (&lt;0,5), sulla base di prove concordanti provenienti da due o più studi osservazionali, senza alcun fattore di confondimento plausibile (+1 livello)</li> <li>2. Associazione intervento-<i>outcome</i> molto forte, ovvero con rischio relativo &gt;5 (&lt;0,2) (+2 livelli)</li> <li>3. Presenza di un gradiente dose-risposta (+1 livello)</li> <li>4. Tutti i possibili fattori di confondimento che avrebbero potuto alterare le stime di effetto avrebbero ridotto l'effetto che si osserva (+1 livello)</li> </ol>

Schema delle raccomandazioni

Valutazioni della forza della raccomandazione

Forte raccomandazione *a favore* dell'intervento

Debole raccomandazione *a favore* dell'intervento

Debole raccomandazione *contro* l'intervento

Forte raccomandazione *contro* l'intervento

Determinanti della forza della raccomandazione

1) *Bilancio tra effetti desiderabili e non desiderati*

Una differenza ampia tra l'entità degli effetti desiderati e quella degli effetti non desiderati conferisce forza a una raccomandazione (pro o contro l'intervento). Se la differenza è piccola, la raccomandazione è debole.

2) *Qualità complessiva delle prove per gli esiti considerati*

Maggiore è la qualità complessiva delle prove per gli esiti considerati,

più forte è una raccomandazione.

3) *Valori e preferenze*

Quanto più divergono i valori attribuiti e le preferenze o quanto maggiore è l'incertezza in merito a essi, tanto maggiore è la possibilità che la raccomandazione sia debole.

4) *Costi (allocazione di risorse)*

Più alti sono i costi di un intervento (cioè maggiori le risorse consumate), minore è la possibilità di considerare forte una raccomandazione.

**Nota.** La formulazione delle raccomandazioni è stato oggetto di grande attenzione e di approfondite discussioni, sia sugli aspetti sostanziali che su quelli formali. Da rilevare che, sulla base della metodologia GRADE, anche nei casi in cui non erano disponibili evidenze scientifiche di qualità buona o almeno moderata, gli autori hanno cercato di formulare raccomandazioni condivise, appropriate alla gravità della patologia considerata, tenuto conto dei rischi e dei benefici: di conseguenza non è inusuale, né sbagliato, formulare raccomandazioni forti sulla base di evidenze

di bassa qualità o addirittura sulla base del parere degli esperti.

Approvazione delle raccomandazioni

Le votazioni sulle raccomandazioni sono state effettuate secondo il metodo Delphi per mezzo di un questionario in cieco.

Sono state predisposte 5 possibili risposte: *strongly agree, agree, neither agree nor disagree, disagree, strongly disagree*.

Non ci sono criteri univoci sull'approvazione delle raccomandazioni. Informalmente è stato considerato che in diversi documenti di buona qualità metodologica le raccomandazioni sono approvate se si raggiunge una % di accordo uguale al 70-75% (*strongly agree, agree*).

In caso di risposte *neither agree nor disagree, disagree, strongly disagree* sono state richieste le ragioni.

In ogni caso tutti i commenti dei voti in disaccordo sono stati registrati e attentamente considerati, sia in merito al contenuto della rac-

comandazione, sia relativamente alla correttezza formale ed alla chiarezza espositiva. Ulteriori variazioni delle raccomandazioni, successive alle votazioni, sono state approvate con revisione collegiale.

## GRADE-ADOLPMENT

Il metodo GRADE-ADOLPMENT è un'evoluzione del metodo GRADE che consente di valutare se è possibile adattare al proprio contesto o adottare raccomandazioni esistenti, di LG già pubblicate, per rispondere a determinati quesiti PICO<sup>1</sup>.

In questo documento è stato utilizzato per valutare la possibilità di adottare le raccomandazioni di alcune LG sulla terapia dell'OMA e dell'OMAR.

### Presentazione, partecipazione degli Utilizzatori e degli Utenti

Una versione non definitiva di questa CC è stata presentata alla giuria di esperti. Dopo approfondita discussione, i commenti e le osservazioni raccolte, se considerate adeguate, sono state inserite nel documento.

La Giuria ha quindi definito le conclusioni ed i membri del comitato di scrittura hanno curato a redazione del documento preliminare di consenso. Il documento è stato sottoposto a revisione interna e approvato da tutti i membri del panel. È stato inoltre sottoposto a revisio-

ne esterna. La stesura definitiva è stata approvata dagli estensori nel mese di ottobre, anno 2023.

### Software

Per la valutazione della qualità metodologica degli RCTs, per le meta-analisi e le relative figure è stato utilizzato il software RevMan 5.4.1<sup>b</sup>.

Per la qualità complessiva delle evidenze e le relative tabelle è stato utilizzato il software GRADEpro GDT, sviluppato dal GRADE Working Group<sup>c</sup>.

***Le tabelle della Ricerca, Valutazione della qualità metodologica, Risultati e GRADE delle evidenze scientifiche sono riportate in Appendice, disponibile al link <https://www.sipps.it/appendice-antibiotici>***

### Aggiornamento

Il documento sarà aggiornato dopo 3 anni o in caso di pubblicazione di nuove evidenze che comportino modifiche delle raccomandazioni.

### Implementazione

Il documento sarà presentato a congressi, corsi di aggiornamento, nonché a forum e mailing list pediatriche, in particolare sarà data ampia informazione a pediatri di famiglia, pediatri generalisti che lavorano in strutture ambulatoriali e nei DEA ambulatoriali, pediatri infettivologi, medici di medicina generale (MMG)

e di Continuità Assistenziale.

### Finanziamento

I costi per la stesura e la pubblicazione del documento (riunioni del panel, editing, stampa e distribuzione) sono stati sostenuti dalla SIPPS. Tutti gli autori hanno lavorato a titolo gratuito.

### Conflitto di interesse

Ciascuno dei membri dei gruppi di lavoro ha sottoscritto una dichiarazione su eventuali conflitti d'interesse (CI) nelle fasi preliminari del progetto ed alla fine dello stesso. Per la gestione di eventuali CI:

- i componenti del gruppo di metodologia ed i revisori esterni non avevano CI;
- gli autori con eventuali CI non partecipavano, quindi, alla revisione sistematica delle evidenze, ma partecipavano a tutte le altre fasi di realizzazioni contribuendo per quanto di propria competenza;
- il gruppo di metodologia e gli autori senza CI controllavano la correttezza e la coerenza di ogni parte del documento e, in particolare, delle raccomandazioni;
- ogni autore poteva votare, esprimere e motivare l'eventuale disaccordo in forma anonima;
- i risultati delle votazioni e, in particolare, le motivazioni di eventuali disaccordi erano discussi collegialmente per la versione finale delle conclusioni e delle raccomandazioni.

<sup>b</sup> Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration. Review Manager 5 (RevMan 5). Version 5.3.; Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration: Copenhagen, DK, 2014.

<sup>c</sup> McMaster University (developed by Evidence Prime). GRADEpro GDT. Version accessed 2 June 2019. Hamilton (ON): McMaster University (developed by Evidence Prime). Available online: <https://gradepro.org/> (accessed 8 November 2021)

**Bibliografia**

1. Sistema Nazionale per le Linee Guida. Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica. <https://snlg.iss.it/?cat=9>; [https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2019/04/MM\\_v1.3.2\\_apr\\_2019.pdf](https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2019/04/MM_v1.3.2_apr_2019.pdf) (ultimo accesso 24-07-2021)
2. Brouwers M, Kho ME, Browman GP, et al. for the AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in healthcare. *Can Med Assoc J.* 2010. Available online July 5, 2010
3. SNLG. Buone pratiche clinico-assistenziali. Disponibile a <https://snlg.iss.it/?cat=4> (ultimo accesso 24-07-2021)
4. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017;358:j4008
5. Higgins, J.P.T.; Thomas, J.; Chandler, J.; Cumpston, M.; Li, T.; Page, M.J.; Welch, V.A. (Eds.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 6.2 (Updated February 2021)*; Cochrane: 2021. Available online: [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook) (accessed on 15 July 2022).
6. Sterne, J.A.C.; Hernán, M.A.; Reeves, B.C.; Savović, J.; Berkman, N.D.; Viswanathan, M.; Henry, D.; Altman, D.G.; Ansari, M.T.; Boutron, I.; et al. ROBINS-I: A tool for assessing risk of bias in non-randomized studies of interventions. *BMJ* 2016, 355, i4919e
7. Wells GA, Shea B, O'Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses, 2012. Disponibile a: [http://www.ohrica.com/programs/clinical\\_epidemiology/oxfordasp](http://www.ohrica.com/programs/clinical_epidemiology/oxfordasp) (ultimo accesso 24-07-2021)
8. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE Working Group. Going from evidence to recommendations. *BMJ.* 2008;336:1049-51
9. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE working group. Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. *BMJ.* 2008;336:1170-73
10. Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, et al. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ.* 2008;336:1106-10

## PRINCIPI DI FARMACOLOGIA

Lo sviluppo degli antibiotici ha rappresentato una pietra miliare nella storia della medicina contribuendo in maniera sostanziale all'eradicazione di importanti patologie, alcune delle quali mortali, e consentendo di salvare, con il loro impiego, milioni di vite. Grazie al loro profilo beneficio/rischio spesso fortemente favorevole, gli antibiotici sono stati ampiamente utilizzati, collocandosi soprattutto negli ultimi decenni tra le classi di medicinali a maggior impatto in termini di consumi e spesa a livello nazionale<sup>1</sup>. L'impiego non sempre appropriato di tale classe di farmaci ha favorito, però, l'insorgenza del fenomeno dell'antibiotico-resistenza. In generale, la resistenza agli antimicrobici rappresenta un meccanismo evolutivo naturale, complesso e multifattoriale, attraverso il quale un microrganismo, originariamente sensibile ad un trattamento terapeutico, va incontro ad una serie di modifiche geniche e strutturali che rendono inefficace lo specifico trattamento. Tale fenomeno può verificarsi con tutti i tipi di farmaci antimicrobici (antibiotici, antifungini, antivirali, antiparassitari) e può interessare uno o più farmaci (*multidrug resistance*). È dunque un fenomeno che rientra nei naturali processi di competizione biologica tra microrganismi e di adattamento per la sopravvivenza in condizioni ostili. Tuttavia, l'abnorme pressione selettiva dovuta all'abuso e il misuse degli antibiotici in ambito clinico (umano così come veterinario) hanno accelerato lo sviluppo e la selezione dei microrganismi multi-resistenti nonché la rapida diffusione degli stessi meccanismi di resistenza, grazie

anche a fenomeni di scambio genico orizzontale. Tra i principali fattori coinvolti nella genesi multifattoriale del fenomeno dell'antibiotico-resistenza vi è, dunque, l'aumentato uso inappropriato ed eccessivo di antibiotici attualmente disponibili verificatosi negli ultimi decenni, che talora ne ha vanificato, in modo irreversibile, l'efficacia. In particolare, abuso e inappropriatazza degli antibiotici si caratterizzano per indicazioni, tempi e/o a dosaggi errati o non raccomandati, nonché per l'utilizzo di agenti ad ampio spettro per il trattamento di batteri molto sensibili<sup>2</sup>. L'ultimo rapporto su "L'Uso degli antibiotici in Italia – anno 2020" pubblicato dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)<sup>3</sup>, ha evidenziato che il consumo complessivo, pubblico e privato di antibiotici in Italia nel 2020 ha registrato una forte riduzione rispetto al 2019 (-18,2%) con una DDD/1000 pari a 17,7. Per quanto concerne la popolazione pediatrica, il 26,2% dei bambini fino ai 13 anni di età ha ricevuto almeno una prescrizione di antibiotici sistemici, con una media di 2 confezioni per ogni bambino trattato, dati in marcata diminuzione rispetto al 2019 in cui il 40,9% della popolazione pediatrica fino ai 13 anni di età ha ricevuto almeno una prescrizione di antibiotici sistemici. Nel confronto del 2020 con il 2019, sono state evidenziate riduzioni sia in termini di numero di confezioni che di prevalenza d'uso di antibiotici in tutte le aree geografiche. Il maggior livello di esposizione agli antibiotici si osserva nella fascia d'età tra 2 e 5 anni, in cui circa un bambino su tre riceve almeno una prescrizione di antibiotici senza differenze signifi-

cative di genere. L'uso di antibiotici risulta molto eterogeneo nelle aree geografiche, con una differenza nella prevalenza d'uso di antibiotici di circa otto punti percentuali tra Sud e Nord (rispettivamente 30,3% e 22,6%). Differenze tra Sud e Nord si rilevano anche in termini di classi di antibiotici prescritti. Al Nord vi è un maggiore utilizzo di penicilline di prima scelta (6,0%) rispetto al Sud (3,5%). Nello specifico, il rapporto amoxicillina/amoxicillina-acido clavulanico è nettamente più elevato al Nord (0,8) rispetto al Centro e al Sud (0,3). Al Sud, inoltre, vi è anche un maggior uso di cefalosporine e macrolidi. Tale attitudine si conferma anche nella valutazione del rapporto tra consumo di molecole ad ampio spettro e di quelle a spettro ristretto (ratio di 2,6 al Nord, 6,3 al Centro e 9,2 al Sud). È fondamentale, quindi, pianificare azioni per il miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva in considerazione del ruolo che il consumo di antibiotici può avere sullo sviluppo di antibiotico-resistenze.

Nella scelta della terapia antibiotica bisogna considerare l'efficacia della molecola nonché il profilo di tollerabilità ed il profilo farmacocinetico<sup>4</sup>. Inoltre, l'antibiotico deve avere uno spettro tale da essere efficace anche contro le infezioni sostenute da microrganismi divenuti resistenti alle più comuni classi di chemioterapici antimicrobici (come ad esempio macrolidi,  $\beta$ -lattamici, fluorochinoloni, etc.). In aggiunta, bisogna considerare anche la via di somministrazione più appropriata considerando i diversi fattori anatomici, fisiologici e patologici che influenzano la biodisponibilità del

farmaco, ovvero la sua capacità di raggiungere una concentrazione adeguata nella sede dell'infezione. In generale, la via orale può comportare una biodisponibilità incompleta, poichè influenzata da diversi fattori, associandosi al rischio di un controllo insufficiente dell'infezione e di un potenziale sviluppo di ceppi microbici antibiotico-resistenti<sup>5,6</sup>. Rimane comunque una via di somministrazione d'elezione per le infezioni di minore gravità e nei pazienti non complicati, dove non è indispensabile un rapido raggiungimento di concentrazioni efficaci. Altra via di somministrazione è quella parenterale, la cui scelta è dipendente da diverse condizioni tra cui: il ridotto assorbimento gastrointestinale (da sintomatologia gastrointestinale, gastrectomia o sindrome da intestino corto), la presenza di disfagia o non collaborazione da parte del paziente (quest'ultima molto frequente nei pazienti pediatrici o anziani), la non disponibilità di antibiotici orali e, infine, le specifiche caratteristiche dell'infezione e della sua gravità. Esistono, inoltre, classi di antibiotici come gli aminoglicosidi ed i carbapenemi per i quali non sono disponibili formulazioni orali considerato il loro ridotto assorbimento, ma sono somministrabili per via intramuscolare o endovenosa. Una terapia antibiotica parenterale è, infine, sempre necessaria in caso di specifiche infezioni gravi ad elevato rischio di complicanze, in considerazione del principio che un antibiotico per via iniettiva permette di ottenere elevate concentrazioni ematiche più rapidamente di quanto non sia in grado di assicurare la somministrazione orale<sup>7</sup>. Tra i vantaggi della somministrazione parenterale vi è, inoltre, la minore

incidenza di sviluppare resistenza agli antibiotici, soprattutto per i batteri responsabili delle infezioni respiratorie; tale via garantirebbe, infatti, in tempi minori, il raggiungimento di concentrazioni elevate nella sede di infezione, tali da assicurare la completa eradicazione dei patogeni responsabili<sup>8-11</sup>.

### **Relazione PK/PD dell'amoxicillina. Numero di somministrazioni nelle diverse patologie**

L'amoxicillina, un'amminopenicillina semisintetica ad ampio spettro, attiva contro i patogeni Gram-negativi e Gram-positivi, è uno degli antibiotici più prescritti nei bambini<sup>12</sup>. Generalmente, è utilizzata per il trattamento di un'ampia varietà di infezioni, tra cui infezioni respiratorie come sinusite, otite media acuta (OMA), polmonite acquisita in comunità (CAP), infezioni della pelle e delle strutture cutanee (SSTI), infezioni delle ossa e delle articolazioni, infezioni intra-addominali e infezioni del tratto urinario (UTI). Come riportato nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP), la dose di amoxicillina indicata nei bambini di peso inferiore a 40 kg è di 40-90 mg/kg/die da suddividersi in 2-3 somministrazioni (non superando i 3 g/die) a seconda dell'indicazione, della gravità della patologia e della suscettibilità dell'agente patogeno. I dati di farmacocinetica/farmacodinamica, infatti, indicano che la somministrazione tre volte al giorno è associata ad aumentata efficacia; pertanto, la somministrazione due volte al giorno è consigliata solo quando la dose giornaliera è all'estremo superiore dell'intervallo sopra riportato<sup>13</sup>. Il dosaggio ottimale, comunque, è influenzato da diversi

fattori come la farmacocinetica, la capacità del farmaco di penetrare adeguatamente nel sito di infezione e dalla relazione dose-risposta (PK/PD). In particolare, per antibiotici come l'amoxicillina tempo dipendenti, è importante considerare la quantità di tempo (T, riportato come percentuale dell'intervallo di dosaggio) in cui la concentrazione del farmaco libero (f), non legato quindi alle proteine plasmatiche, è superiore alla concentrazione minima inibente ( $T > MIC$ ), specifica per ciascun microorganismo. Il parametro farmacodinamico (PD) predittivo dell'efficacia batteriologica è espresso, quindi, come  $\% fT > MIC$ . All'aumentare della MIC, pertanto, sarà necessario ridurre l'intervallo di tempo tra una somministrazione e l'altra e/o aumentare la dose per ottenere la  $T > MIC$  desiderata. In generale, con le penicilline, la batteriostasi si ottiene con  $fT > MIC$  del 30% mentre per l'attività battericida è necessaria una durata di  $fT > MIC$  del 50%<sup>14,15</sup>. L'amoxicillina è spesso prescritta per trattare infezioni sostenute dallo *Streptococcus pneumoniae*. Lo pneumococco può essere ulteriormente classificato come sensibile alla penicillina ( $MIC \leq 0,06$  mcg/mL per i *breakpoint* della penicillina non meningea e orale) o non sensibile alla penicillina ( $MIC \geq 0,12$  mcg/mL per i *breakpoint* della penicillina non meningea e orale)<sup>16</sup>. Come già precedentemente riportato, l'attività battericida dell'amoxicillina è correlata ad una  $fT > MIC$  del 40-50%<sup>17</sup>. Pertanto, se il farmaco è somministrato ogni 12 ore, le concentrazioni sieriche dovrebbero essere  $>$  della MIC per almeno 5-6 ore. Questo obiettivo è raggiungibile per lo pneumococco penicillino-suscettibile ai dosaggi

standard (45 mg/kg/die divisi BID o TID), ma si raccomandano dosaggi più elevati (90 mg/kg/die divisi BID o TID) quando il tasso di resistenza dello *S. pneumoniae* è di almeno il 10%, in base all'epidemiologia locale. Il raggiungimento di una relazione dose-risposta efficace può essere influenzato, inoltre, dalla capacità del farmaco di penetrare il sito di infezione. L'amoxicillina si diffonde rapidamente nella maggior parte dei tessuti e dei fluidi corporei, ad eccezione del cervello e del liquido cerebro-spinale<sup>18</sup>. Gli studi di farmacocinetica hanno dimostrato che l'amoxicillina si diffonde bene nel fluido dell'orecchio medio dove raggiunge concentrazioni maggiori della MIC per lo *Streptococcus pneumoniae* che permangono, se somministrata ogni 8 h, per circa 3h (fT > MIC = 40%).

Evidenze pubblicate dimostrano che concentrazioni efficaci di amoxicillina si raggiungono anche a livello dei seni paranasali<sup>19</sup>. In particolare, Kment et al hanno mostrato che l'amoxicillina raggiunge a livello della mucosa dei seni paranasali concentrazioni > della MIC per i comuni patogeni sia quando somministrata a dosi di 1000 mg ogni 12h che al dosaggio di 500 mg ogni 8h<sup>20</sup>. Pertanto, l'amoxicillina, alla dose standard di 45 mg/kg/die tre volte al giorno può essere considerata la prima scelta terapeutica per la maggior parte dei casi di sinusite non complicata nei bambini. Nei casi in cui ci sia un'alta prevalenza di *S. pneumoniae* non suscettibile (>10%, compresa la resistenza di livello intermedio e alto), il bambino ha meno di 2 anni o è scolarizzato, il trattamento può essere iniziato a 80-90 mg/kg / die in due somministrazioni, con un massimo di 2 g /

die. Tale opzione andrebbe considerata anche se si osserva un fallimento del trattamento dopo 48-72 ore di terapia, la sinusite si manifesta con sintomi protratti (> 30 giorni) o in caso di sinusite acuta complicata o grave<sup>21</sup>. L'amoxicillina, inoltre, raggiunge concentrazioni adeguate anche a livello faringeo. Numerose evidenze, infatti, suggeriscono che l'amoxicillina somministrata 1 volta al giorno è efficace nel trattare le faringiti da *Streptococcus pyogenes*. Nakao et al hanno studiato l'efficacia dell'amoxicillina, somministrata alla dose di 40 - 50 mg/kg/die in 1, 2 o 3 somministrazioni giornaliere per 10 giorni, nel trattamento della faringite streptococcica in bambini di età ≥ di 3 anni. Il risultato del loro studio hanno mostrato che la monosomministrazione giornaliera è efficace al pari di regimi posologici che prevedono la suddivisione della dose cumulativa in 2 o 3 somministrazioni<sup>22</sup>. Questo sembra conseguenza sia dell'elevata capacità dell'amoxicillina di distribuirsi a livello delle vie aeree superiore ma anche dell'elevata suscettibilità dello *Streptococcus pyogenes*. Pertanto, l'amoxicillina raggiunge una concentrazione elevata nel sito della lesione faringea, che rimane superiore alla MIC per un periodo di tempo sufficiente anche con un regime di mono somministrazione giornaliera. Lo schema posologico di amoxicillina più appropriato andrebbe, inoltre, definito sia sulla base dell'epidemiologia locale e della suscettibilità del microorganismo ma anche considerando l'aderenza del paziente al trattamento e, quindi, la tollerabilità del farmaco. Studi di farmacocinetica suggeriscono che l'assorbimento intestinale dell'amoxicillina sia mediato da *carriers*

che sfruttano un gradiente idrogenionico fra interno ed esterno della cellula luminale. Questo gradiente dipende direttamente dallo scambio Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> ed indirettamente dalla concentrazione di Na intracellulare<sup>23</sup>. Sulla scorta di tale meccanismo di assorbimento, de Velde et al hanno evidenziato che l'impiego di regimi terapeutici con amoxicillina basati sull'impiego dell'antibiotico ad alte dosi e due volte al giorno sono meno favorevoli rispetto ai regimi con dosi più basse e frequenza più elevata<sup>24</sup>. Infatti, se da un lato l'aumento della dose di amoxicillina può determinare una maggiore % fT >MIC dall'altro, può determinare un incremento dell'incidenza di eventi avversi GI, a causa di una maggiore quantità di antibiotico che non viene assorbito e permane, quindi, a livello intestinale. Considerando che, la % fT >MIC aumenta anche all'aumentare della frequenza di somministrazione, somministrare una dose più bassa ad una frequenza più alta è preferibile per ridurre il rischio di eventi avversi<sup>24</sup>.

### **Antibiotico-resistenza. Percentuale di ceppi di Pneumococco resistenti all'azitromicina e alla claritromicina**

Dai dati sull'antibiotico resistenza in Italia, pubblicati dal sistema di sorveglianza AR-ISS coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) Italia, è emerso che dal 2015 al 2021 si è osservato un andamento sostanzialmente stabile della percentuale di isolati di *S. pneumoniae* resistenti alla penicillina (che include anche gli isolati sensibili con aumentata esposizione, I) e all'eritromicina, con valori nel 2021 di 9,7% per la penicillina e 24,1% per l'eritromicina.

L'eritromicina viene utilizzata per lo screening della resistenza ai macrolidi negli *Streptococcus* dei gruppi A, B, C e G.

In Europa la percentuale di isolati di *S. pneumoniae* resistenti ai macrolidi è risultata pari al 18.3%<sup>25</sup>.

### **Associazione amoxicillina-acido clavulanico nelle terapie con alte dosi di amoxicillina**

L'acido clavulanico è un inibitore suicida delle  $\beta$ -lattamasi e da solo ha uno scarso effetto antimicrobico; pertanto, quando associato all'amoxicillina o ticarcillina ne ripristina lo spettro di efficacia contro i batteri produttori di  $\beta$ -lattamasi.

Non è ancora del tutto nota la modalità con cui l'acido clavulanico esplica la sua azione. Sembra che l'acido clavulanico raggiunga il sito bersaglio prima o contemporaneamente all'antibiotico partner, consentendo così la massima inibizione delle  $\beta$ -lattamasi e prevenendo la degradazione del farmaco associato<sup>26</sup>. Diversi studi pubblicati in letteratura, seppure datati, hanno evidenziato che la farmacocinetica dell'acido clavulanico nei pazienti pediatrici è molto variabile<sup>27-29</sup>.

Le attuali strategie terapeutiche, comunque, sia negli adulti che nei bambini, si basano principalmente sulla componente amoxicillina, e mancano regimi di dosaggio specifici per l'acido clavulanico. Questo, insieme alla mancanza di un chiaro target farmacodinamico, ostacola l'ottimizzazione della dose di questo farmaco ampiamente utilizzato in pediatria.

Comunque, sebbene non sia stata determinata la dose più bassa di clavulanato necessaria per inattivare le  $\beta$ -lattamasi, le formulazioni at-

tualmente disponibili, al regime di dosaggio raccomandato, forniscono ai bambini quasi il doppio della dose di clavulanato (in milligrammi per chilogrammo al giorno) attualmente in uso per gli adulti.

Analogamente, gli studi sulla sicurezza sono stati condotti con l'impiego di amoxicillina-acido clavulanico. È noto che l'impiego di amoxicillina-acido clavulanico si associa ad incidenza relativamente alta di diarrea. I tassi di diarrea riportati nei vari studi variavano tra il 25% e il 48%<sup>30,31</sup>. Sebbene la diarrea possa essere causata anche dal componente amoxicillina, i dati pubblicati indicano che il principale responsabile è il clavulanato. Infatti, i tassi di incidenza della diarrea sono più elevati per l'associazione amoxicillina-acido clavulanico vs alla sola amoxicillina<sup>32,33</sup>. Inoltre, una revisione e metanalisi di 25 studi randomizzati controllati con placebo che hanno coinvolto adulti e bambini di varie età e con varie indicazioni, alcuni dei quali sono stati trattati con amoxicillina da sola e altri con amoxicillina-acido clavulanico, la diarrea era attribuibile principalmente alla somministrazione di amoxicillina-acido clavulanico<sup>34</sup>. Pertanto, nel corso degli anni, per migliorare il profilo di tollerabilità dell'amoxicillina-acido clavulanico, in particolare riducendo l'incidenza di diarrea, la tendenza è stata quella di ridurre la dose totale di clavulanato e di aumentare la dose di amoxicillina per migliorarne l'efficacia contro *S. pneumoniae* non sensibile<sup>35</sup>. Hoberman et al, infatti, hanno riportato che l'incidenza di diarrea è dose-dipendente con tassi più bassi in coloro che assumono acido clavulanico a dosaggi inferiori rispetto a quelli comunemente

utilizzati in ambito pediatrico. Tale riduzione del dosaggio non determina, inoltre, una riduzione dell'efficacia clinica<sup>36</sup>.

Pertanto, l'impiego di acido clavulanico a dosaggi più bassi sembra determinare un miglior profilo di sicurezza pur garantendo livelli plasmatici di farmaco efficaci.

In conclusione, alla luce delle suddette considerazioni, in assenza di evidenze scientifiche specifiche in merito alla relazione dose-risposta (PK/PD) dell'acido clavulanico, sarebbe preferibile considerare di prima scelta mantenere la dose di acido clavulanico raccomandata ed integrare la dose di amoxicillina con una sospensione di amoxicillina semplice, secondo il seguente schema:

amoxicillina-acido clavulanico  
(amoxicillina alla dose di 40 mg/kg/die): 0,5 ml/kg /die, suddivisa in 3 somministrazioni integrata con amoxicillina semplice  
alla dose di 50 mg/kg/die: 1 ml/kg/die suddivisa in 3 somministrazioni.

Se l'integrazione non fosse possibile, solo come seconda scelta si somministrerà l'intera dose di amoxicillina con l'associazione amoxicillina-acido clavulanico.

**Bibliografia**

1. Rapporto sull'uso dei farmaci antibiotici 2009. Analisi del consumo territoriale nelle regioni italiane. Agenzia Italiana del Farmaco
2. Linee d'indirizzo e coordinamento per le aziende sanitarie ed ospedaliere della Campania sull'uso appropriato degli antibiotici e sul controllo delle infezioni da organismi multiresistenti per l'attuazione delle Azioni specifiche previste dal Piano Regionale della Prevenzione 2014-2018\_ Deliberazione Giunta Regionale n.767 del 28/12/2016
3. Rapporto Nazionale "L'Uso degli antibiotici in Italia - anno 2020" pubblicato dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).
4. Eron L.J. Parenteral antibiotic therapy in outpatients: quality assurance and other issues in a pro-hospital. *Chemother.* 1991;37(suppl 2):14s-20s.
5. Neu, H.C., Wilson, A.P.R., Gruneberg, R.N. Amoxicillin/clavulanic acid: a review of its efficacy in over 38,500 patients from 1979 to 1992. *J. Chemother.* 1993;5:67-93.
6. Rao B.R., Rambhau D. Chronopharmacokinetics of sulphamethoxazole in human volunteers. *Drug Invest.* 1992;4:199-204.
7. Brown, R.B. Outpatient parenteral antibiotic therapy: selecting the patient. *Hospital Practice.* 1993;28(Suppl.1):S11-15.
8. Craig W.A. Antimicrobial resistance issues of the future. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1996;25: 213-217.
9. Marchese A., Debbia E.A., Arvigo A., Pesce A., Schito G.C. Susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* strains isolated in Italy to penicillin and ten other antibiotics. *J Antimicrob Chemother.* 1995;36:833-837.
10. Pradier C., Dunais B., Carsenti-Etesse H., Dellamonica P. Pneumococcal resistance patterns in Europe. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1997;16:644-647.
11. Schito G.C. Evoluzione dell'antibiotico terapia: una battaglia tra germi e farmaci. In: "Qualità delle cure e contenimento dei costi nella gestione delle malattie infettive: opportunità e tendenze dell'antibiotico terapia parenterale domiciliare" a cura della Società Italiana di Medicina Generale (SIMG), Arti Grafiche Garzanti Verga, Milano 1997,17-23.
12. Mostaghim M, McMullan BJ, Rowles G. Penicillin - getting prescribing right for children. *Aust Prescr.* 2020 Jun;43(3):81-84
13. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto del Velamox® [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName = footer\\_003582\\_023097\\_RCP.pdf&sys = m0b113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName = footer_003582_023097_RCP.pdf&sys = m0b113)
14. Drusano, G. L. (2004). Antimicrobial pharmacodynamics: Critical interactions of 'bug and drug.' *Nature Reviews Microbiology*, 2, 289–300.
15. Craig, W. A. (1998). Pharmacokinetic/pharmacodynamics parameters: Rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clinical Infectious Diseases*, 26, 1–10
16. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Testing. 32nd ed. CLSI supplement M100. Wayne, PA. CLSI; 2022. Available at: <http://em100.edaptivedocs.net/Login.aspx>
17. Yu D, Bio LL. Shedding Light on Amoxicillin, Amoxicillin-clavulanate, and Cephalexin Dosing in Children from a Pharmacist's Perspective. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2022 Dec 28;11(12):594-602.
18. Thabit AK, Fatani DF, Bamakhrama MS, Barnawi OA, Basudan LO, Alhejaili SF. Antibiotic penetration into bone and joints: an updated review. *Int J Infect Dis* 2019;81:128e36.
19. Dinis PB, Monteiro MC, Martins ML, Silva N, Gomes A. Sinus tissue pharmacokinetics after oral administration of amoxicillin/clavulanic acid. *Laryngoscope.* 2000 Jun;110(6):1050-5
20. Kment G, Georgopoulos A, Ridl W, Mühlbacher J. Amoxicillin concentrations in nasal secretions of patients with acute uncomplicated sinusitis and in paranasal sinus mucosa of patients with chronic sinusitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 1995;252(4):236-8
21. Leung AK, Kellner JD. Acute sinusitis in children: diagnosis and management. *J Pediatr Health Care.* 2004 Mar-Apr;18(2):72-6
22. 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
23. Westphal JF, Jehl F, Brogard JM, Carbon C. Amoxicillin intestinal absorption reduction by amiloride: possible role of the Na(+)-H+ exchanger. *Clin Pharmacol Ther.* 1995 Mar;57(3):257-64
24. Femke de Velde, Brenda C. M. de Winter, Birgit C. P. Koch, Teun van Gelder, Johan W. Mouton, on behalf of the COMBACTE-NET consortium, Non-linear absorption pharmacokinetics of amoxicillin: consequences for dosing regimens and clinical breakpoints, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 71, Issue 10, October 2016, Pages 2909–2917.
25. [https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER-EARS-Net-2021\\_2022-final.pdf](https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER-EARS-Net-2021_2022-final.pdf).
26. Keij FM, Tramper-Stranders GA, Koch BCP, Reiss IKM, Muller AE, Kornelisse RF, Allegaert K. Pharmacokinetics of Clavulanic Acid in the Pediatric Population: A Systematic Literature Review. *Clin Pharmacokinet.* 2022 May;61(5):637-653.
27. Schaad UB, Casey PA, Ravenscroft AT. Pharmacokinetics of a syrup formulation of amoxicillin-potassium clavulanate in children. *J Antimicrob Chemother.* 1986 Mar;17(3):341-5.
28. Al Roomi LG, Sutton AM, Cockburn F, McAllister TA. Amoxicillin and clavulanic acid in the treatment of urinary infection. *Arch Dis Child.* 1984 Mar;59(3):256-9.
29. van Niekerk CH, van den Ende J, Hundt HK, Louw EA. Pharmacokinetic study of a paediatric formulation of amoxicillin and clavulanic acid in children. *Eur J Clin Pharmacol.* 1985;29(2):235-9.
30. Hoberman A, Paradise JL, Rockette HE, Shaikh N, Wald ER, Kearney DH, Colborn DK, Kurs-Lasky M, Bhatnagar S, Haralam MA, Zoffel LM, Jenkins C, Pope MA, Balentine TL, and Barbadora KA. 2011. Treatment of acute otitis media in children under 2 years of age. *N Engl J Med*364:105–115;
31. Tähtinen PA, Laine MK, Huovinen P, Jalava J, Ruuskanen O, and Ruohola A. 2011. A placebo-controlled trial of antimicrobial treatment for acute otitis media. *N Engl J Med*364:116–126.
32. Damoiseaux RA, van Balen FA, Hoes AW, Verheij TJ, and de Melker RA. 2000. Primary care based randomised, double blind trial of amoxicillin versus placebo for acute otitis media in children aged under 2 years. *Br Med J*320:350–354.
33. Arguedas A, Empananza P, Schwartz RH, Soley C, Guevara S, de Capraris PJ, and Espinoza G. 2005. A randomized, multicenter, double blind, double dummy trial of single dose azithromycin versus high dose amoxicillin for treatment of uncomplicated acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J*24:153–161.
34. Gillies M, Ranakusuma A, Hoffmann T, Thorning S, McGuire T, Glasziou P, and Del Mar C. 2015. Common harms from amoxicillin: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials for any indication. *Can Med Assoc J*187:E21–E31.
35. Dagan R, Hoberman A, Johnson C, Leibovitz EL, Arguedas A, Rose FV, Wynne BR, and Jacobs MR. 2001. Bacteriologic and clinical efficacy of high dose amoxicillin/clavulanate in children with acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J*20:829–837.
36. Hoberman A, Paradise JL, Rockette HE, Jeong JH, Kearney DH, Bhatnagar S, et al. Reduced-concentration clavulanate for young children with acute otitis media. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(7):e00238–e317.

## ALLERGIA AGLI ANTIBIOTICI $\beta$ -LATTAMICI

Gli antibiotici  $\beta$ -lattamici (BL) rappresentano i farmaci più comunemente causa di allergia IgE e non IgE-mediata nel bambino. Sono classificati in quattro gruppi principali (penicilline, cefalosporine, carbapenemi, monobattami) a cui devono essere aggiunti gli inibitori delle beta-lattamasi (acido clavulanico, sulbactam) associati a BL in alcune preparazioni commerciali. Questi farmaci strutturalmente condividono l'anello  $\beta$ -lattamico centrale e differiscono tra loro per le catene laterali. Negli ultimi dieci anni il ruolo delle catene laterali come determinanti antigenici è stato ampiamente valorizzato, in particolare nelle reazioni di ipersensibilità ad amoxicillina e cefalosporine<sup>1</sup>. La reazione avversa alla penicillina rappresenta una delle più comuni allergie ai farmaci con una prevalenza che varia dal 5% al 10%. Dopo un corretto iter diagnostico, tuttavia, la prevalenza si riduce ampiamente (0.7%-1% dei casi). Deve inoltre essere considerato che la tolleranza all'amoxicillina dopo un nuovo tentativo di somministrazione a distanza di tempo sembra essere molto alta. Approssimativamente dal 90% al 95% dei pazienti che riferiscono un'allergia alle penicilline possono tollerare un *rechallenge* dopo l'esecuzione di una appropriata valutazione allergologica. La discrepanza tra quanto riportato e la dimostrazione effettiva di un'allergia alla penicillina può essere spiegata dalla riduzione nel tempo delle IgEs verso la penicillina, ma anche da una errata classificazione di una manifestazione infettiva come reazione avversa al farmaco<sup>2</sup>. Analogamente diversi studi hanno osservato una risensibilizzazione

(ossia una conversione alla positività del test cutaneo) dopo un Test di Provocazione Orale negativo, con una frequenza compresa tra lo 0,9% ed il 27,9%<sup>3</sup>.

L'Anafilassi rappresenta certamente la manifestazione IgE-mediata più grave di reazione avversa ai farmaci. Le morti per anafilassi dovute alle più svariate cause nel mondo sono rare, variando dallo 0.33% al 3% /1,000.000 soggetti/anno. Di queste anafilassi fatali, in USA, il 58,8% è imputabile ai farmaci di cui le penicilline sono responsabili dal 13,1 al 40,7% dei casi (soprattutto amoxicillina) e le cefalosporine dal 5,4% al 9,5% dei casi<sup>4</sup>.

Le reazioni avverse ai BL si distinguono, in base al meccanismo patogenetico, in IgE-mediate in cui sono in causa risposte immunitarie di tipo I e reazioni non IgE-mediate in cui possono essere chiamate in causa risposte immunitarie di tipo II-IV della classificazione di Gell e Coombs. In base al tempo che intercorre tra assunzione e insorgenza dei sintomi, le reazioni di ipersensibilità a  $\beta$ -lattamici possono essere distinte in immediate (comparsa dei sintomi entro 1 ora) e ritardate (comparsa dopo 1 ora). Tale distinzione, molto utile nella pratica quotidiana, non è da tutti accettata. Infatti, in alcuni casi, l'insorgenza di orticaria può avvenire dopo diverse ore dalla somministrazione (in genere tra 1 e 6 ore, ma a volte anche più tardivamente). Al tempo stesso alcune reazioni ritardate, che nella maggior parte dei casi insorgono dopo 24 ore dalla somministrazione, possono iniziare entro poche ore dalla assunzione del farmaco (reazioni definite "accelerate"). Quindi nel periodo che va dalla prima alla

ventiquattresima ora ci può essere la comparsa di reazioni cutanee sia immediate che ritardate<sup>5-7</sup>.

Romano et al.<sup>8</sup>, del tutto recentemente, hanno realizzato una stratificazione del rischio nell'allergia ai BL, tenendo conto da un lato del meccanismo patogenetico coinvolto e del tempo di comparsa dei sintomi (reazioni immediate o ritardate) e dall'altro della sintomatologia presentata dal paziente. In particolare, l'esantema maculo-papulare (MPE), una delle più frequenti manifestazioni ritardate di reazione avversa ai BL, può essere distinto in:

- Esantema maculo-papulare grave che rappresenta una reazione non IgE-mediata classificata ad alto rischio. Viene definito "eruzione cutanea diffusa che può diventare confluyente e svilupparsi in eritrodermia, dura > 1 settimana con coinvolgimento sistemico (ad es. febbre, eosinofilia; raramente appaiono vescicole o pustole minime)".
- Esantema maculo-papulare lieve/moderato, evidente specialmente nei bambini, che rappresenta una reazione non IgE-mediata classificata a basso rischio. La forma moderata viene definita "eruzione cutanea più o meno diffusa, di durata > 1 settimana, senza coinvolgimento sistemico. La forma lieve viene definita "eruzione cutanea più o meno diffusa", di durata < 1 settimana, senza coinvolgimento sistemico (Tabella n. 1). Distinti algoritmi diagnostici e terapeutici possono essere applicati a seconda della stratificazione del rischio del paziente ad alto o basso rischio in base alla morfologia ed alla cronologia della reazione, immediata o non immediata, alla gravità della

**Tabella 1. Stratificazione del rischio nell'allergia ai β-lattamici (modificata da Romano et al. 2020<sup>8</sup>)**

Pazienti ad alto rischio	Pazienti a basso rischio
<i>Reazioni immediate</i>	<i>Reazioni immediate</i>
Anafilassi	Prurito generalizzato isolato che non ha richiesto il trattamento
Ipotensione	
Edema laringeo	
Broncospasmo	Sintomi gastrointestinali isolati (es. nausea, diarrea, vomito)
Orticaria generale e/o angioedema	Orticaria locale alla somministrazione parenterale
Eritema generalizzato	
<i>Reazioni non immediate</i>	<i>Reazioni non immediate</i>
Sindrome di Steven-johnson	Dermatite da contatto
Necrolisi epidermica tossica	Dermatite sistemica da contatto
Reazione/eruzione con eosinofilia e sintomi sistemici	Reazione infiltrativa locale alla somministrazione intramuscolo
Eruzione bollosa fissa generalizzata	Esantema esfoliativo palmare
Pustolosi esantematica acuta generale	Eruzione fissa da farmaco
Dermatosi bollosa lineare da IgA	Orticaria a comparsa ritardata
Esantema maculopapulare grave (MPE)	MPE lieve/moderato nei bambini
Vasculite sistemica (malattia da siero)	Esantema simmetrico intertriginoso flessorio correlato al farmaco
Manifestazioni d'organo specifiche	
Malattie autoimmuni indotte da farmaci	

**Tabella 2. Cross-reattività tra catene laterali dei β-lattamici (da Pichichero 2005<sup>11</sup>, modificato)**

Struttura chimica catena laterale -7						
Catena laterale simile				Catena laterale diversa		
Penicillina G	Amoxicillina	Cefotaxime	Cefuroxime	Ceftazidime		
Cefaloridina	Ampicillina	Ceftizoxime	Cefoperazone	Cefixima		
Cefalotina	Cefaclor	Ceftriaxone	Cefdinir	Ceftibuten		
Cefoxitin	Cefalessina	Cefpodoxime	Cefotetan	Cefotiam		
	Cefradina	Cefpirome	Cefonocid	Cefamandolo		
	Cefproxil	Cefepime	Cefazolina	Cefmetazolo		
	Cefatrizina	Cefetamet	Cefsulodin	Cefapirina		
	Cefadroxil	Cefteram		Moxalactam		
Struttura chimica catena laterale -3						
Cefadroxil	Cefmetazolo	Cefotaxime	Ceftibuten	Cefuroxime	Cefixima	Cefpodoxime
Cefalessina	Cefoperazone	Cefalotina	Ceftizoxime	Cefoxitin	Cefdinir	Cefproxil
Cefradina	Cefotetan	Cefapirina				Ceftibuten
	Cefamandolo					Ceftriaxone
						Cefepime
						Cefpirome
						Cefazolina
						Cefaclor
						Ceftazidime

reazione o alla progressione della sintomatologia con reazioni sempre più gravi.

Il rischio di cross-reattività clinica tra penicilline e cefalosporine rappresenta un problema tuttora contro-

verso e in molti casi sopravvalutato<sup>9</sup>. Una recente RS con metanalisi<sup>10</sup> ha determinato la cross-reattività verso cefalosporine in pazienti con dimostrata allergia alle penicilline sia IgE-mediata che cellulo-mediata. Il

rischio di cross-reattività varia in relazione al grado di somiglianza tra le catene laterali: 16,45% per aminocefalosporine con catene laterali identiche alla penicillina, 5,6% per alcune cefalosporine con una somi-

gianza intermedia e 2,11 % per tutte quelle di terza generazione, con una catena laterale diversa (Tabella 2).

Provvedimenti nei riguardi di eventuali reazioni di cross-reattività tra BL, in particolare tra penicilline e cefalosporine, andrebbero presi solo dopo aver accertato la reale presenza di allergia al BL sospetto. Qualora un work up allergologico non sia stato effettuato, la gestione dei pazienti con sospetta iper-

sensibilità ai BL dipende dal loro profilo di rischio, dalla possibilità o meno di accedere rapidamente ad un centro di allergologia e dalla indicazione clinica all'impiego terapeutico del BL sospetto o di un farmaco alternativo. Qualora il paziente abbia manifestato una sospetta reazione immediata o non-immediata ad una penicillina, definibile a basso rischio (Tabella 1), nella immediata necessità che

venga instaurata una terapia, la scelta può essere orientata verso una cefalosporina di terza generazione con catene laterali diverse. Qualora, invece, il paziente abbia manifestato una sospetta reazione immediata o non-immediata ad alto rischio e non abbia potuto eseguire un work up allergologico, si raccomanda di optare per un antibiotico alternativo rispetto ai BL<sup>8</sup>.

## Bibliografia

1. Jeimy S, Ben-Shoshan M, Abrams E. Practical guide for evaluation and management of beta-lactam allergy: position statement from the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2020;16. doi:<https://doi.org/10.1186/s13223-020-00494-2>.
2. Broyles AD, Banerji A, Barmettler S, Biggs CM, Blumenthal K, Brennan PJ, et al. Practical Guidance for the Evaluation and Management of Drug Hypersensitivity: Specific Drugs. *J Allergy Clin Immunol Pract* October 2020.
3. Goldberg A, Confino-Cohen R. Skin testing and oral penicillin challenge in patients with a history of remote penicillin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100:37-43.
4. Regateiro FS, Marques ML, Rebelo Gomes E. Drug-Induced Anaphylaxis: An Update on Epidemiology and Risk Factors *Int Arch Allergy Immunol* 2020;181:481-487
5. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy* 69 (2014) 420-437
6. Gomes ER, Brockow S, Kuyucu S, Saretta F, Mori F, Blanca Lopez N, et al. Drug hypersensitivity in children: report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group. *Allergy* 71 (2016) 149-161
7. Broyles AD, Banerji A, Barmettler S, Biggs CM, Blumenthal K, Brennan PJ, et al. Practical Guidance for the Evaluation and Management of Drug
8. Romano A, Markovic MA, Barbaud A, et al. Towards a more precise diagnosis of hypersensitivity to betalactams – an EAACI position paper. *Allergy.* 2020;75:1300-1315.
9. Pichichero ME, Casey JR. Safe use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;136:340-7.
10. Picard M, Robitaille G, Karam F, Daigle M, Bedard F, Biron E et al. Cross-reactivity to cephalosporin and carbapenems in penicillin-allergic patients: two systematic reviews and meta-analyses. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* Volume 7, Issue 8, November-December 2019, Pages 2722-2738.e5
11. Pichichero ME. A review of evidence supporting the American Academy of Pediatrics recommendation for prescribing cephalosporin antibiotics for penicillin allergic patients. *Pediatrics* 2005;115:1048-57

## 1. FARINGOTONSILLITI

### DEFINIZIONE FARINGOTONSILLITE

- Processo infiammatorio a carico di faringe e/o delle tonsille, nella maggior parte dei casi riconducibile a eziologia infettiva<sup>1</sup>

### DEFINIZIONE STATO DI PORTATORE DI STREPTOCOCCO BETA EMOLITICO GRUPPO A

- Presenza di SBEA a livello del faringe, testimoniato da un tampone faringeo positivo, in assenza di infezione, flogosi concomitante e di una risposta immunologica all'agente stesso<sup>9</sup>

La faringotonsillite acuta (FT) è una condizione di frequente riscontro nella pratica clinica, essa comporta circa il 2-5% delle visite pediatriche

e rappresenta una delle principali cause di prescrizione di terapia antibiotica in età pediatrica in Italia<sup>1-3</sup>. Nella maggior parte dei casi, la fa-

ringotonsillite acuta è riconducibile a una causa infettiva, i patogeni più frequenti sono riportati nella tabella 1.

**Tabella 1. Cause infettive di faringotonsillite**

FARINGOTONSILLITE VIRALE	FARINGOTONSILLITE BATTERICA	FARINGOTONSILLITE MICOTICA
Rhinovirus	<i>Streptococcus pyogenes (SBEGA)</i>	<i>Candida albicans</i>
Adenovirus	<i>Haemophilus influenzae</i>	
Coxsackievirus	<i>Chlamydia pneumoniae</i>	
Coronavirus	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	
Virus Respiratorio Sinciziale	<i>Arcanobacterium haemolyticum</i>	
Virus di Epstein-Barr	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	
Orthomyxoviridae	<i>Treponema pallidum</i>	
Herpes simplex	<i>Fusobacterium necrophorum</i>	

Lo SBEGA è responsabile di circa il 25% dei casi di faringite in età pediatrica<sup>4</sup>. La faringite streptococcica interessa principalmente i bambini in età scolare e gli adolescenti, con una prevalenza del 19.3-30.1% tra i 5 e i 19 anni. La FT da SBEGA è considerata rara al di sotto dei 3 anni d'età<sup>1,4,5</sup>, sebbene dati recenti riportino una prevalenza fino al 34%, suggerendo una maggior cautela nell'approccio alla diagnosi di FT in tale fascia d'età<sup>6</sup>.

Nelle regioni con clima temperato, il picco di incidenza si raggiunge tra la fine dell'autunno e la stagione primaverile; occasionalmente può avere un andamento epidemico. Il periodo d'incubazione varia dai 2 ai 5 giorni<sup>7</sup>.

È importante sottolineare che circa il 10-25% dei bambini che risultano positivi per SBEGA sono in realtà portatori di SBEGA<sup>8-10</sup>. Lo stato di portatore può perdurare da settimane a mesi, ma è associato a un

rischio minimo di complicanze, sia suppurative che non suppurative, e a basso rischio di trasmissione interindividuale<sup>5</sup>. Lo stato di portatore deve essere correttamente diagnosticato nelle infezioni virali intercorrenti, facendo particolare attenzione a segni e sintomi suggestivi di infezione virale, come rinorrea, starnuti e tosse. Alla luce di tali evidenze, non è raccomandata la ricerca né il trattamento dei soggetti portatori di SBEGA<sup>8,9,11-13</sup>.

**COMPLICANZE**

Tipicamente, la FT da SBEGA presenta un decorso benigno con risoluzione del quadro entro 3-7 giorni [5]. Tuttavia in una minoranza di casi l'infezione streptococcica può associarsi a complicanze che possono essere distinte in suppurative e non suppurative<sup>1</sup>.

Le **complicanze suppurative** sono conseguenti a una estensione dell'infezione nei tessuti adiacen-

ti causando ascessi peritonsillare, parafaringeo, o retrofaringeo, otite media, sinusite, mastoidite. Più raramente, le complicanze suppurative sono rappresentate da tromboflebite della vena giugulare, meningite, ascesso cerebrale, polmonite, focolai settici metastatici (artrite suppurativa, osteomielite, endocardite)<sup>1,14,15</sup>.

Le **complicanze non suppurative** sono rappresentate da MR e glomerulonefrite acuta post-strepto-

coccica<sup>14</sup>. La diagnosi di MR è clinica e supportata dai Criteri di Jones del 2015<sup>16</sup>. Essa è più frequente nei soggetti con età compresa tra 5 e 14 anni, ed è rara al di sotto dei 3 anni d'età<sup>1,9,17</sup>. Tuttavia, in uno studio di coorte retrospettivo italiano il 13,6% dei pazienti con MR aveva un'età inferiore ai 5 anni<sup>18</sup>. L'epidemiologia della MR varia nelle diverse aree del mondo (tabella 2).

**Tabella 2. Incidenza annuale malattia reumatica\* per 100.000 soggetti in età pediatrica**

Paese	Incidenza annuale (per 100.000 persone)
<b>Abruzzo</b> [18]	4,1
<b>Italia</b> <b>Lombardia</b> [19]	5,7*
<b>Toscana</b> [20]	0,9-7,33*
<b>Stati Uniti</b> [21]	0,61
<b>Galles</b> [22]	0,81
<b>Israele</b> [23]	0,54 per 1000 ospedalizzazioni
<b>Turchia</b> [24]	3,3-14,4
<b>Uganda</b> [25]	13-25
<b>India</b> [26]	8,7
<b>Australia</b> [27]	Indigeni 71,9 non-Indigeni 0,6
<b>Nuova Zelanda</b> [28]	Non indigeni 1,6 Maori 35,9 Isole del Pacifico 79,6

Europa, Stati Uniti e Canada sono ritenuti Paesi a basso rischio<sup>3</sup>, secondo gli attuali Criteri di Jones che definiscono un basso rischio in presenza di un'incidenza annuale di MR inferiore a 2 per 100.000 bambini in età scolare<sup>16</sup>. Gli studi epidemiologici riguardo l'impatto della MR in Italia sono scarsi, i dati disponibili derivano perlopiù dalle regioni del Nord e del Centro Italia e riportano un'incidenza annua che varia da 0.9 a 7.33 casi

per 100000 bambini<sup>18-20</sup>. Analogamente negli Stati Uniti, sono stati descritti picchi di incidenza fino a 14/100.000 abitanti<sup>17</sup>. Tali dati dimostrano che la MR non è assente in tali aree geografiche e rappresenta ancora una delle principali cause di cardiopatia in età pediatrica<sup>18</sup>. Pertanto, è fondamentale tenere in considerazione i dati epidemiologici più recenti in modo da poter correttamente applicare i Criteri di Jones che differiscono in

base al rischio della popolazione in esame.

**ASPETTI DIAGNOSTICI E GESTIONE DELLA FT**

La distinzione su base clinica tra FT batterica, virale o di altra natura è ardua data la sovrapposizione delle manifestazioni. Come riportato nella Tabella 3, alcuni sintomi sono più frequentemente associati a eziologia streptococcica o vira-

le8, 9] tuttavia nessuno di questi segni o sintomi è specifico per un dato agente eziologico. Ad esempio, l'essudato tonsillare, ritenuto erroneamente elemento patognomonico di infezione da SBEGA, può essere determinato da diverse infezioni virali, come Adenovirus e virus di Epstein-Barr. Il rash scar-

lattiniforme e le petecchie palatali sono tra i segni più suggestivi di faringite streptococcica, tuttavia, essi sono raramente presenti<sup>7,29</sup>. Al di sotto dei 3 anni d'età, *S. pyogenes* determina raramente una faringotonsillite essudativa, più spesso si manifesta in maniera aspecifica con febbre moderata, irritabilità e

riduzione dell'appetito<sup>7,8,13</sup>. Alcuni autori riportano la possibile presenza di rinite mucopurulenta in questa fascia d'età<sup>7</sup>. Al contrario, al di sopra dei 3 anni, la rinite è considerata fortemente suggestiva di infezione virale<sup>1,8,11</sup>.

**Tabella 3. Segni e sintomi più comuni di faringite ad eziologia infettiva<sup>1,8</sup>**

	Virale	Batterica ( <i>S. pyogenes</i> )	Fungina
<b>Segni e sintomi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Congiuntivite</li> <li>• Coriza</li> <li>• Rinorrea</li> <li>• Tosse</li> <li>• Diarrea</li> <li>• Raucedine</li> <li>• Ulcere orali</li> <li>• Vescicole orali</li> <li>• Astenia</li> <li>• Esantema virale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Febbre</li> <li>• Essudato tonsillare</li> <li>• Petecchie palatali</li> <li>• Linfadenopatia cervicale dolente</li> <li>• Rash scarlattiniforme</li> <li>• Cefalea</li> <li>• Nausea</li> <li>• Vomito</li> <li>• Addominalgia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ageusia</li> <li>• Placche orofaringea biancastre</li> <li>• Chiazze orofaringee eritematose</li> <li>• Cheilite angolare</li> </ul>

L'identificazione del microrganismo può essere ottenuta tramite indagini microbiologiche la cui attendibilità dipende dall'adeguatezza della raccolta del campione, che deve essere prelevato dalla parete posteriore dell'orofaringe e dalla superficie di entrambe le tonsille per mezzo di un tampone, evitando il contatto con altre zone del cavo orale e con la saliva per impedire la contaminazione con la flora saprofita del tratto respiratorio<sup>11,30</sup>. Il campione raccolto può essere analizzato mediante test antigenico rapido (*Rapid Antigen Detection Test* [RADT]), esame colturale o test molecolari. Nessuno dei suddetti

esami è in grado di discriminare un soggetto affetto da FT da SBEGA da un portatore di SBEGA con faringite intercorrente causata da altro agente infettivo<sup>9</sup>.

I **RADT** presentano tempi di referenziazione brevi che variano dai 5 ai 7 minuti. Secondo una revisione Cochrane del 2016, presentano una sensibilità pari a 85.6% (83.3-87.6%), una specificità pari a 95.4% (94.5-96.2%) e un valore predittivo negativo pari al 93.9% (93.1-94.6%)<sup>31</sup>. Una revisione sistematica del 2020 riporta una sensibilità pari all' 82.9-94.6% e una specificità pari all' 84.9-99.1%<sup>32</sup>. Alla luce di tali dati, un esito positivo sarebbe

sufficiente a sostenere la decisione di intraprendere una terapia antibiotica nei bambini con FT. Tuttavia, vista la bassa sensibilità di alcuni test, è imperativo considerare il contesto epidemiologico, in termini di prevalenza della patologia e tasso di incidenza delle complicanze ad essa associate, al fine di stabilire la necessità di eseguire un esame colturale di conferma in caso di test rapido negativo<sup>31</sup>.

L'**esame colturale** su agar-sangue è considerato il *gold standard* per la diagnosi eziologica<sup>33,34</sup>. Esso, in condizioni ideali, presenta una sensibilità pari al 90-95% e una specificità fino al 99%, tuttavia

nella pratica clinica la sensibilità si riduce variando tra 72% e 87%. I tempi di refertazione sono lunghi fino a 48 ore, con possibile ritardo della decisione terapeutica<sup>35,36</sup>. I test molecolari sfruttano **tecniche di amplificazione degli acidi nucleici (NAT)** e sono caratterizzati da sensibilità pari a 93-100% e specificità del 98-99.6%<sup>33</sup>. Essi, presen-

tano tempi di refertazione brevi, ma costi maggiori, inoltre richiedono un adeguato addestramento degli operatori per poter garantire risultati attendibili<sup>35,37,38</sup>.

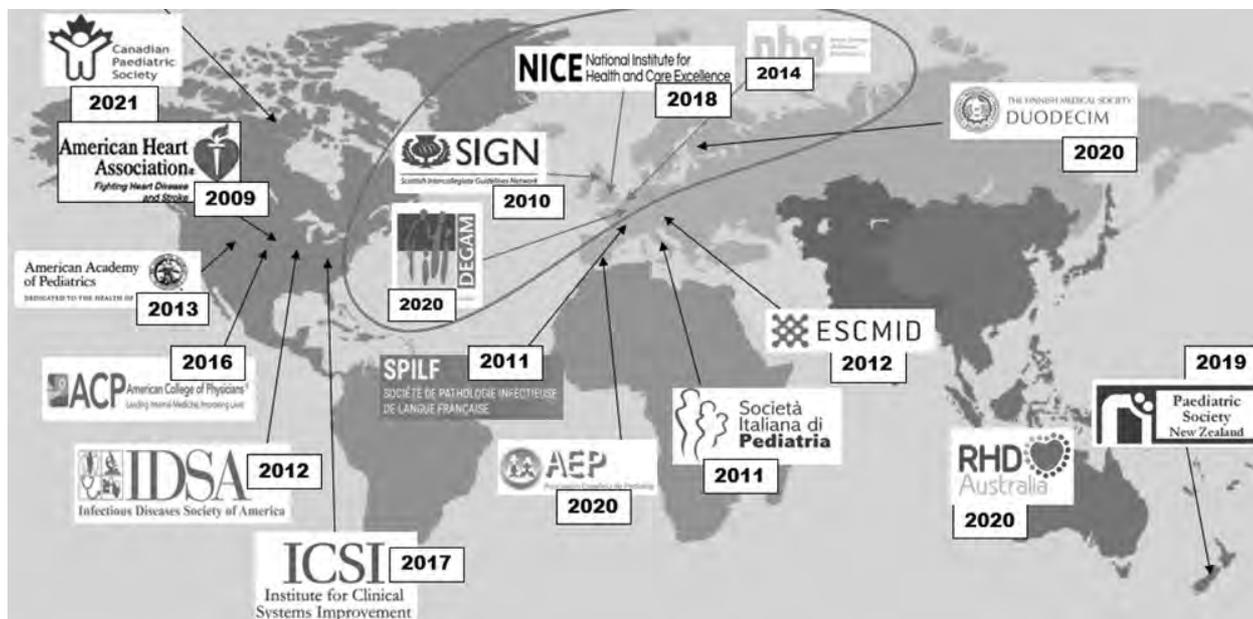
Al fine di facilitare l'identificazione della FT da SBEGA, nel tempo sono stati proposti diversi sistemi a punteggio, i più diffusi sono sintetizzati nella tabella 4.

Le linee guida (LG) dei principali paesi Occidentali si esprimono riguardo le modalità di diagnosi e trattamento delle faringotonsillite presentando notevoli differenze che permettono di suddividere le linee guida analizzate in due gruppi (Figura 1)<sup>8, 9, 11-13, 30, 41-52</sup>

**Tabella 4. Score clinici per faringotonsillite acuta da SBEGA**

Centor score modificato secondo McIsaac <sup>39</sup>		FeverPAIN score <sup>40</sup>	
Clinica	Punteggio	Clinica	Punteggio
<b>Febbre &gt; 38°C</b>	1	Febbre nelle 24 ore precedenti	1
<b>Linfoadenopatia cervicale anteriore dolente</b>	1	Essudato tonsillare	1
<b>Presenza dei sintomi da meno di 3 giorni</b>	1	Esordio dei sintomi nei 3 giorni precedenti	1
<b>Essudato tonsillare</b>	1	Infiammazione tonsillare severa	1
<b>Assenza di tosse</b>	1	Assenza di tosse o coriza	1
<b>Età 5- 14 anni</b>	1		
<b>Età 15-44 anni</b>	0		
<b>Età ≥ 45 anni</b>	-1		

**Figura 1. Linee guida sulla gestione della faringotonsillite da SBEGA**



Il primo, composto dalle LG inglesi, scozzesi, tedesche e olandesi, considera la FT acuta, compresa quella sostenuta da SBEGA, una patologia benigna e autolimitante<sup>43, 48, 49, 51</sup>. Il secondo, che comprende le LG nord-americane ed europee, ritiene necessaria la diagnosi eziologica di FT da SBEGA al fine di intraprendere una corretta terapia antibiotica<sup>8, 9, 11-13, 42, 45, 50</sup>. Le LG che non raccomandano l'esecuzione di indagini microbiologiche sostengono un utilizzo giudizioso dell'antibioticoterapia, affermando che quest'ultima avrebbe un effetto limitato nel ridurre la durata della malattia e sull'incidenza delle complicanze suppurative. Inoltre, considerata la bassa incidenza di MR nei paesi industrializzati l'uso di antibiotici su larga scala, con i relativi costi e gli effetti collaterali avrebbe un rapporto costo-beneficio svantaggioso. Al contrario le LG che raccomandano l'esecuzione di test microbiologici per la diagnosi basano il loro razionale sulla prevenzione della MR che, seppur ritenuta rara, è una patologia grave.

Per quanto riguarda l'aspetto diagnostico, tutte le LG sono in accordo nel non raccomandare esami ematici (tasso antistreptolisinico, proteina C reattiva e conta leucocitaria) per la diagnosi di faringite da SBEGA e nel non raccomandare l'esecuzione di indagini microbiologiche al termine della terapia antibiotica. Le maggiori differenze riguardano la selezione dei pazienti da sottoporre a test microbiologici, la scelta e l'interpretazione di questi ultimi.

Secondo le raccomandazioni della *Infectious Diseases Society of Ame-*

*rica* (IDSA) e le LG spagnole e francesi, tutti i bambini con segni suggestivi di faringotonsillite ed età superiore ai 3 anni, eccetto quelli con sintomatologia fortemente suggestiva di infezione virale (tosse, rinorrea, raucedine o ulcere orali), devono essere sottoposti a test microbiologici per la ricerca di SBEGA<sup>8,13,42</sup>. Al contrario, alcune LG europee e quelle canadesi suggeriscono l'utilizzo di score clinici come strumento di selezione dei pazienti da sottoporre a esami microbiologici, al fine di ridurre i falsi positivi e quindi un uso inappropriato della terapia antibiotica, come può avvenire in caso di soggetti portatori di SBEGA con faringite acuta intercorrente di altra origine<sup>11,12,45,49</sup>.

Per quanto riguarda l'utilizzo del RADT, le LG concordano nel ritenere un esito positivo sufficiente per porre diagnosi di FT da SBEGA, data l'alta specificità del test<sup>8, 11-13, 42, 50</sup>. In caso di esito negativo, vista la variabile sensibilità del test, le LG statunitensi e spagnole raccomandano l'esecuzione di un esame colturale di conferma<sup>8,13,15</sup>. Al contrario, quest'ultimo non è raccomandato di routine dalle restanti LG europee e canadesi, fatta eccezione per i casi con sintomatologia persistente o ingravescente<sup>11,12,45,50</sup>.

### **Utilizzo degli antibiotici e aderenza alle linee guida**

Una corretta selezione dei pazienti da sottoporre a test microbiologici è fondamentale per evitare diagnosi errate e un utilizzo inappropriato della terapia antibiotica. In Abruzzo è stato stimato che solo

l'8% dei pediatri di famiglia aderisce alle linee guida attuali per la diagnosi e il trattamento della faringite da SBEGA. In particolare, solo nel 34% dei casi è prescritta l'amoxicillina, come previsto dalle linee guida, mentre in più del 50% dei casi viene proposto l'assunzione di amoxicillina-acido clavulanico. Inoltre, il 63% dei pediatri è solito eseguire test microbiologici al termine della terapia, in disaccordo con le attuali raccomandazioni italiane e internazionali<sup>53</sup>. Numerosi studi europei e statunitensi riportano una situazione analoga<sup>54-56</sup>. Un recente studio di coorte italiano ha analizzato la gestione della faringite in ambito ambulatoriale nei bambini di età inferiore a 14 anni tra il 2010 e il 2015, osservando prescrizione di terapia antibiotica in più del 50% dei casi di faringite non sostenuta da SBEGA<sup>3</sup>. Ancor più preoccupante è il dato che emerge dal suddetto studio riguarda l'uso degli antibiotici a largo spettro, in quanto nel 22% dei casi di faringite diagnosticata esclusivamente su base clinica e nel 28% dei casi con test per SBEGA negativo sono state prescritte cefalosporine di terza generazione. Nei casi in cui è stato eseguito un esame microbiologico, in presenza di test positivo per SBEGA è stata più frequentemente utilizzata l'amoxicillina, in accordo con le linee guida, mentre nei casi in cui il test non è stato eseguito o è risultato negativo l'amoxicillina e l'amoxicillina-acido clavulanico sono state utilizzate in maniera in-differente<sup>3</sup>.

**Tabella 5. Confronto sinottico delle raccomandazioni per la gestione della faringotonsillite acuta da SBEGA**

Paese Anno	Score clinici	Test rapido	Esame colturale
Germania 2021 [48]	Mclsaac Centor o FeverPAIN	RADT se 3-15 anni con probabilità medio alta di infezione ( <i>score</i> > 3 punti) ma opzionale  < 3 non indicati test	Non raccomandata
UK NICE 2018 [49]	Fever PAIN o Centor <i>score</i>	Non raccomandato di routine	
Olanda 2014 [43]	Non indicato	Non raccomandati di routine, da eseguire solo in caso di decorso anomalo della malattia.	
Scozia SIGN 2010 [51]	Centor <i>score</i>	Non raccomandati di routine	
Canada CPS 2021 [12]	Centor <i>score</i>	RADT se Centor <i>score</i> > 3	Esame colturale in caso di RADT negativo solo in zone ad alta prevalenza
Spagna 2020 [13]	FeverPAIN, Mclsaac e Centor <i>score</i> sono equiparabili	A prescindere dallo <i>score</i> clinico: - > 3 anni con clinica suggestiva per FT e assenza di sintomi virali - Sospetto di MR o GNAPS. - FT acuta in pazienti con MR o suoi conviventi. - Contatto domiciliare in paziente con recente GNAPS - elevata incidenza o contatto di malattia streptococcica invasiva - Contatto domiciliare di paziente con FT acuta in caso di trasmissione intra familiare ripetuta. - < 3 anni in caso di contatto stretto con paziente con FT da SBEGA confermata e segni suggestivi di eziologia streptococcica	esame colturale in caso di RADT negativo o se non è possibile eseguire RADT [15]
Finlandia 2020 [44, 45]	Centor <i>score</i>	Se Centor <i>score</i> > 3 raccomandato RADT	Esame colturale di conferma solo se persistenza dei sintomi  Indicato esame colturale in caso di epidemia per valutare la suscettibilità antimicrobica
US ICSI 2017[52]	Centor <i>score</i>	Non testare se Centor < 3 o sintomi virali  Se Centor > 3 decisione condivisa con il caregiver testare solo se si decide per la terapia antibiotica	Nei bambini raccomandato esame colturale di conferma se RAT negativo
US ACP/CDC 2016 [46]	Centor <i>score</i>	Centor <i>score</i> < 3 non indicato test.  RADT/colturale o entrambi a tutti i soggetti con sintomi suggestivi di faringotonsillite streptococcica	

Terapia antibiotica	Test post terapia	Esami ematici	Ricerca/ terapia portatore SBEGA	Note
Terapia immediata se <i>score</i> > 4 Terapia posticipata se <i>score</i> 3 Penicillina V x 3 per 5-7 giorni	Non raccomandata di routine	Non raccomandati	Non menzionato	
Terapia posticipata se FeverPAIN 2-3 Terapia immediata se FeverPAIN 4-5 o Centor <i>score</i> 3-4 Penicillina V per 2-4 volte al giorno per 5-10 giorni	Non menzionato	Non menzionato	Non menzionato	RADT non efficace nel ridurre le prescrizioni di antibiotici. Non migliora l'out come rispetto al solo <i>score</i> clinico. L'utilizzo del RADT pertanto non è ritenuto cost-effective [57].
Solo in caso di decorso grave Penicillina; se infiltrato peritonsillare amoxicillina-acido clavulanico	Non menzionato	Non menzionato	Non menzionato	
Solo in caso di decorso severo Penicillina V per 4 volte al giorno per 10 giorni	Non menzionato	Non menzionati	Non menzionato	
Penicillina V per 2-3 volte al giorno per 10 giorni oppure amoxicillina 1-2 volte al giorno per 10 giorni	Non raccomandato	Non menzionato	Non raccomandati	
Penicillina V x 2 volte al giorno per 10 giorni Oppure amoxicillina per 2-3 volte per 10 giorni	Non raccomandata di routine.	Non menzionato	Non raccomandata	
Solo in caso di test positivo Penicillina V per 3 volte al giorno per 10 giorni	Non menzionato	Non menzionato	Non menzionato	
Solo se test positivo Penicillina V o amoxicillina	Non menzionato	Non raccomandati	Non menzionato	
Solo in caso di test positivo	Non menzionato	Non menzionato	Non menzionato	

**IMPIEGO GIUDIZIOSO DELLA TERAPIA ANTIBIOTICA NELLE INFEZIONI DELLE VIE AEREE IN ETÀ EVOLUTIVA**

Emilia Romagna 2015 [30]	Mclsaac	RADT se Mclsaac 3-4	Non indicato
US AAP 2013 [47]	Mc Isaac	Pazienti con sintomatologia suggestiva No in pazienti < 3 anni	
US IDSA 2012 [8]	Non menzionati	Pazienti con sintomatologia suggestiva No se sintomatologia virale e <3 anni, salvo fattori di rischio.	Nel bambino in tutti i casi di RADT negativo; nell'adulto solo se fattori di rischio
Europa ESCMID 2012 [50]	Centor Mclsaac	RADT se Centor o Mclsaac $\geq 3$	Non raccomandato di routine. Non necessaria conferma se RADT negativo
Italia 2011 [11]	Mclsaac	RADT se Mclsaac $\geq 2$ Non indicato se Mclsaac score pari a 0-1 o in presenza di 2 o più segni di infezione virale	Non raccomandato di routine. Non necessaria conferma se RADT negativo.
Francia 2011 [42]	Mc Isaac nell'adulto	Tutti i bambini a rischio con età > 3 aa. Nell'adulto solo se Mclsaac > 2	Non raccomandato di routine. Non necessaria conferma se RADT negativo.
US AHA 2009 [9]	Nessuno score indicato.	In tutti i soggetti con clinica suggestiva. Non indicato in caso di sintomatologia virale.	
Australia 2020 [58]	Non raccomandati nella popolazione a rischio	Non raccomandati	Nella popolazione ad alto rischio eseguire esame colturale se è possibile un follow up nei soggetti con clinica suggestiva.
Nuova Zelanda 2019 [59]	Non raccomandati nella popolazione ad alto rischio.	Indicati solo nella popolazione a basso rischio	Nella popolazione ad alto rischio eseguire esame colturale se è possibile un follow up nei soggetti con clinica suggestiva.  Popolazione a basso rischio non indicato, nemmeno come conferma di RAT negativo.

Mclsaac 3-4 e RADT positivo Mclsaac 5 anche senza esecuzione RADT  Amoxicillina in due dosi al giorno per 6 giorni	Non raccomandato.	Non menzionati	Non raccomandato  Se portatore cronico con Mclsaac 4-5 indicato trattamento, da sospendere se mancato miglioramento dei sintomi entro 24-48 ore.	Approccio valido > 2 anni d'età.
Solo se test positivo  Amoxicillina 1 volta al giorno	Non menzionato	Non menzionato	Non menzionato	
Penicillina V, Amoxicillina o penicillina G per 10 giorni.	Non raccomandato di routine.	Non raccomandati	Non raccomandato	
Nei pazienti con Centor 3-4 considerare terapia antibiotica  Penicillina V per 2-3/die per 10 giorni	Non menzionato	Non raccomandati	Non menzionato	
Solo se confermata gli esami microbiologici  Penicillina V o amoxicillina in 2-3 dosi per 10 giorni	Non raccomandato di routine	Non raccomandati	Non raccomandato	
Amoxicillina x 2 per 6 giorni	Non menzionato	Non menzionati	Non menzionato	
Penicillina V, amoxicillina o penicillina G per 10 giorni.	Non raccomandato di routine.	Non raccomandati	Non raccomandato	
Alto rischio MR e faringite: atb empirico previo tampone per SBEGA  Basso rischio MR: considerare terapia antibiotica solo se tampone positivo  Penicillina G singola somministrazione im oppure Penicillina V per due volte al giorno per 10 giorni	Non menzionato	Non menzionato	Non menzionato	Alto rischio: - zona endemica per MR - aree rurali o remote - Etnia Maori, Pacifica, Aborigena e sovraffollamento domestico e/o stato socioeconomico basso - storia personale di MR e età < 40 aa
Alto rischio terapia antibiotica empirica se sospetta faringite SBEGA, da interrompere se esame colturale negativo.  Basso rischio terapia solo se sintomi gravi o rischio di contagio (soggetti che lavorano a contatto con il pubblico, insegnanti, studenti)  Penicillina V per 2-3 volte al giorno per 10 giorni Oppure penicillina G in somministrazione singola im	Non raccomandato nella popolazione a basso rischio	Non menzionato	In situazioni ad alto rischio può essere indicata la ricerca e il trattamento dei soggetti portatori di SBEGA	Popolazione suddivisa in alto e basso rischio. Alto rischio se 2 o più dei seguenti criteri: - Etnia Maori o Pacifica, età 3-35 anni in particolare se 4-19 - Sovraffollamento - Aree con bassi livelli socioeconomici del nord dell'isola.

**Bibliografia**

1. Sykes EA, Wu V, Beyea MM (2020) Pharyngitis: Approach to diagnosis and treatment. *Can Fam Physician* 66:251–257
2. Dona D, Baraldi M, Brigadoi G, et al (2018) The Impact of Clinical Pathways on Antibiotic Prescribing for Acute Otitis Media and Pharyngitis in the Emergency Department. *Pediatr Infect Dis J* 37:901–907. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001976>
3. Barbieri E, Donà D, Cantarutti A, et al (2019) Antibiotic prescriptions in acute otitis media and pharyngitis in Italian pediatric outpatients. *Ital J Pediatr* 45:103. <https://doi.org/10.1186/s13052-019-0696-9>
4. Oliver J, Malliya Wadu E, Piersie N, et al (2018) Group A Streptococcus pharyngitis and pharyngeal carriage: A meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis* 12:e0006335. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006335>
5. Wessels MR (2011) Streptococcal Pharyngitis. *The New England Journal of Medicine* 364:648–655. <https://doi.org/10.1056/NEJMcip1009126>
6. Mendes N, Miguéis C, Lindo J, et al (2021) Retrospective study of group A Streptococcus oropharyngeal infection diagnosis using a rapid antigenic detection test in a paediatric population from the central region of Portugal. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 40:1235–1243. <https://doi.org/10.1007/s10096-021-04157-x>
7. Kimberlin D, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH (2021) American Academy of Pediatrics. Group A Streptococcal Infections. In: *Red Book, Red Book 2021 Report of the Committee on Infectious Disease*. Itasca, pp 694–707
8. Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, et al (2012) Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Group A Streptococcal Pharyngitis: 2012 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 55:e86–e102. <https://doi.org/10.1093/cid/cis629>
9. Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB, et al (2009) Prevention of Rheumatic Fever and Diagnosis and Treatment of Acute Streptococcal Pharyngitis. *Circulation* 119:1541–1551. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.191959>
10. Rick A-M, Zaheer HA, Martin JM (2020) Clinical Features of Group A Streptococcus in Children With Pharyngitis: Carriers versus Acute Infection. *Pediatr Infect Dis J* 39:483–488. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002602>
11. Chiappini E, Principi N, Mansi N, et al (2012) Management of acute pharyngitis in children: summary of the Italian National Institute of Health guidelines. *Clin Ther* 34:1442–1458.e2. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2012.04.028>
12. Canadian Paediatric Society (2021) Group A streptococcal (GAS) pharyngitis: A practical guide to diagnosis and treatment | Canadian Paediatric Society. <https://cps.ca/en/documents/position/group-a-streptococcal/>. Accessed 29 Apr 2022
13. Piñero Pérez R, Álvarez González F, Baquero-Artigao F, et al (2020) Actualización del documento de consenso sobre el diagnóstico y tratamiento de la faringoamigdalitis aguda. *Anales de Pediatría* 93:206.e1–206.e8. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.05.004>
14. Dietrich ML, Steele RW (2018) Group A Streptococcus. *Pediatrics In Review* 39:379–391. <https://doi.org/10.1542/pir.2017-0207>
15. Piñero Pérez R, Hijano Bandera F, Alvez González F, et al (2011) [Consensus document on the diagnosis and treatment of acute tonsillopharyngitis]. *An Pediatr (Barc)* 75:342.e1–13. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2011.07.015>
16. Gewitz MH, Baltimore RS, Tani LY, et al (2015) Revision of the Jones Criteria for the Diagnosis of Acute Rheumatic Fever in the Era of Doppler Echocardiography. *Circulation* 131:1806–1818. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000205>
17. Schoenfuss ES (2022) Diagnosis, management, and prevention of acute rheumatic fever in the United States. *JAAPA* 35:21–27. <https://doi.org/10.1097/01.JAA.0000824960.82938.15>
18. Breda L, Marzetti V, Gaspari S, et al (2012) Population-Based Study of Incidence and Clinical Characteristics of Rheumatic Fever in Abruzzo, Central Italy, 2000–2009. *The Journal of Pediatrics* 160:832–836.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.10.009>
19. Marino A, Cimaz R, Pelagatti MA, et al (2021) Acute Rheumatic Fever: Where Do We Stand? An Epidemiological Study in Northern Italy. *Front Med (Lausanne)* 8:621668. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.621668>
20. Alberio AMQ, Pieroni F, Di Gangi A, et al (2021) Toward the Knowledge of the Epidemiological Impact of Acute Rheumatic Fever in Italy. *Front Pediatr* 9:746505. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.746505>
21. Bradley-Hewitt T, Longenecker CT, Nkomo V, et al (2019) Trends and presentation patterns of acute rheumatic fever hospitalisations in the United States. *Cardiol Young* 29:1387–1390. <https://doi.org/10.1017/S1047951119002270>
22. Saunders M, Wilson D, Ashtekar C 41 Presentation and management of rheumatic fever in south wales | *Heart*
23. Tal R, Saied MH, Zidani R, et al (2022) Rheumatic fever in a developed country – is it still relevant? A retrospective, 25 years follow-up. *Pediatr Rheumatol Online J* 20:20. <https://doi.org/10.1186/s12969-022-00678-7>
24. Gürses D, Koçak G, Tutar E, et al (2021) Incidence and clinical characteristics of acute rheumatic fever in Turkey: Results of a nationwide multicentre study. *J Paediatr Child Health* 57:1949–1954. <https://doi.org/10.1111/jpc.15619>
25. Okello E, Ndagire E, Muhamed B, et al (2021) Incidence of acute rheumatic fever in northern and western Uganda: a prospective, population-based study. *Lancet Glob Health* 9:e1423–e1430. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(21\)00288-6](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(21)00288-6)
26. Kumar R, Sharma YP, Thakur JS, et al (2014) Streptococcal pharyngitis, rheumatic fever and rheumatic heart disease: Eight-year prospective surveillance in Rupnagar district of Punjab, India. *Natl Med J India* 27:70–75
27. Katzenellenbogen JM, Bond-Smith D, Seth RJ, et al (2020) Contemporary Incidence and Prevalence of Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease in Australia Using Linked Data: The Case for Policy Change. *J Am Heart Assoc* 9:e016851. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.016851>
28. Bennett J, Zhang J, Leung W, et al (2021) Rising Ethnic Inequalities in Acute Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease, New Zealand, 2000–2018. *Emerg Infect Dis* 27:36–46. <https://doi.org/10.3201/eid2701.191791>
29. Chiappini E, Regoli M, Bonsignori F, et al (2011) Analysis of different recommendations from international guidelines for the management of acute pharyngitis in adults and children. *Clin Ther* 33:48–58. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2011.02.001>
30. Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna (2015) Faringotonsillite in età pediatrica Linea guida regionale. <http://assr.regione.emilia-romagna.it/it/servizi/pubblicazioni/dossier/doss253>. Accessed 7 Apr 2022
31. Cohen JF, Bertille N, Cohen R, Chalumeau M (2016) Rapid antigen detection test for group A streptococcus in children with pharyngitis. *Cochrane Database Syst Rev* 7:CD010502. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010502.pub2>
32. Fraser H, Gallacher D, Achana F, et al (2020) Rapid antigen detection and molecular tests for group A streptococcal infections for acute sore throat: systematic reviews and economic evaluation. *Health Technol Assess* 24:1–232. <https://doi.org/10.3310/hta24310>
33. Mustafa Z, Ghaffari M (2020) Diagnostic Methods, Clinical Guidelines, and Antibiotic Treatment for Group A Streptococcal Pharyngitis: A Narrative Review. *Front Cell Infect Microbiol* 10:563627. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.563627>
34. Felsenstein S, Faddoul D, Sposto R, et al (2014) Molecular and clinical diagnosis of group A streptococcal pharyngitis in children. *J Clin Microbiol* 52:3884–3889. <https://doi.org/10.1128/JCM.01489-14>
35. Thompson TZ, McMullen AR (2020) Group A Streptococcus Testing in Pediatrics: the Move to Point-of-Care Molecular Testing. *J Clin Microbiol* 58:1–19. <https://doi.org/10.1128/JCM.01494-19>
36. Cohen JF, Pauchard J-Y, Hjelm N, et al (2020) Efficacy and safety of rapid tests to guide antibiotic prescriptions for sore throat. *Cochrane Database Syst Rev* 6:CD012431. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012431.pub2>
37. Cohen DM, Russo ME, Jaggi P, et al (2015) Multi-center Clinical Evaluation of the Novel Alere iStrep A Isothermal Nucleic Acid Amplification Test. *J Clin Microbiol* 53:2258–2261. <https://doi.org/10.1128/JCM.00490-15>
38. Wang F, Tian Y, Chen L, et al (2017) Accurate Detection of Streptococcus pyogenes at the Point of Care Using the cobas Liat Strep A Nucleic Acid Test. *Clin Pediatr (Phila)* 56:1128–1134. <https://doi.org/10.1177/0009228116684602>
39. McIsaac WJ, White D, Tannenbaum D, Low DE (1998) A clinical score to reduce unnecessary antibiotic use in patients with sore throat. *CMAJ* 158:75–83
40. Little P, Moore M, Hobbs FDR, et al (2013) 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* 3:e003943. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-003943>
41. Chiappini E, Bortone B, Di Mauro G, et al (2017) Choosing Wisely: The Top-5 Recommendations from the Italian Panel of the National Guidelines for the Management of Acute Pharyngitis in Children. *Clin Ther* 39:646–649. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2017.01.021>
42. Cohen R, Azria R, Barry B, et al (2011) Antibio-

- therapie par voie generale en pratique courante dans les infections respiratoires hautes de l'adulte et l'enfant. <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/Recos/2011-infections-respir-hautes-recommandations.pdf>. Accessed 29 Apr 2022
43. de Jongh E, Opstelten W, Werkgroep NHG-Standaard Acute keelpijn (2015) [Revision of the Dutch College of General Practitioners practice guideline 'Acute sore throat']. *Ned Tijdschr Geneesk* 159:A9456
44. Duodecim (2020) Faringite. *Raccomandazione di cura attuale*. <https://www.kaypahoito.fi/hoi38020#s12>. Accessed 29 Apr 2022
45. Finnish Medical Society Duodecim, Finnish Association for Central Practice, Finnish Otolaryngological Society, et al (2020) Sore throat. *Current Care Summary*. <https://www.kaypahoito.fi/en/ccs00095>. Accessed 29 Apr 2022
46. Harris AM, Hicks LA, Qaseem A (2016) Appropriate Antibiotic Use for Acute Respiratory Tract Infection in Adults: Advice for High-Value Care From the American College of Physicians and the Centers for Disease Control and Prevention. *Ann Intern Med* 164:425–434. <https://doi.org/10.7326/M15-1840>
47. Hersh AL, Jackson MA, Hicks LA, et al (2013) Principles of Judicious Antibiotic Prescribing for Upper Respiratory Tract Infections in Pediatrics. *Pediatrics* 132:1146–1154. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-3260>
48. Krüger K, Töpfner N, Berner R, et al (2021) Sore Throat. *Deutsches Ärzteblatt international*. <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2021.0121>
49. National Institute for Health and Care Excellence (2018) Sore throat (acute): antimicrobial prescribing [NG84]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng84>. Accessed 26 Apr 2022
50. Pelucchi C, Grigoryan L, Galeone C, et al (2012) Guideline for the management of acute sore throat. *Clinical Microbiology and Infection* 18:1–27. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2012.03766.x>
51. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2010) Management of sore throat and indications for tonsillectomy: a national clinical guideline. <https://www.sign.ac.uk/media/1055/sign117.pdf>. Accessed 29 Apr 2022
52. Short S, Bashir H, Marshall P, et al (2017) Diagnosis and Treatment of Respiratory Illness in Children and Adults. <https://www.icsi.org/wp-content/uploads/2019/01/Resplllness.pdf>. Accessed 5 May 2022
53. Di Muzio I, d'Angelo DM, Di Battista C, et al (2020) Pediatrician's approach to diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 39:1103–1107. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-03821-y>
54. Hek K, van Esch TEM, Lambooi A, et al (2020) Guideline Adherence in Antibiotic Prescribing to Patients with Respiratory Diseases in Primary Care: Prevalence and Practice Variation. *Antibiotics (Basel)* 9:571. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9090571>
55. de Bie S, Kaguelidou F, Verhamme KMC, et al (2016) Using Prescription Patterns in Primary Care to Derive New Quality Indicators for Childhood Community Antibiotic Prescribing. *Pediatr Infect Dis J* 35:1317–1323. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001324>
56. Norton LE, Lee BR, Harte L, et al (2018) Improving Guideline-Based Streptococcal Pharyngitis Testing: A Quality Improvement Initiative. *Pediatrics* 142:e20172033. <https://doi.org/10.1542/peds.2017-2033>
57. National Institute for Health and Care Excellence (2019) Rapid tests for group A streptococcal infections in people with a sore throat (DG38). [www.nice.org.uk/guidance/dg38](http://www.nice.org.uk/guidance/dg38)
58. RHD Australia (2020) The 2020 Australian guideline for prevention, diagnosis and management of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease (3rd edition). <https://www.rhdaustralia.org.au/arf-rhd-guideline>
59. National Heart Foundation of New Zealand (2019) Group A Streptococcal Sore Throat Management Guideline. 2019 Update. Auckland. <https://www.heartfoundation.org.nz/resources/group-a-streptococcal-sore-throat-management>. Accessed 5 May 2022

## METODOLOGIA

Scopo del documento è di formulare raccomandazioni per una corretta strategia di prescrizione antibiotica per la faringotonsillite streptococcica e per la faringotonsillite non streptococcica nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 1 mese e 21 anni, senza comorbidità, in un setting ambulatoriale. I dettagli sulla metodologia adottata sono riportati nella sezione Materiali e Metodi.

Sono stati considerati critici i seguenti esiti:

- persistenza dei sintomi al terzo giorno ed a fine terapia (outcome importante)
- complicanze: malattia reumatica, glomerulonefrite entro due mesi (outcome critico), ascesso peritonsillare entro due mesi (outcome critico)

- rischio di recidiva entro 28-42 giorni (outcome importante)

Per dare risposta ai quesiti individuati dal panel della Consensus è stata effettuata una revisione sistematica delle evidenze.

Sono state quindi ricercate le RS pubblicate negli ultimi 10 anni e, in caso di mancato rilevamento di RS qualitativamente valide, si è effettuata una ricerca degli studi originali, senza limiti di tempo.

Criteri di inclusione sono stati:

- tipologia di studio: revisioni sistematiche con e senza metanalisi, studi controllati randomizzati e non randomizzati,
- condotti sulla popolazione d'interesse,
- con corretti criteri diagnostici di Faringotonsillite streptococcica e batterica non streptococcica
- con periodo minimo di follow-up di almeno 28-42 giorni per valuta-

re il rischio di recidiva e di 2 mesi per valutare il rischio di complicanze suppurative e non suppurative.

Sono stati esclusi:

- gli studi non controllati
- condotti in setting e su popolazioni diverse da quelle specificate nei quesiti (per es. bambini con comorbidità o adulti, pazienti ospedalizzati)
- con interventi ed esiti non pertinenti ai quesiti
- di qualità metodologica molto bassa

Si rimanda alla sezione Metodologia e alle Appendici specifiche del capitolo sulle faringotonsilliti per la strategia di ricerca (parole chiave, stringhe), la valutazione della qualità, i risultati degli studi ed il GRADE per la valutazione della qualità complessiva delle evidenze per i vari quesiti.

## QUESITI E RACCOMANDAZIONI

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

Per rispondere al quesito è stata inclusa 1 Revisione Sistemica (RS)<sup>1</sup> di RCT o quasi-RCT, condotti su pazienti in età pediatrica e/o adulta.

Scopo della RS, di moderata qualità metodologica, era valutare i benefici degli antibiotici per il mal di gola in pazienti nell'ambito delle cure primarie.

Sono stati inclusi 27 studi con 12.835 casi di mal di gola, di cui 11 valutavano solo i risultati dei pazienti positivi allo SBEGA (nella bibliografia della RS di Spinks et al.: 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 i risultati tra pazienti SBEGA-positivi e negativi (Dagnelie 1996) e due studi hanno specificamente escluso i pazienti che erano SBEGA-positivi (Petersen 1997; Taylor 1977).

Dai risultati delle metanalisi della RS di Spinks et al., gli antibiotici erano più efficaci nel ridurre i sintomi (mal di gola, febbre e cefalea) al terzo giorno nei casi di FT da SBEGA con tampone faringeo positivo per Streptococco (15 studi su 3621 pazienti; RR = 0,58; IC 95% da 0,48 a 0,71) – NNT = 6.

L'efficacia era minore nei casi negativi allo SBEGA (RR = 0,78; 95% CI da 0,63 a 0,97) – NNT = 21. (6 RCT, alta qualità, 736 pazienti)

Allo stesso modo, alla prima settimana, il RR era 0,29 (IC 95% da 0,12 a 0,70) in caso di FT con tampone positivo per SBEGA (7 RCT su 1117 pazienti).

### Complicanze non suppurative

Dai risultati degli studi si evidenziava un effetto preventivo degli antibiotici sul rischio di glomerulonefrite acuta solo tendenziale: i casi erano infatti troppo pochi per esserne sicuri (RCT bassa qualità, 2 casi/5147 pz). 14 studi su 8.175 pazienti hanno dimostrato che gli antibiotici hanno ridotto il rischio di oltre due terzi di sviluppare entro due mesi febbre reumatica acuta (RR = 0,27; IC al 95% da 0,14 a 0,50).

### Complicanze suppurative

Rispetto a quelli che assumevano placebo, i pazienti che assumevano gli antibiotici avevano un ridotto rischio di sviluppare otite media acuta entro 14 giorni (RR = 0,30; IC 95% da 0,15 a 0,58). ascesso peritonsillare entro due mesi (RR = 0,15; IC 95% da 0,05 a 0,47), ma non di sinusite acuta entro 14 giorni (RR = 0,48; IC 95% da 0,08 a 2,76 – statisticamente NON significativo)

Dall'ulteriore ricerca e selezione degli studi primari non è stato selezionato alcuno studio.

L'elenco degli studi esclusi con la motivazione è riportato in Appendice (Tabella S1.3)

### Conclusioni

Nelle FT da SBEGA gli antibiotici sono efficaci nel ridurre la sintomatologia acuta al 3° giorno (RR = 0,58; IC 95% da 0,48 a 0,71; NNT = 6) e al 7° giorno (RR = 0,29; IC 95% da 0,12 a 0,70).

Risulta statisticamente significativa anche la riduzione del rischio di complicanze non suppurative come la febbre reumatica acuta e di complicanze suppurative come OMA e ascesso peritonsillare.

## Raccomandazioni

**1. Nei pazienti in età pediatrica, affetti da faringotonsillite da SBEGA, è raccomandata la terapia antibiobica per una più rapida riduzione dei sintomi e per la riduzione del rischio di complicanze suppurative e non suppurative (Qualità dell'evidenza alta. Raccomandazione forte in favore dell'intervento).**

### 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)?

Dalla revisione sistematica delle evidenze sono state selezionate due RS di alta qualità metodologica<sup>2,3</sup> e 2 RCT, uno di bassa qualità metodologica<sup>5</sup>, e l'altro di qualità moderata<sup>5</sup>, che hanno confrontato l'efficacia e la sicurezza di diversi antibiotici orali, somministrati sia per breve durata che per 10 giorni, rispetto alla terapia standard con penicillina V per 10 giorni. Gli studi inclusi nella RS di van Driel et al. erano generalmente condotti su pazienti di età adulta e pediatrica, in setting ambulatoriali, mentre quelli inclusi nella RS di Altamimi et al. e lo studio di Li et al. sono stati condotti su pazienti in età pediatrica.

Il dettaglio delle caratteristiche degli studi e dei risultati è riportato nella tabella S1.6. in Appendice

La RS di Altamimi et al. ha incluso 20 RCT per un totale di 13.102 casi di infezioni da SBEGA (tonsillite, faringite, faringotonsillite), di cui 3 hanno esaminato le complicanze.

In sintesi, per quanto riguarda l'esito di *fallimento terapeutico precoce*, solo l'Azitromicina (AZT) alla dose di 20 mg/kg è risultata più efficace ri-

spetto al trattamento standard con penicillina V, (OR = 0.08 [95% IC = 0.01, 0.64]

Non sono risultate differenze statisticamente significative con AZT 10 mg/kg, Claritromicina, Cefuroxime ed altri antibiotici

Nessuna differenza statisticamente significativa tra le diverse molecole sul rischio di recidiva (OR = 0.95[0.83,1.08]).

Dalla metanalisi di 3 studi (Adam et al. 2000a, Schaad et al. 2002, Schaad et al. 2004), che aveva come *outcome* primario l'insorgenza di complicanze suppurative e non suppurative, non sono state riscontrate RD (risk difference) riguardo lo sviluppo di MR e/o GNA tra i trattati ed il gruppo di controllo (OR = 0.53 [0.17,1.64]).

La RS di Van Driel et al. ha incluso pazienti con intervallo di età compreso tra 1 mese e 80 anni con comprovata infezione da SBEGA. Solo in 9 studi i pazienti inclusi erano rappresentati esclusivamente o prevalentemente da bambini. La maggior parte degli studi sono stati condotti in regime ambulatoriale.

Nella RS sono stati inclusi 19 studi riportati in 18 pubblicazioni (5839 partecipanti randomizzati): 6 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 in età pediatrica.

Gli esiti considerati erano l'efficacia 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 (complicanze suppurative, febbre reumatica acuta, glomerulonefrite post streptococcica).

Sono stati inoltre valutati l'incidenza degli effetti avversi e il rapporto rischio-beneficio dei diversi trattamenti antibiotici.

#### Cefalosporine contro penicillina

Non sono riportate differenze significative riguardo alla risoluzione dei sintomi (da 2 a 15 giorni) per le cefalosporine rispetto alla penicillina (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).

La recidiva clinica non risulta significativamente inferiore per le cefalosporine rispetto alla penicillina (OR = 0,55, IC 95% da 0,30 a 0,99; NNT = 50; 4 studi; 1386 partecipanti; evidenza di bassa qualità).

Nell'analisi ITT per sottogruppi effettuata sui risultati per 855 bambini, il rischio di fallimento terapeutico non differiva significativamente (OR = 0,83, IC 95% = da 0,40 a 1,73) Evidenze di qualità molto basse non hanno mostrato alcuna differenza negli eventi avversi segnalati.

#### Macrolidi contro penicillina

La differenza tra macrolidi e penicillina riguardo la risoluzione dei sintomi non è statisticamente significativa (OR = 1,11, IC 95% da 0,92 a 1,35; 6 studi; 1728 partecipanti; prove di bassa qualità).

La recidiva clinica non differisce significativamente (OR = 1.21, IC 95% da 0.48 a 3.03; 6 studi; 802 partecipanti; bassa qualità dell'evidenza).

#### Azitromicina contro amoxicillina

Sulla base di uno studio su bambini non pubblicato, la risoluzione dei sintomi non differisce significativamente confrontando l'azitromicina somministrata in dose singola rispetto all'amoxicillina per 10 giorni (OR = 0,76, IC 95% da 0,55 a 1,05; 1 studio; 673 partecipanti; prove di qualità molto bassa). Dall'analisi di sensibilità per l'analisi per protocollo risulta l'OR = 0,29, IC 95% da 0,11 a 0,73; 1 studio; 482 partecipanti; prove di qualità molto bassa). Non è risultata una differenza significativa nella recidiva (OR = 0,88, IC 95% da 0,43 a 1,82; 1 studio; 422 partecipanti; evidenza di qualità molto bassa).

Gli eventi avversi 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).

Lo studio di Kuroki et al., RCT di bassa qualità metodologica, ha valutato l'efficacia nell'eradicazione batteriologica dell'amoxicillina-acido clavulanico per 3 giorni rispetto. amoxicillina per 10 giorni su 119 pazienti di età < 15 anni (2-13 anni, età media 5,6 aa) affetti da FT o faringolaringite, positivi al RADT per SBEGA, confermato con esame colturale.

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 amoxicillina-acido clavulanico e dell'85,4% nel gruppo amoxicillina (p<0,05).

Non c'erano però differenze statisticamente significative nella risoluzione clinica e, anche nei casi in cui l'agente patogeno continuava ad essere isolato, raramente si osservava

recidiva/recidiva dei sintomi clinici. Lo studio di Li et al. ha valutato l'efficacia clinica di azitromicina (10 mg/kg al giorno una volta al giorno per 3 giorni), cefaclor (20 mg/kg al giorno in 3 dosi per 5 giorni) e amoxicillina (30 mg/kg al giorno in 3 dosi per 10 giorni) nel trattamento della tonsillite pediatrica su 256 bambini con tonsillite da SBEGA.

Nell'analisi finale sono stati inclusi solo pazienti con diagnosi comprovata, aderenti al trattamento e che avevano completato le valutazioni cliniche e microbiologiche alla fine della terapia (giorno 14) e al follow-up (giorno 30). 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 amoxicillina, per i seguenti esiti:

- 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%

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;  $p = 0,029$ )

In particolare, dai nostri calcoli, il RR (IC 95%) azitromicina (10 mg/kg/die per 3 giorni) vs. amoxicillina per 10 giorni è:

- per la risoluzione dei sintomi alla fine del trattamento = 1.40 (0.11 a 1.50) per la eradicazione batteri-

ca alla fine del trattamento = 0.52 (0.18 a 1.49)

- per la recidiva (tampone positive per SBEGA) entro 30 giorni = non attendibile per l'alta perdita al follow-up
- per il rischio di eventi avversi = 0.21 (0.05 a 0.95)

Dai nostri calcoli, il RR (IC 95%) azitromicina alla dose di 20 mg/kg/die per 3 giorni vs. penicillina V per 10 giorni è:

- per la risoluzione dei sintomi alla fine del trattamento = 0.80 (0.67 a 0.94)
- per la eradicazione batterica alla fine del trattamento = 0.29 (0.14 a 0.61)
- per la recidiva (tampone positive per SBEGA) entro 30 giorni = 0.95 (0.83 a 1.08)
- per il rischio di eventi avversi = 5.13 (2.76 a 9.54)

#### Conclusioni

Gli effetti dei diversi antibiotici erano simili e tutti gli antibiotici causavano effetti collaterali (come nausea e vomito, eruzioni cutanee), senza differenze significative

Gli studi non hanno riportato complicanze a lungo termine, quindi non era chiaro se qualsiasi classe di antibiotici fosse migliore nel prevenire complicazioni gravi ma rare.

L'azitromicina alla dose di 10 mg/kg/die comporta un maggior rischio di recidiva, di fallimento nell'eradicazione dello SBEGA.

Alla dose di 20 mg/kg/die, invece, rispetto alla penicillina V per 10 giorni, ha attualmente una maggiore efficacia clinica, microbiologica, ma non risultano differenze significative nel rischio di ricorrenza; presenta inoltre un maggior rischio di eventi avversi. Tutti gli studi sono stati condotti in

paesi ad alto reddito con un basso rischio di complicanze streptococciche, i risultati non sono trasferibili in setting ad alta prevalenza di MR.

Gli studi supportano l'uso della penicillina come antibiotico di prima scelta nelle tonsilliti da SBEGA.

#### Raccomandazioni

**2. Nei pazienti in età pediatrica, affetti da faringotonsillite da SBEGA, è raccomandata l'amoxicillina come antibiotico di prima scelta (Qualità dell'evidenza alta. Raccomandazione forte in favore dell'intervento).**

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

Quasi tutte le LG pubblicate negli ultimi 5 anni raccomandano 10 giorni di terapia con penicillina V o amoxicillina nei pazienti affetti da FT da SBEGA; fanno eccezione le LG NICE 2018 (5-10 giorni)<sup>6</sup> e le LG tedesche del 2021 (5-7 giorni)<sup>7</sup>. In realtà, dai risultati di una recente RS<sup>1</sup>, non ci sono prove di efficacia della terapia di 10 giorni nella prevenzione delle complicanze suppurative e non suppurative.

Convenzionalmente, in mancanza di dati clinici, nelle popolazioni ad alto rischio l'eradicazione dello SBEGA è considerata un indicatore intermedio (*proxy*) del rischio di malattia reumatica, ma anche su questo esito surrogato, le evidenze dell'efficacia dell'amoxicillina o della penicillina V sono limitate<sup>8</sup>.

Per rispondere al quesito è stata inclusa la RS di Altamimi et al., nella quale un solo studio<sup>9</sup> ha confrontato due schemi terapeutici ha confrontato amoxicillina (25 mg/kg/dose BID) per 6 giorni vs penicillina V per 10 gg.

Lo studio era condotto su 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.

Il follow-up durava un mese dopo il termine della terapia.

L'efficacia e la sicurezza dell'amoxicillina (50 mg/kg/die due volte al giorno) per 6 giorni non erano significativamente differenti da quelle della penicillina (45 mg/kg/die tre volte al giorno) per 10 giorni nel trattamento della FT da SBEGA (efficacia: OR = 0.82 [0.37,1.79]).

In particolare, dai nostri calcoli, il RR (IC 95%) era:

- per la risoluzione dei sintomi alla fine del trattamento = 1.02 (0.94 a 1.10)
- per la recidiva (tampone positive per SBEGA) entro 30 giorni = 1.77 (0.67 a 4.65)
- per il rischio di eventi avversi = 0.53 (0.16 a 1.53)
- per la *compliance* al trattamento = 0.38 (0.24 a 0.62) p = 0.000

Non è valutata l'efficacia sulla riduzione del rischio delle complicanze suppurative e non suppurative

Non sono stati reperiti altri studi validi e pertinenti al quesito.

### Conclusioni

Le evidenze valide e pertinenti disponibili sulla durata della terapia con amoxicillina sono limitate ad un solo studio. Oltre alla mancanza di riproducibilità dei risultati, trattandosi di un unico studio, il confronto è convenzionalmente considerato pertinente anche se la molecola di confronto per la terapia di 10 giorni non è la stessa amoxicillina ma la penicillina V.

Una terapia con amoxicillina per 6

giorni è risultata parimenti efficace nella risoluzione dei sintomi.

La durata del follow-up limitata ad un mese dal termine della terapia consentiva di valutare il rischio di recidiva entro trenta giorni, ma non sono riportati i dati relativi alle complicanze suppurative e non suppurative

I risultati, quindi, non costituiscono una prova di efficacia, nè di sicurezza sufficiente rispetto ad un esito critico come il rischio di complicanze suppurative e non suppurative e non sono trasferibili in contesti con sia alta che bassa incidenza di malattia reumatica.

La durata della terapia inferiore a 10 giorni diminuiva significativamente solo il rischio di non aderenza al trattamento.

In conclusione, risulta difficile formulare una raccomandazione sulla durata della terapia con amoxicillina o penicillina V.

In attesa di evidenze più robuste, si è ritenuto di confermare prudentemente la raccomandazione a favore della terapia di 10 giorni, anche in considerazione del fatto che diverse regioni italiane sono ad alto rischio di malattia reumatica.

Si è altresì ritenuto condivisibile l'orientamento delle LG neozelandesi<sup>10</sup>: anche nelle popolazioni a basso rischio di ARF, dove la maggior parte del mal di gola è virale e l'IRA è rara, l'obiettivo dovrebbe essere la gestione degli antibiotici e la riduzione al minimo delle prescrizioni inappropriate, piuttosto che abbreviare la durata della terapia antibiotica.

### Raccomandazioni

**3. In mancanza di valide prove di efficacia e sicurezza sulla diversa durata della terapia, in rela-**

**zione al rischio di complicanze suppurative e non suppurative (esito critico), nei pazienti in età pediatrica, affetti da faringotonsillite da SBEGA, anche se residenti in paesi a bassa incidenza di malattia reumatica, si raccomanda la terapia con amoxicillina per 10 giorni (Qualità dell'evidenza molto bassa. Opinione di esperti. Raccomandazione debole a favore dell'intervento).**

### QUESITO 1.4. Nei bambini allergici alle penicilline quali antibiotici possono essere somministrati nella terapia della FT da SBEGA?

La prevalenza dell'allergia alle penicilline, correttamente diagnosticata, è dello 0,7-1%, molto più bassa quella dell'anafilassi (0,015-0,004%): tuttavia il sospetto di reazione allergica è molto più frequente e comporta immotivate prescrizioni di antibiotici diversi dall'amoxicillina nella terapia della FT da SBEGA<sup>11, 12, 13</sup>.

Ad esempio, esantemi maculo-papulari, orticaria, vomito sono segni comuni sia di reazioni allergiche che di infezioni: il pediatra deve spesso valutare autonomamente la natura allergica di una reazione in un paziente che sta assumendo penicillina o amoxicillina e decidere una terapia alternativa prima di aver avuto il supporto di una consulenza allergologica.

È quindi importante attenersi a criteri diagnostici abbastanza specifici<sup>14</sup> attenzione non è 2021 ma 2020 e si riferisca al position paper dell'EAACI per evitare terapie inappropriate.

Non sono state reperite evidenze valide e pertinenti al quesito.

La formulazione della raccomandazione è quindi fatta sulla base del-

le prove di efficacia dagli studi di confronto su macrolide vs. penicillina V e amoxicillina e cefalosporine vs penicillina V, nonché sulla base delle raccomandazioni del Position Paper dell'EAACI del 2020<sup>14</sup>, formulate per il pediatra generalista che deve prescrivere la più appropriata terapia antibiotica in pazienti con sospetta allergia ai  $\beta$ -lattamici che non hanno ancora effettuato una consulenza allergologica. (Vedi Sezione "ALLERGIA AGLI ANTIBIOTICI  $\beta$ -LATTAMICI").

La scelta della molecola alternative varia in rapporto alla stratificazione del rischio di reazione grave (cefalosporine di 2°-3° generazione nei pazienti a basso rischio, macrolide nei pazienti ad alto rischio) ed alla efficacia nella patologia considerate. Per quanto riguarda la FT da SBEGA, mancano studi su cefalosporine orali di 2° e 3° generazione, essendo stati testati il cefaclor ed il cefapenam. Nei pazienti con allergia alla penicillina o all'amoxicillina, potremmo considerare trasferibili alla FT le prove di efficacia disponibili per altre patologie (OMA, CAP) delle cefalosporine di 2° e 3° generazione, come la cefpodoxima e la cefotaxime somministrate per 5 giorni.

Lo SBEGA è diventato rapidamente resistente all'azitromicina alla dose di 10 mg/kg/die, ma è ancora sensibile alla dose di 20 mg/kg.

La resistenza all'eritromicina è considerata rappresentativa della resistenza ai macrolidi: in Italia, tuttavia, l'ISS inserisce tra gli 8 patogeni sotto sorveglianza lo *Streptococcus pneumoniae* dei gruppi A, B, C e G e non lo *S. Pyogenes*. La resistenza dello *Streptococcus pneumoniae* all'eritromicina è attualmente del 24.1 % vs. il 9.1% della penicillina<sup>15</sup>

(vedi Sezione "PRINCIPI DI FARMACOLOGIA").

Le prove di efficacia dei macrolidi sulle FT da SBEGA, inoltre, sono di bassa o molto bassa qualità metodologica, essendo costituite da studi con bassa numerosità campionaria, condotti in altri Paesi (non in Italia), per lo più su pazienti adulti e nei primi anni '90, cioè con dati epidemiologici di antibiotico-resistenza non attuali. Infine, di particolare importanza, gli studi non valutano l'efficacia nella riduzione del rischio di complicanze, suppurative e non suppurative, che è la principale indicazione al trattamento della FT da SBEGA.

#### Conclusioni

Nei pazienti affetti da FT da SBEGA con sospetta allergia alla penicillina, che non hanno avuto un inquadramento diagnostico, la scelta dell'antibiotico alternativo (cefalosporina di 2°-3° generazione o macrolide) deve essere fatta in base alla stratificazione del rischio di reazione.

Non si hanno attualmente dati di efficacia e sicurezza delle cefalosporine di 2° e 3° generazione nella terapia delle FT da SBEGA, che possono essere considerati trasferibili da studi sulla terapia di altre patologie. Non si hanno neanche evidenze di buona qualità sull'efficacia dei macrolidi, soprattutto sul rischio di complicanze suppurative e non suppurative.

#### Raccomandazioni

**4. Nei pazienti con faringotonsillite da SBEGA con sospetta allergia all'amoxicillina che non hanno effettuato un work up allergologico, la scelta dell'antibiotico in alternativa (cefalosporine di 3° generazione o macrolide) deve essere effet-**

**tuata sulla base di un'attenta stratificazione del rischio (Qualità delle evidenze molto bassa. Opinione di esperti. Raccomandazione forte a favore dell'intervento).**

**5. Nei pazienti con faringotonsillite da SBEGA con sospetta allergia all'amoxicillina e con basso rischio di reazione allergica, si dovrebbe raccomandare, come terapia alternativa, una cefalosporina di 3° generazione per 5 giorni, limitando l'uso dei macrolidi ai pazienti ad alto rischio di reazione allergica (Qualità delle evidenze molto bassa. Opinione di esperti. Raccomandazione debole a favore dell'intervento).**

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

Attualmente non è presente un univoco consenso in merito alla definizione di faringotonsilliti recidivanti: i criteri di Paradise proposti nel 1981 ritengono clinicamente significativi un numero di episodi pari a 7 in un singolo anno, 5 all'anno per almeno 2 anni consecutivi o 3 all'anno per almeno 3 anni, ma in letteratura sono state riportate anche altre definizioni.

È necessario rimarcare l'importanza della certezza della diagnosi, perché FT da altra eziologia, in pazienti portatori di SBEGA, potrebbero essere erroneamente diagnosticate come FT da SBEGA recidivanti.

Al momento, l'unico trattamento per il quale sono disponibili sufficienti prove di efficacia è la tonsillectomia, che ha dimostrato di ri-

durre significativamente il numero di episodi; è tuttavia gravata da costi elevate e rischio di complicanze infettive o emorragiche secondarie all'intervento chirurgico.

Per tali ragioni, il trattamento antibiotico è stato proposto come possibile alternativa.

Dall'analisi della letteratura attualmente disponibile, solo la revisione sistematica condotta nel 2018 da Munck et al. è risultata pertinente<sup>16</sup>. Lo scopo della revisione era di determinare l'efficacia del trattamento antibiotico alternativo alla penicillina orale nel ridurre l'incidenza di faringotonsilliti in tre situazioni cliniche, sia in pazienti pediatriche che adulti: (Q1) pazienti con faringotonsilliti recidivanti senza infezione in atto, (Q2) pazienti con faringotonsilliti recidivanti ed infezione in atto e (Q3) pazienti con recidiva di faringotonsillite entro 4 settimane dal termine della terapia antibiotica. La revisione ha incluso 3 RCT per Q1 e 2 RCT per Q2, mentre non sono stati riscontrati lavori che valutassero il trattamento in pazienti con recidiva a breve distanza (Q3). Tra questi, il lavoro di Lildholdt e collaboratori aveva mostrato che l'azitromicina non avesse differenze significative rispetto al placebo nella riduzione del numero di recidive, (Lildholdt et al 2003); 2 studi condotti da Brook et al nel 1989 su 2 gruppi rispettivamente di 19 e 18 pazienti avevano mostrato superiorità della clindamicina e dell'amoxicillina-acido clavulanico 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'e-

ziopatogenesi delle recidive (RR = 0,15, CI 95 0,04–0,56, p = 0,005 per clindamicina; RR = 0,19, CI95 0,05–0,75, p = 0,018 per amoxicillina-acido clavulanico). (Brook et al.1989a, Brook et al 1989b). 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.

La revisione concludeva che la penicillina può essere insufficiente nel trattamento della faringotonsillite recidivata e che antibiotici attivi contro batteri produttori di beta-lattamasi come amoxicillina-acido clavulanico e clindamicina possano avere un ruolo nella prevenzione delle recidive, ma al momento le prove di efficacia sono limitate<sup>16</sup>.

Inoltre, la revisione è risultata complessivamente di bassa qualità metodologica secondo i criteri della checklist AMSTAR-2.

Nel 2015 Ng e collaboratori avevano pubblicato una revisione Cochrane sul trattamento delle faringotonsilliti ricorrenti, ma dal momento che nessuno degli RCT selezionati soddisfaceva i criteri d'inclusione non era stato possibile trarre alcuna conclusione<sup>17</sup>.

Dalla ricerca in letteratura non sono emersi studi che valutassero l'efficienza di trattamenti antibiotici alternativi alla penicillina orale nella prevenzione delle complicanze suppurative e non suppurative nel contesto di faringotonsilliti recidivanti.

#### Conclusioni

Allo stato attuale, sulla base delle evidenze disponibili non è possibile stabilire una raccomandazione in

merito alla terapia antibiotica delle faringotonsilliti ricorrenti da SBEGA dopo trattamento con amoxicillina. Solo nei casi in cui è programmata la tonsillectomia potrebbe essere tentata, in alternativa, la terapia con amoxicillina-acido clavulanico, o clindamicina, o amoxicillina + rifampicina.

#### Raccomandazioni

**6. In caso di tonsilliti da SBEGA recidivate, in mancanza di valide prove di efficacia, la terapia antibiotica dovrebbe essere raccomandata solo nei pazienti che hanno indicazione alla tonsillectomia, come tentativo per evitare l'intervento. In questi casi la terapia deve essere effettuata con amoxicillina-acido clavulanico, o con clindamicina, o con l'associazione amoxicillina+rifampicina. (Qualità delle evidenze bassa. Raccomandazione debole a favore dell'intervento).**

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

Come riportato nella sezione PRINCIPI DI FARMACOLOGIA, alla quale si rimanda per la compiuta trattazione, la dose di amoxicillina indicata nei bambini di peso inferiore a 40 kg può andare da 40 a 90 mg/kg/die e può essere suddivisa in 2 o 3 somministrazioni (non superando i 3 g/die).

La dose giornaliera ed il numero di somministrazioni possono variare in base alla indicazione, alla gravità della patologia ed alla suscettibilità dell'agente patogeno.

In base alla farmacocinetica/farmacodinamica dell'amoxicillina, la somministrazione tre volte al giorno è associata a maggiore efficacia;

pertanto, la somministrazione due volte al giorno è consigliata solo per la massima dose giornaliera (90 mg/kg/die)<sup>18</sup>.

Il raggiungimento di una relazione dose-risposta efficace può inoltre essere influenzato dalla capacità del farmaco di penetrare il sito di infezione.

A livello faringeo l'amoxicillina raggiunge concentrazioni adeguate e numerose evidenze, infatti, suggeriscono che l'amoxicillina somministrata 1 volta al giorno è efficace nella eradicazione dello *Streptococcus pyogenes*.

Nakao et al. hanno studiato l'efficacia dell'amoxicillina, somministrata alla dose di 40–50 mg/kg/die in 1, 2 o 3 somministrazioni giornaliere per 10 giorni, sulla eradicazione batterica/negativizzazione del tampone per SBEGA in bambini di età ≥ di 3 anni affetti da faringite streptococcica.

I risultati del loro studio hanno mostrato che la monosomministrazione giornaliera è efficace al pari di regimi posologici che prevedono la suddivisione della dose giornaliera in 2 o 3 somministrazioni<sup>19</sup>. Questo sembra conseguenza sia dell'elevata capacità dell'amoxicillina di distribuirsi a livello delle vie aeree superiore ma anche dell'elevata suscettibilità dello streptococco *pyogenes*. Pertanto, l'amoxicillina raggiunge una concentrazione elevata nel sito della lesione faringea, che rimane superiore alla MIC per un periodo di tempo sufficiente anche con un regime di mono somministrazione giornaliera.

Dalla revisione sistematica della letteratura un RCT di buona qualità metodologica<sup>20</sup> ha valutato anche esiti clinici su 517 bambini di entrambi i sessi, di età compresa tra

2 e 12 anni, con almeno uno dei seguenti segni di tonsillofaringite batterica acuta: febbre, eritema faringeo, ipertrofia tonsillare, essudato tonsillare purulento, adenite dolorosa del collo, accompagnati da almeno uno dei seguenti sintomi: dolore faringeo, malessere, nausea e/o vomito, anoressia, dolore addominale o cefalea. Inoltre, i pazienti dovevano avere un risultato positivo al test per SBEGA con immunodosaggio enzimatico.

L'outcome primario era valutare la risposta clinica alla fine del trattamento (11° giorno) dell'amoxicillina, alla dose di 45 mg/kg/die b.d., rispetto al regime standard di 40 mg/kg/die t.d.s.

Gli outcomes secondari di efficacia erano: risposta clinica al follow-up (giorno 35±7), risposta batteriologica alla fine del trattamento (giorno 8-14) e al follow-up (giorno 35).

Alla fine del trattamento, è stata registrata una risposta clinica positiva in oltre il 96% dei pazienti in ciascuno dei gruppi di trattamento. In particolare, all'analisi ITT, la terapia risultava efficace in 243/258 (94.6) del gruppo che assumeva l'amoxicillina bid, ed in 239/249 (96.0%) del Gruppo che l'assumeva tid.

Tra i 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.

#### Conclusioni

L'amoxicillina alla dose di 50 mg/kg/die in due somministrazioni è efficace e ben tollerata, come l'amoxicillina 40 mg/kg/die t.d.s., per il trattamento della tonsillofaringite acuta SBEGA; è ragionevole conclu-

dere che questo schema terapeutico possa aumentare la *compliance* al trattamento.

#### Raccomandazioni

**7. Nei pazienti affetti da FT da SBEGA la dose giornaliera di amoxicillina (50 mg/kg/die) suddivisa in 2 somministrazioni può essere raccomandata per aumentare l'aderenza al trattamento. (Qualità delle evidenze bassa. Opinione di esperti. Raccomandazione debole a favore dell'intervento.)**

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

La somministrazione orale della terapia antibiotica può comportare una biodisponibilità variabile o incompleta, influenzata da diversi fattori, con il rischio di un controllo insufficiente del processo infettivo e di una potenziale selezione di ceppi farmacoresistenti. La via parenterale, invece, permette di ottenere elevate concentrazioni ematiche più rapidamente di quanto non sia in grado di assicurare la via orale.

È stata pertanto eseguita una revisione della letteratura per determinare se la terapia antibiotica parenterale avesse maggiore efficacia rispetto a quella orale nel trattamento della faringotonsillite streptococcica.

In un RCT condotta in Ghana su 99 pazienti pediatriche è stata valutata comparativamente l'efficacia di amoxicillina e benzatin-penicillina nel trattamento della faringite streptococcica. Nel gruppo amoxicillina, il fallimento del trattamento

è stato maggiore rispetto al gruppo penicillina (18,9% vs. 6,4%, rispettivamente), ma non statisticamente significativo ( $P \geq 0,05$ ). Entrambi i farmaci sono risultati significativamente efficaci nel ridurre le manifestazioni cliniche, sebbene penicillina sia risultata significativamente più efficace nel ridurre l'essudato<sup>21</sup>. In questo lavoro, tuttavia, l'amoxicillina era stata somministrata in singola dose giornaliera.

In una revisione Cochrane di alta qualità condotta da van Driel et al. nel 2021 sono stati inclusi 19 trial randomizzati su 5839 partecipanti totali, nei quali veniva confrontata l'efficacia di diverse terapie antibiotiche orali e parenterali (cefalosporine, penicillina, azitromicina, amoxicillina, carbapenemi): dall'analisi dei risultati, tuttavia, non è stato possibile stabilire se tra le molecole in esame vi fossero delle differenze significative in merito alla risoluzione dei sintomi o alla prevenzione delle ricadute<sup>3</sup>. I trial considerati, tuttavia, erano stati tutti eseguiti in Paesi ad alte risorse economiche, dove il rischio di complicanze streptococciche è complessivamente minore rispetto ai Paesi a basse risorse.

In considerazione della sovrapposibilità di efficacia, il trattamento con amoxicillina per os è preferibile rispetto all'antibioticoterapia parenterale in considerazione della maggiore semplicità di somministrazione e del minore stress emotivo che comporta al paziente: benché l'amoxicillina per os risenta dell'assorbimento gastrointestinale e benché non possa essere assicurata l'aderenza alla terapia, il trattamento con benzatin-penicillina deve essere eseguito da personale sanitario addestrato alla preparazione e alla somministrazione del

farmaco, comporta dolore nel sito di iniezione e costi complessivamente maggiori.

Inoltre, in un recente studio retrospettivo e multicentrico, condotto in Israele su 242366 pazienti pediatrici arruolati nel corso di 10 anni (2010-2019), la terapia con amoxicillina o penicillina V era associata a minor rischio di complicanze streptococciche (OR = 0,68 CI 0,52-0,89;  $P < 0,01$ ) e a minore necessità di rivalutazione medica rispetto al trattamento con benzatin-penicillina<sup>22</sup>.

### Conclusioni

La terapia antibiotica con benzatin-penicillina è da riservare ai pazienti alto rischio di complicanze suppurative (come in caso di immunodeficienza primaria o secondaria), ad assorbimento gastrointestinale ridotto o impossibilità ad assumere terapie per os, e può essere tenuta in considerazione in caso di scarsa aderenza all'amoxicillina orale.

### Raccomandazioni

**8. Nei pazienti con faringotonsillite da SBEGA la terapia antibiotica con benzatin-penicillina potrebbe essere raccomandata solo a pazienti con assorbimento gastrointestinale ridotto o impossibilità ad assumere terapie per os. (Qualità delle evidenze alta. Raccomandazione debole a favore dell'intervento)**

**9. Nei pazienti con faringotonsillite da SBEGA la terapia antibiotica con benzatin-penicillina può essere raccomandata in caso di scarsa aderenza alla terapia con amoxicillina per os, in particolar modo ai pazienti ad alto rischio di complicanze suppurative (come in caso di**

**immunodeficienza primaria o secondaria). (Qualità delle evidenze molto bassa. Opinione di esperti. Raccomandazione debole a favore dell'intervento)**

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

La faringotonsillite, soprattutto se febbrile, comporta frequentemente la prescrizione di antibiotici, anche quando non è confermata l'eziologia da SBEGA. In realtà, non solo nei casi di FT virali ma anche nei casi di FT batterica non streptococcica l'assunzione di antibiotici è molto controversa.

Due RS di RCT con metanalisi, pertinenti al quesito e di alta qualità metodologica<sup>1,23</sup>, sono state incluse.

La RS di Spink et al.1 includeva studi che valutavano i benefici degli antibiotici per il mal di gola nei pazienti in età pediatrica e/o adulta nell'ambito di cure primarie.

Tra quelli selezionati, uno studio riportava differenze nei risultati tra pazienti SBEGA-positivi e negativi (Dagnelie 1996) e due studi avevano specificamente escluso i pazienti che erano SBEGA-positivi (Petersen 1997; Taylor 1977).

Gli antibiotici non erano efficaci nel ridurre i sintomi al terzo giorno nei pazienti con tampone negativo per SBEGA (RR = 0,78; 95% CI da 0,63 a 0,97 se negativo - NNT = 21. 15 RCT, alta qualità, 3621 pz).

Allo stesso modo, per quanto riguarda la riduzione dei sintomi alla prima settimana, il RR era = 0,73 (IC 95% da 0,50 a 1,07. Statisticamente NON significativo) per quelli negativi. (5 RCT, alta qualità, 541 pz).

Per quanto riguarda il rischio di

complicazioni suppurative, in un solo studio è risultata una significativa riduzione dell'incidenza di otite media acuta entro 14 giorni (Taylor 1977) (RR = 0.06 [IC 95% da 0,1 a 0,3]).

La RS di Spurling et al.<sup>23</sup> ha valutato 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, ecc.) nei pazienti nell'ambito di cure primarie e nei reparti di emergenza.

Tra quelli inclusi, 4 studi analizzavano specificamente il "mal di gola" (solo su popolazione pediatrica) (Pichichero 1987; Gerber 1990; El Daher 1991; Little 1997), e, di questi, solo Little et al. analizzava pazienti senza infezione da SBEGA.

I risultati per gli esiti clinici erano spesso eterogenei. Per la maggior

parte dei risultati non vi è stata alcuna differenza significative tra somministrazione di antibiotici ritardata o immediata o nessuna terapia antibiotica.

Non è stato possibile aggregare i dati dello studio per il confronto tra somministrazione ritardata di antibiotici e nessuna terapia antibiotica perchè i dati erano insufficienti.

#### *Conclusioni*

In pazienti che non presentano comorbidità, le FT da eziologia diversa dallo SBEGA raramente hanno rilevanza clinica, per cui non è raccomandato effettuare un tampone per identificare l'agente eziologico. I risultati degli studi dimostrano che le patologie sono generalmente autolimitanti e che la terapia antibiotica non reduce significativamente la durata dei sintomi, nè

il rischio di complicanze.

#### **Raccomandazioni**

**10. Nei pazienti senza comorbidità con faringotonsillite con tampone colturale positivo e/o test molecolari per batteri diversi dallo SBEGA non è raccomandata la terapia antibiotica (Qualità delle evidenze moderata. Raccomandazione forte contro l'intervento)**

Nei casi in cui si ritiene appropriata la terapia antibiotica per faringotonsilliti con tampone colturale positivo e/o test molecolari per batteri diversi dallo SBEGA, è raccomandata una consulenza infettivologica. (Qualità delle evidenze molto bassa. Opinione di esperti. Raccomandazione forte a favore dell'intervento).

**Bibliografia**

- 1 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.
- 2 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.
- 3 van Driel ML, De Sutter AL, Thorning S, Christiaens T. Different antibiotic treatments for group A streptococcal pharyngitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Mar 17;3(3):CD004406.
- 4 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
- 5 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.
- 6 National Institute for Health and Care Excellence (2018) Sore throat (acute): antimicrobial prescribing. [NG84]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng84>. Accessed 26 Apr 2022
- 7 Krüger K, Töpfner N, Berner R, et al (2021) Sore Throat. *Deutsches Ärzteblatt international.* <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2021.0121>
- 8 Gerber MA, Randolph MF. Streptococcal antigen in the pharynx after initiation of antibiotic therapy. *Pediatr Infect Dis J.* 1987;6: 489-490.
- 9 Cohen R, Levy C, Doit C, et al. Six-day amoxicillin vs ten-day penicillin V therapy for group A streptococcal tonsillopharyngitis. *Pediatric Infectious Disease Journal* 1996;15(8):678-82.
- 10 National Heart Foundation of New Zealand (2019) Group A Streptococcal Sore Throat Management Guideline. 2019 Update. Auckland. <https://www.heartfoundation.org.nz/resources/group-a-streptococcal-sore-throat-management>. Accessed 5 May 2022
- 11 Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy* 69 (2014) 420-437
- 12 Gomes ER, Brockow S, Kuyucu S, Saretta F, Mori F, Blanca Lopez N. et al. Drug hypersensitivity in children: report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group. *Allergy* 71 (2016) 149-161
- 13 Broyles AD, Banerji A, Barmettler S, Biggs CM, Blumenthal K, Brennan PJ, et al. Practical Guidance for the Evaluation and Management of Drug Hypersensitivity: Specific Drugs. *J Allergy Clin Immunol Pract* October 2020
- 14 Romano A, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, et al. Towards a more precise diagnosis of hypersensitivity to beta-lactams — an EAACI position paper. *Allergy.* 2020;75(6):1300-1315. doi:10.1111/all.14122
- 15 Rapporto AR-ISS 2021 <https://www.epicentro.iss.it/antibiotico-resistenza/ar-iss-rapporto-streptococcus-pneumoniae>.
- 16 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.
- 17 Ng GJY, Tan S, Vu AN, et al. Antibiotics for preventing recurrent sore throat. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 7. Art. No.: CD008911
- 18 [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdffileName = footer\\_003582\\_023097\\_RCP.pdf&sys = m0b113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdffileName = footer_003582_023097_RCP.pdf&sys = m0b113)
- 19 Nakao A, Hisata K, Fujimori M, et al. 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
- 20 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.
- 21 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
- 22 Bar-Yishay M, Yehoshua I, Bilitzky A, Press Y. Treatment outcomes of acute streptococcal tonsillitis according to antibiotic treatment. A retrospective analysis of 242,366 cases treated in the community. *Eur J Gen Pract.* 2022 Dec;28(1):142-149.
- 23 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

## 2. SINUSITI ACUTE E CRONICHE

La sinusite è una infiammazione della mucosa che riveste i seni paranasali. La sinusite batterica si manifesta di solito come complicanza di una comune infezione virale delle alte vie respiratorie ed è causa frequente di consulto medico.

I 4 seni paranasali sono cavità delle ossa craniche che concorrono al riscaldamento e umidificazione dell'aria inalata, alla risonanza della voce ed alla crescita delle strutture del volto. La pneumatizzazione dei seni inizia prima della nascita e continua durante l'infanzia attraverso 4 fasi di sviluppo: lo stadio 0 in cui il seno non è ancora presente, lo stadio 1 in cui la formazione è appena iniziata, lo stadio 2 in cui avviene lo sviluppo del seno e lo stadio 3 in cui il seno si considera completamente formato. I vari seni paranasali, tuttavia, non attraversano contemporaneamente i vari stadi di sviluppo, ma presentano tempi di formazione differenti come illustrato nella Tabella 1, con conseguenti implicazioni nella pratica clinica<sup>1</sup>.

i 6 anni<sup>2,3,4</sup> e si stima che si presenti come complicanza nello 0,5-2% di tutte le infezioni virali del tratto respiratorio superiore (IVAS)<sup>5</sup>. Pertanto, considerando che un bambino sotto i 5 anni ha mediamente dai 2 ai 7 episodi annuali di IVAS, è verosimile stimare che tale condizione possa essere frequente nella popolazione pediatrica<sup>3,6,7</sup>. Hoffmans et al. stimano una prevalenza di sinusite batterica acuta, applicando i criteri diagnostici EPOS (v. sopra), di circa il 18%<sup>1</sup>.

Per quanto riguarda la forma cronica, questa rappresenta l'espressione di una disfunzione dei meccanismi di interazione tra ospite e fattori ambientali quali ad esempio la scolarizzazione, la presenza di fratelli e l'esposizione al fumo passivo<sup>8</sup> e la sua prevalenza cumulativa varia ampiamente in base agli studi considerati<sup>5</sup>. Un recente studio americano, condotto su un'ampia casistica di soggetti con meno di 20 anni valutati in setting ambulatoriale e in Pronto Soccorso, riporta una pre-

valenza di pazienti con diagnosi finale di sinusite cronica pari al 2,1%<sup>9</sup>.

sinusite di verosimile origine batterica (verosimile per le difficoltà oggettive di diagnosi etiologica). In relazione alla durata delle manifestazioni cliniche saranno considerate le definizioni descritte nella Tabella 2<sup>5,10,11,12</sup>. Nell'intero documento la forma subacuta sarà considerata insieme a quella acuta.

### EZIOLOGIA

I principali studi effettuati sugli aspirati dei seni paranasali risalgono agli anni 80, ed identificano come principali agenti responsabili di sinusite *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, meno comunemente streptococchi gruppo A e C, *Peptostreptococcus spp*, *Eikenella corrodens*, altre *Moraxella spp*, *S. aureus* e germi anaerobi<sup>7,10</sup>. Questi dati sono stati confermati da molte delle più recenti casistiche pediatriche presenti in letteratura<sup>13,14,15,16,17,18,19,20</sup>. Sono stati descritti anche germi anaerobi, quali *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Fusobacterium*, and *Peptostreptococcus spp*, anche se raramente e legati principalmente alle infezioni acute del seno mascellare di origine odontogena<sup>10</sup>. A proposito dell'infezione da *S. pneumoniae*, dopo l'introduzione della vaccinazione contro lo pneumococco (7-valente e poi 13-valente) il numero di casi è diminuito, con relativo incremento di quelli secondari a *H. influenzae* (in particolare non tipizzabili). Tuttavia, dati pediatrici recenti non sono attualmente disponibili<sup>6,21</sup>.

**Tabella 1. Stadi di pneumatizzazione seni paranasali.**

**EG: età gestazionale**

Cavità	Stadio 0	Stadio 1	Stadio 2	Stadio 3
Mascellare	<11 settimane di EG	1-4 anni	4-8 anni	8-12 anni
Etmoidale	<13 settimane di EG	alla nascita	1-4 anni	4-8 anni
Sfenoidale	alla nascita	2 anni	variabile	14 anni
Frontale	<17 settimane di EG	>2 anni	variabile	variabile

### EPIDEMIOLOGIA

L'epidemiologia della sinusite batterica non è di semplice definizione e la precisa incidenza non è, ad oggi, nota. La sinusite acuta presenta un picco d'incidenza tra i 2 e

### DEFINIZIONI

Con il termine di sinusite, nel presente documento, ci riferiremo alla

### CRITERI DIAGNOSTICI

La diagnosi di sinusite è primariamente **clinica**. Le modalità di

**Tabella 2. Stadi di pneumatizzazione seni paranasali.**

**EG: età gestazionale**

<b>Sinusite acuta</b>	1. Esordio improvviso di $\geq 2$ sintomi tra ostruzione/congestione nasale, secrezione nasale (indipendentemente dalle sue caratteristiche), tosse diurna o notturna della durata di almeno 10 giorni senza miglioramento per un periodo complessivo di durata $< 12$ settimane/90 giorni (esclusi i soggetti allergici); 2. Malessere persistente, peggioramento o nuova comparsa di secrezione nasale, tosse diurna o febbre dopo iniziale miglioramento; 3. Esordio severo con febbre (temperatura $\geq 39^\circ\text{C}$ ) e secrezione nasale purulenta per almeno 3 giorni consecutivi
<b>Sinusite subacuta</b>	Segni/sintomi della durata di 4-12 settimane
<b>Sinusite cronica</b>	Segni/sintomi della durata di oltre 90 giorni continuativi
<b>Recidiva</b>	Episodio di sinusite acuta verosimilmente batterica della durata complessiva $< 30$ giorni, successivo ad un precedente episodio e separato da esso da almeno 10 giorni di benessere
<b>Sinusite acuta ricorrente</b>	$> 2$ episodi di sinusite acuta verosimilmente batterica (almeno 3 episodi in 6 mesi o 4 in 12 mesi) della durata complessiva $< 30$ giorni

presentazione clinica della sinusite batterica acuta possono essere variabili. Più comunemente si manifesta come un'infezione delle alte vie aeree (congestione nasale, scolo retrofaringeo, tosse) che persiste per una durata superiore ai 10 giorni, senza miglioramento clinico<sup>7</sup>. La tosse è più frequentemente diurna con peggioramento notturno a causa dell'irritazione della parete faringea dovuta allo scolo retronasale in posizione supina. Quest'ultimo, più frequentemente anteriore che posteriore, può essere di consistenza viscosa, chiaro, mucoide, purulento o muco-purulento. In alcuni pazienti la malattia può avere andamento bifasico: il paziente presenta, inizialmente, i sintomi di un'infezione non complicata delle prime vie aeree, che dopo alcuni giorni evolvono verso il miglioramento clinico; talora si assiste, successivamente, ad un netto peggioramento della sintomatologia sinusale, con esacerbazione della congestione/scolo nasale e/o della tosse. Può, inoltre, comparire la febbre o ripresentarsi se si era già risolta.

Talora la sinusite acuta si manife-

sta come una sindrome simil-influenzale con sintomi più severi fin dall'esordio: temperatura corporea  $> 39^\circ\text{C}$  in presenza di scolo nasale purulento per almeno tre giorni consecutivi, eventualmente associato a dolore facciale, edema periorbitario ed aspetto sofferente<sup>2,7,10</sup>. Nei bambini più piccoli i sintomi sono spesso aspecifici ed includono irritabilità, scarso appetito, scolo retronasale, voce nasale, alitosi, necessità di schiarirsi la gola e mialgie<sup>22</sup>.

I bambini in età scolare e gli adolescenti presentano, invece, sintomi più specifici come cefalea e senso di pressione o dolore facciale. Il dolore si localizza a livello delle guance nella sinusite mascellare, nella regione parietale e temporale nella sinusite etmoidale posteriore, sopra le sopracciglia nella sinusite frontale e nella regione occipitale nella sinusite sfenoidale. Inoltre, il dolore facciale può peggiorare quando il bambino piega la testa in avanti e può irradiarsi all'arcata dentale. Si possono associare alitosi ed edema periorbitario, mentre, in genere la linfoadenopatia laterocervicale è assente<sup>23,24</sup>.

In caso di singolo episodio di sinusite acuta non è indicato procedere ad **indagini microbiologiche**, utili invece in forme che persistono oltre le 4 settimane<sup>25</sup>. Per quanto riguarda le **indagini radiologiche**, quali radiografia (RX), tomografia computerizzata (TC) e risonanza magnetica nucleare (RMN) non sono attualmente indicate, soprattutto se utilizzate per la diagnosi differenziale con altre infezioni delle vie aeree superiori<sup>10</sup>. Infatti, in pazienti con IVAS la mucosa dei seni paranasali potrebbe essere interessata da flogosi per contiguità con la mucosa del rinofaringe e dell'orofaringe e mostrare dunque le stesse anomalie radiologiche dei pazienti con quadri di sinusite acuta batterica<sup>10</sup>.

Nel 2018 l'*American Collage of Radiology* ha suggerito le seguenti raccomandazioni:

- Sinusite acuta non complicata: *imaging* non raccomandato
- Sinusite persistente, severa, ricorrente o che non risponde alla terapia: TC diretta rappresenta il gold-standard
- Sinusite cronica: la TC diretta non è superiore ad un'attenta anam-

nesi ed esame clinico; pertanto, le indagini radiologiche non sono necessarie<sup>22</sup>. La RMN può essere utile per studiare la mucosa. L'RX standard, invece, presenta un alto numero sia di falsi positivi che di falsi negativi; tuttavia, può essere utile la proiezione di Water (occipito-frontale) che presenta buona specificità e sensibilità rispetto all'endoscopia del rinofaringe<sup>26</sup>. In caso di refrattarietà alla terapia, la TC con sezione coronale, sagittale e assiale risulta utile e può fornire informazioni circa la completa/parziale opacizzazione dei seni, la presenza di livelli idroaerei, lo spessore della mucosa e la presenza di eventuali alterazioni anatomiche necessitanti di intervento chirurgico<sup>27</sup>.

- Sospetta complicanza orbitaria o intracranica: TC cranio e dei seni paranasali e RMN con mezzo di contrasto sono complementari, la prima per valutare il coinvolgimento osseo, la seconda più sensibile per le complicanze intracraniche.

### COMPLICANZE

Nonostante la sinusite acuta sia una patologia a decorso generalmente favorevole, una percentuale di casi che varia dal 3,7% al 8,8% a seconda delle casistiche considerate, può presentare complicanze orbitarie ed intracraniche<sup>10,28</sup>. In particolare, le linee guida del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) pubblicate nel 2017, riportano un'incidenza di complicanze pari a 2,5/4,3 casi su un milione di persone ogni anno.

Per quanto riguarda le complicanze orbitarie, queste possono essere suddivise in 5 categorie, secondo

la classificazione di Chandler: cellulite pre-settale (stadio I), cellulite post-settale (stadio II), ascesso sub-periostale (stadio III), ascesso orbitario (stadio IV)<sup>10</sup>. Le complicanze intracraniche comprendono ascessi epidurali, empiemi subdurali, ascessi parenchimali, evidenza di enhancement a livello delle leptomeningi o riscontro di cerebrita alla TC/RMN dell'encefalo<sup>29</sup>. Altre possibili complicanze sono infine le osteomieliti dell'osso mascellare e del frontale<sup>7</sup>. Le complicanze sono più frequenti nella popolazione pediatrica a causa della conformazione dei seni paranasali caratterizzata da pareti più sottili e forami più grandi. In particolare, sotto i 5 anni, la complicanza più comune è rappresentata dal coinvolgimento orbitario post-sinusite etmoidale, mentre i maschi in età scolare presentano un'incidenza maggiore di complicanze intracraniche post-sinusite frontale, con ascessi subperiostali e osteomieliti<sup>30</sup>. Anche se raramente, tali condizioni possono portare a sequele neurologiche importanti (tra cui la cecità), fino al decesso<sup>10</sup>. È pertanto fondamentale conoscere ed indagare al momento della visita alcuni sintomi e segni di allarme (Tabella 3) indicativi di una possibile sinusite complicata<sup>31</sup>.

### CONDIZIONI DI RISCHIO PER SINUSITE CON COMPLICANZE E/O CRONICHE

Bambini affetti da alcune malattie croniche possono avere un rischio più elevato di sinusite acuta o di presentare forme ricorrenti o complicate. In particolare, la sinusite si manifesta con maggiore frequenza e severità clinica in caso di comorbidità che inficino la clearance muco-ciliare (Tabella 4).

**Tabella 3. Segni e sintomi di allarme delle sinusiti acute complicate**

Red Flags
Cacosmia
Segni di meningite (rigidità nucale, fotofobia)
Status neurologico alterato
Tumefazione regione frontale
Qualsiasi coinvolgimento regione orbitaria:
- Diplopia
- Diminuzione acuità visiva
- Oftalmoplegia
- Dolore nel movimento del globo oculare
- Proptosi
- Edema ed eritema peri-orbitario

**Tabella 4. Fattori di rischio per sinusite**

Fattori di rischio locali	Fattori di rischio sistemici
Infezioni virali delle alte vie respiratorie	Diabete mellito
Ostruzione anatomica	Allergie ad inalanti/alimenti
Farmaci (rinite medicamentosa)	Immunodeficienze primarie o acquisite
Inquinanti/irritanti ambientali	Asma
Reflusso gastroesofageo	Malattie muco-ciliari: - Fibrosi cistica - Discinesia ciliare primitiva
Poliposi nasale	Patologie autoimmuni: - Sarcoidosi - Granulomatosi di Wegener
Neoplasie	

### MONITORAGGIO DI EFFICACIA DELLA TERAPIA ANTIBIOTICA

Nell'ambito della sinusite acuta, il fallimento terapeutico è definito dalla progressione o dalla comparsa di nuovi segni e sintomi rispetto a quelli presenti al momento della dia-

gnosi, oppure come mancato miglioramento delle condizioni cliniche e dei sintomi presenti all'esordio, entro 72 ore dall'inizio della terapia<sup>10</sup>.

Per quanto riguarda la sinusite cronica è possibile valutare la risposta alla terapia mediante degli *score* clinici (es. *Sinonasal Outcome Test*, *SNOT score*) che prendono in considerazione sintomi soggettivi riferiti dal paziente e segni oggettivabili all'esame obiettivo, come illustrato nella Tabella 5, adattata da EPOS 2020<sup>5</sup>.

### TERAPIA DELLA SINUSITE

L'abuso di antibiotici nel *management* delle infezioni delle alte vie aeree, inclusa la sinusite acuta, e l'emergenza delle difficoltà terapeuti-

che legate alla diffusione delle antibiotico-resistenze sono un problema estremamente attuale in età pediatrica. Purtroppo non sono attualmente disponibili linee guida aggiornate, cioè basate su una revisione sistematica della letteratura condotta negli ultimi 3-5 anni. Le linee guida internazionali più recenti sulla terapia antibiotica della sinusite in età pediatrica sono, infatti, quelle dell'*Infectious Diseases Society of America* (IDSA)<sup>32</sup>, le linee guida del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE)<sup>33</sup> e due linee guida pratiche dell'*American Academy of Pediatrics* (AAP)<sup>10</sup> e dell'*American Academy of Allergy, Asthma and Immunology*<sup>34</sup>.

Dalla revisione sistematica della letteratura degli ultimi 10 anni sulla

sinusite in età pediatrica, una volta esclusi i duplicati, sono risultati complessivamente 1264 articoli. Di questi 52 articoli sono stati valutati in full-text, includendone 10.

La carenza, l'eterogeneità e la scarsa qualità delle evidenze disponibili in favore o contro l'uso della terapia antibiotica sistemica nel bambino con sinusite e, pertanto, in risposta ad alcuni quesiti, le raccomandazioni sono il risultato del parere degli esperti del panel.

È importante inoltre sottolineare che questa *consensus* si limita a fornire indicazioni riguardo alla terapia antibiotica, non affrontando invece il ruolo delle terapie complementari.

**Tabella 5. Valutazione del controllo clinico della sinusite cronica nel mese precedente (SNOT score)**

	<b>Controllata (tutti i seguenti)</b>	<b>Parzialmente controllata (≥1 dei seguenti)</b>	<b>Non controllata (≥ 3 dei seguenti)</b>
<b>Congestione nasale</b>	assente o non invalidante	presente quasi tutti i giorni	presente quasi tutti i giorni
<b>Rinorrea/Scolo retronasale</b>	scarsa e mucosa	mucopurulenta quasi tutti i giorni	mucopurulenta quasi tutti i giorni
<b>Dolore/Pressione facciale</b>	assente o non invalidante	presente quasi tutti i giorni	presente quasi tutti i giorni
<b>Olfatto</b>	normale o minimamente alterato	alterato	alterato
<b>Astenia o disturbi del sonno</b>	assente	presente	presente
<b>Rinoscopia (se disponibile)</b>	mucosa sana	mucosa alterata	mucosa alterata
<b>Terapia rescue (negli ultimi 6 mesi)</b>	non necessaria	necessità di 1 ciclo	sintomi persistenti nonostante la terapia

## QUESITI E RACCOMANDAZIONI

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

Sono stati identificati 6 articoli in cui veniva valutata l'indicazione all'utilizzo della terapia antibiotica nella sinusite acuta non complicata in età pediatrica.

In tali studi il principale *outcome* analizzato è il miglioramento della sintomatologia clinica, ma in assenza di una misurazione oggettiva, riproducibile e standardizzata di tale *outcome*.

In particolare, due di questi sono revisioni sistematiche (Cronin et al., 2013<sup>35</sup> e Smith et al., 2013<sup>6</sup>; di qualità metodologica rispettivamente moderata e bassa), tre trial randomizzati controllati (RCT) (Khoshdel et al., 2014<sup>36</sup>; Tugrul et al., 2014<sup>37</sup> e Meltzer et al., 2012<sup>38</sup>; di qualità metodologica rispettivamente alta, moderata e bassa) ed uno studio di coorte retrospettivo (Cushen et al., 2020<sup>39</sup>; di qualità metodologica moderata). È stata inoltre inclusa una revisione sistematica (Axiotakis et al., 2022<sup>40</sup>; di qualità metodologica moderata) sull'incidenza di effetti collaterali secondari all'assunzione di antibiotici in bambini con sinusite acuta.

La revisione sistematica e meta-analisi di Cronin et al.<sup>35</sup> include 4 RCT in doppio cieco condotti in età pediatrica che arruolano complessivamente 425 pazienti, di cui 227 (53,4%) in terapia antibiotica (amoxicillina, amoxicillina-acido clavulanico o cefuroxime) e 155 (36,5%) trattati con placebo, andando a valutare l'*outcome* clinico, inteso come miglioramento della sintomatologia, a 10–14 giorni dall'inizio della terapia<sup>35</sup>. Complessivamente la meta-analisi mostra un vantaggio a favore

dell'utilizzo della terapia antibiotica. Tuttavia, le limitazioni metodologiche evidenziate pongono dubbi sulla sua generalizzabilità, per cui gli autori consigliano di limitare la prescrizione degli antibiotici ai casi gravi (vedi definizioni in tabella 2), sottolineando come spesso le sinusiti acute vadano incontro a risoluzione spontanea.

Gli stessi 4 RCT sono stati inclusi nella revisione sistematica di Smith et al.<sup>6</sup>, nella quale a causa dell'eterogeneità di tali studi, gli autori non hanno effettuato una meta-analisi. In particolare, il miglioramento clinico nei bambini che ricevevano il placebo variava dal 14 al 79%, in accordo con i diversi criteri di inclusione dei singoli studi. Infatti, ad esempio, l'utilizzo di criteri di inclusione più ampi nello studio di Kristo et al. del 2005<sup>41</sup> potrebbe aver portato all'arruolamento di pazienti con forme virali delle alte vie aeree e non con diagnosi confermata di sinusite acuta<sup>41</sup>.

I tre RCT selezionati, hanno invece confrontato l'efficacia della terapia antibiotica rispetto a terapie di supporto quali lavaggi nasali con soluzione fisiologica, decongestionanti e steroidi topici nel determinare miglioramento clinico in un periodo variabile da 14 a 28 giorni dall'inizio del trattamento, valutato sulla base di *score* clinici (Meltzer et al., 2012<sup>38</sup>; Khoshdel et al., 2014<sup>36</sup>; Tugrul et al., 2014<sup>37</sup>). Tutti e tre gli studi includono pazienti pediatrici con sinusite acuta non complicata e non severa, con sintomi persistenti da 7 a 10 giorni, senza però riferimenti ad un eventuale miglioramento o peggioramento clinico rispetto all'esordio. Queste caratteristiche sono potenzialmente confondenti, potendo sottintendere un'eventuale eziologia virale piuttosto che batterica<sup>7</sup> e infi-

ciando così la valutazione dell'efficacia della terapia antibiotica.

Nello studio di Khoshdel et al.<sup>36</sup> 80 bambini sono stati randomizzati in due gruppi: al gruppo di intervento sono stati somministrati amoxicillina ad alte dosi (80 mg/kg/die in tre dosi) per 14 giorni, lavaggi nasali con soluzione fisiologica (per 5 giorni) e decongestionante nasale (per 2 giorni); il gruppo di controllo ha ricevuto solo terapia con lavaggi nasali e decongestionante. In questo studio la terapia antibiotica ha portato ad un beneficio limitato nel trattamento della sinusite acuta. Infatti, dopo 3 giorni dall'inizio della terapia, il gruppo che aveva ricevuto amoxicillina riferiva un miglioramento significativo dei sintomi rispetto al gruppo di controllo ( $p = 0,001$ ), ma questa differenza è annullata nel corso del follow-up, tanto che dopo 21 e 28 giorni dall'inizio della terapia tutti i pazienti risultavano guariti e gli autori non segnalano recidive, indipendentemente dal gruppo di assegnazione<sup>36</sup>.

Risultati analoghi sono stati presentati da Tugrul et al.<sup>37</sup> Novantuno bambini sono stati randomizzati in due gruppi confrontando amoxicillina-acido clavulanico (90 mg/kg/die in due dosi) e decongestionante nasale con lavaggi nasali e steroide topico (fluticasone). In questo caso è stato registrato un miglioramento clinico più rapido ( $p < 0,05$  a 7 giorni) nel gruppo di pazienti non trattati con terapia antibiotica, in assenza però di differenze significative alla fine della terapia. Gli autori proporzionerebbero quindi l'utilizzo dei lavaggi nasali in combinazione con fluticasone topico come terapia alternativa in bambini con sinusite acuta, anche in virtù dei possibili effetti collaterali che possono influire negativamente

sulla *compliance* alla terapia antibiotica. Tuttavia, la mancanza di un gruppo placebo rende poco generalizzabili tali risultati<sup>37</sup>.

L'efficacia dello steroide topico (mometasone furoato) nel ridurre i sintomi rispetto alla terapia antibiotica con amoxicillina (500 mg per 3 volte al giorno), è sostenuta anche da Meltzer et al.<sup>38</sup> sulla base dei risultati ottenuti dalla randomizzazione di 981 pazienti in quattro gruppi (placebo vs antibiotico vs mometasone furoato a basse o alte dosi). Si tratta però di dati poco applicabili alla popolazione pediatrica essendo stati arruolati solo 57 pazienti tra i 12 e i 18 anni, e mancando una stratificazione dei risultati per fascia d'età. Inoltre, si tratta di uno studio gravato da importanti bias di pubblicazione essendo finanziato da case farmaceutiche<sup>38</sup>.

L'incidenza dei possibili effetti collaterali secondari all'assunzione degli antibiotici è stata valutata nella revisione sistematica e meta-analisi di Axiotakis et al.<sup>40</sup>. In particolare, gli autori hanno analizzato i risultati di cinque RCT che confrontavano gli effetti collaterali registrati in pazienti trattati con antibiotico rispetto a placebo. La diarrea è risultato l'effetto collaterale più comune, anche se il rischio di sviluppare reazioni avverse in realtà non è risultato significativamente diverso tra i due gruppi (OR 2,20; 95%CI: 0,86-5,61, I<sup>2</sup> = 65).

Un aspetto che può influenzare il giudizio del clinico e condurre ad una prescrizione non appropriata di antibiotici, è la paura dello sviluppo di possibili complicanze della sinusite acuta. Si tratta di un evento raro, come già riportato nel 2011 da Hansen et al.<sup>42</sup>, che stima un'incidenza di complicanze suppurative in bambini sani con sinusite acuta senza fattori

di rischio pari a 1:12.000. A tal proposito Cushen et al.<sup>39</sup>, ha condotto uno studio retrospettivo confrontando due ampie coorti di bambini con sinusite acuta trattati con antibiotico o placebo. La cellulite orbitaria è stata l'unica complicanza suppurativa riportata, con un'incidenza cumulativa di 4,94 casi per 10.000 episodi di sinusite (95% CI = 2,89-8,46). In questo studio l'assunzione della terapia antibiotica ridurrebbe il rischio di cellulite orbitaria in maniera significativa rispetto al gruppo placebo (OR 0,19; 95% CI = 0,06-0,58). Tuttavia, vista la bassa incidenza di tale evento nella popolazione, il numero di pazienti da trattare per prevenire un caso di cellulite orbitaria sarebbe molto alto (*Number Needed to Treat* = 691; 95% CI = 260-2695), per cui gli autori, in considerazione della crescente diffusione delle antibiotico-resistenze, sconsigliano la prescrizione routinaria di antibiotici in bambini con sinusite<sup>39</sup>.

Il problema delle antibiotico-resistenze e dell'inappropriata prescrizione della terapia antibiotica viene affrontato anche dalle linee guida dell'AAP<sup>10</sup>, che come le linee guida IDSA<sup>32</sup>, sottolineano a tal proposito la necessità di adottare criteri clinici più stringenti e precisi per la definizione di sinusite batterica acuta. Infatti, come già menzionato, l'alta percentuale di casi di sinusite acuta apparentemente a risoluzione spontanea in molti RCT sembra essere influenzata da una poco stringente selezione della popolazione, tale da includere anche pazienti con infezioni virali delle alte vie aeree. Invece, RCT come quello condotto da Wald et al.<sup>23</sup>, in cui i criteri di inclusione della popolazione sono molto precisi ed aderenti alla definizione di sinusite acuta delle linee guida, mostrano il

chiaro beneficio e la superiorità della terapia antibiotica nel trattamento della sinusite acuta rispetto al placebo. Le linee guida internazionali raccomandano pertanto di iniziare la terapia antibiotica empirica non appena venga posta diagnosi di sinusite batterica acuta o comunque, nei casi dubbi, di considerare la possibilità di attendere ulteriori tre giorni in bambini con sintomi persistenti da almeno 10 giorni senza evidenza di miglioramento, proseguendo uno stretto monitoraggio clinico.

Recentemente è stato pubblicato un trial clinico in 515 bambini di età 2-11 anni con diagnosi clinica di sinusite acuta (con l'esclusione dei bambini con quadro clinico di sinusite severa) randomizzati a ricevere amoxicillina-acido clavulanico (alla dose di 90 mg/kg di amoxicillina) o placebo per 10 giorni<sup>43</sup>. All'arruolamento in tutti i bambini era effettuato un tampone nasofaringeo per esame colturale con ricerca di *S. pneumoniae*, *H. influenzae* e *M. catarrhalis*. Sia lo score clinico che la durata dei sintomi erano significativamente minori nel gruppo trattato con amoxicillina-clavulanato rispetto al placebo. Purtuttavia, l'efficacia della terapia antibiotica era evidente solo nei bambini nei quali era rilevabile una colonizzazione batterica a livello nasofaringeo, in particolare da *S. pneumoniae* o *H. influenzae*. I risultati del trial, pur suggerendo una possibile strategia per ridurre l'uso di antibiotici nella sinusite acuta, sono difficilmente trasferibili nella pratica clinica allo stato attuale e confermano l'opportunità della prescrizione antibiotica in presenza di diagnosi clinica di sinusite acuta. Per quanto riguarda la necessità di terapia antibiotica nel bambino con sintomi che durino più di 30 giorni

ma meno di 90 (**sinusite subacuta**), dalla nostra ricerca bibliografica, sono emersi 3 RCT tutti inclusi della revisione sistematica Smith et al. 2013<sup>6</sup>.

Delle 3 pubblicazioni esaminate, solo quella di Dohlman et al.<sup>44</sup> confronta la terapia antibiotica sistemica con placebo. Nello specifico si valuta l'efficacia della terapia nel ridurre i sintomi riferiti dal paziente, oltre che l'aspetto radiografico dei seni paranasali tramite Rx del massiccio faciale, dopo 3 e 6 settimane di terapia antibiotica. Nello studio viene messa a confronto l'efficacia terapeutica di amoxicillina (30-40 mg/kg/die), amoxicillina-acido clavulanico (30-40 mg/kg/die) e trimetoprim-sulfametossazolo (8 mg/kg/die calcolati su trimetoprim), oltre che l'efficacia della terapia antibiotica sistemica indipendentemente dalla molecola impiegata, rispetto al placebo.

Dallo studio non emerge alcuna differenza in termini di sintomi o alterazioni radiografiche nel gruppo di pazienti trattati con terapia antibiotica sistemica in confronto al placebo. Anche l'analisi effettuata per singola molecola antibiotica non mostra differenze in termini di efficacia.

Nel formulare una raccomandazione in merito alla necessità di impiego della terapia antibiotica è necessario sottolineare che la dose di amoxicillina impiegata nello studio (30-40 mg/kg/die), non è attualmente indicata per il trattamento delle principali infezioni respiratorie, data la scarsa efficacia di tale dosaggio nella terapia dello pneumococco che ancora oggi rappresenta l'agente eziologico principale.

### **Raccomandazioni**

**11. Nel bambino con diagnosi di sinusite batterica acuta non**

**complicata, effettuata secondo criteri clinici rigorosi [rappresentati da: 1) esordio improvviso di  $\geq 2$  sintomi tra ostruzione/congestione nasale, secrezione nasale (indipendentemente dalle sue caratteristiche), tosse diurna o notturna della durata di almeno 10 giorni senza miglioramento (esclusi i soggetti allergici); oppure 2) malessere persistente, peggioramento o nuova comparsa di secrezione nasale, tosse diurna o febbre dopo iniziale miglioramento; oppure 3) esordio severo con febbre (temperatura  $\geq 39^{\circ}\text{C}$ ) e secrezione nasale purulenta per almeno 3 giorni consecutivi], è indicata una terapia antibiotica empirica ragionata al fine di determinare un rapido miglioramento della sintomatologia (Qualità dell'evidenza moderata) e una riduzione del rischio di sviluppare possibili complicanze. (Qualità dell'evidenza bassa. Raccomandazione debole a favore dell'intervento)**

**12. Nei bambini con sinusite subacuta, si suggerisce di effettuare un ciclo di terapia antibiotica, qualora non già effettuata in precedenza. (Qualità dell'evidenza molto bassa. Opinione di esperti. Raccomandazione debole a favore dell'intervento)**

**13. In accordo con i principi di "good clinical practice", nei bambini con sinusite subacuta, in caso di mancata risposta alla terapia antibiotica, si suggerisce di effettuare un consulto specialistico (pediatra con competenze di malattie infettive, otorinolaringoiatra).**

**(Qualità dell'evidenza molto bassa. Opinione di esperti. Raccomandazione debole a favore l'intervento)**

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

Per questo quesito non sono stati identificati studi rispondenti ai criteri di inclusione.

In merito all'utilizzo della terapia antibiotica topica per il trattamento della sinusite sono disponibili studi e revisioni sistematiche solo in merito al *management* della sinusite cronica in pazienti adulti (Esposito et al., 2017)<sup>45</sup>. Anche le linee guida disponibili non menzionano l'utilizzo di tale terapia nella sinusite acuta in età pediatrica<sup>10,32</sup>.

### **Raccomandazioni**

**14. Nel bambino con sinusite acuta non complicata la terapia antibiotica topica non deve essere prescritta. (Qualità dell'evidenza molto bassa. Opinione di esperti. Raccomandazione forte contro l'intervento)**

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

Dalla revisione della letteratura sono stati identificati due studi che valutano quale terapia antibiotica di prima linea sia indicata in bambini con sinusite acuta. Uno di questi è una revisione sistematica (Smith et al., 2013<sup>6</sup>; di qualità metodologica bassa), l'altro un RCT (Lari et al., 2012<sup>46</sup>; di qualità metodologica molto bassa). La revisione sistematica di Smith et al.<sup>6</sup> ha incluso cinque RCT condotti in età pediatrica, in cui sono stati messi

a confronto diversi regimi terapeutici (amoxicillina, amoxicillina-acido clavulanico, macrolidi, cefalosporine, sulfamidici). Di questi, in particolare due RCT hanno confrontato amoxicillina o amoxicillina-acido clavulanico con cefalosporine, valutando il miglioramento clinico dopo 10-14 giorni di terapia (Poachanukoon et al., 2008<sup>47</sup>; Wald et al., 1984<sup>48</sup>). Nello studio di Wald et al.<sup>48</sup>, la percentuale di guarigione nel gruppo di pazienti a cui era stata prescritta amoxicillina era simile a quello trattato con cefalosporine, pari rispettivamente a 81% vs 78%. Poachanukoon et al.<sup>47</sup> ha anche riportato il rischio di recidiva pressochè sovrapponibile nel gruppo di pazienti trattato con amoxicillina-acido clavulanico (11,1%) rispetto a quelli che avevano ricevuto la cefalosporina (11,1% vs 9,1%,  $p = 0,78$ ). Un terzo RCT, sempre incluso nella revisione di Smith<sup>6</sup>, ha invece paragonato l'efficacia del macrolide rispetto a una cefalosporina di terza generazione (Simon et al., 1999)<sup>49</sup>, analizzando l'*outcome* clinico (ovvero la risoluzione della sintomatologia) dopo 14-20 giorni di trattamento.

Non è stata condotta una meta-analisi per l'importante eterogeneità degli studi, secondaria sia alle differenze metodologiche che all'utilizzo di varie molecole e posologie. Tuttavia, nessuno di questi studi dimostra il chiaro vantaggio di uno schema terapeutico rispetto all'altro, con una percentuale di guarigione o miglioramento pari a circa l'80% nel *pool* di pazienti inclusi negli studi.

Un aspetto importante, che inficia l'applicabilità dei risultati, è la mancanza di un gruppo placebo in ciascuno degli studi selezionati, che non permette di escludere che molti bambini possano essere migliorati

indipendentemente dalla terapia prescritta.

Vengono inoltre segnalati effetti collaterali secondari alla terapia antibiotica in tutti gli studi inclusi. In particolare, Poachanukoon et al.<sup>47</sup> riporta una percentuale significativamente più alta di diarrea in pazienti trattati con amoxicillina-acido clavulanico (18,1%) rispetto alle cefalosporine (4,5%;  $p = 0,02$ ); in tutti i casi la diarrea è stato un effetto auto-limitatosi senza necessità di ulteriori trattamenti (Smith et al., 2013<sup>6</sup>; Poachanukoon et al., 2008<sup>47</sup>). Tali risultati sono in accordo con quanto riportato nella revisione di Axiotakis et al.<sup>40</sup>, dove l'amoxicillina (8,7%, 95% CI: 0,0-28,1;  $I_2 = 89$ ) e amoxicillina-acido clavulanico (13,7%, 95%CI: 6,1-23,4;  $I_2 = 73$ ) sono associati ad una più alta incidenza di reazioni avverse rispetto alle cefalosporine (5,3%, 95% CI: 1,5-10,9%,  $I_2 = 49$ ).

Lari et al.<sup>46</sup> hanno invece randomizzato 99 pazienti, con età maggiore a 12 anni, in due gruppi. Di questi, 57 sono stati trattati con cefuroxime, 42 con amoxicillina-acido clavulanico senza riscontrare differenze significative in termini di *outcome* tra i due gruppi, inteso come miglioramento clinico o guarigione. Si tratta però di un lavoro i cui risultati non possono essere generalizzati alla popolazione pediatrica sia perché non viene riportato il numero effettivo di pazienti arruolati sotto i 18 anni, ma soprattutto per la mancanza di una stratificazione per età dei risultati ottenuti. Inoltre, i criteri di selezione della popolazione poco stringenti, implicano un alto rischio di inclusione di pazienti con forme virali a risoluzione spontanea.

Le linee guida internazionali concordano nell'indicare unicamente i  $\beta$ -lattamici come classe di antibiotici

da prescrivere come prima linea in bambini con sinusite acuta. Infatti, le linee guida IDSA<sup>32</sup> raccomandano di non utilizzare i macrolidi né il trimetoprim-sulfametossazolo a causa degli alti tassi di resistenza dei ceppi di *S. pneumoniae* e di *H. influenzae* a questi antibiotici.

In particolare, le linee guida IDSA<sup>32</sup> raccomandano l'utilizzo dell'amoxicillina-acido clavulanico rispetto all'amoxicillina. Questa scelta è dettata da motivi epidemiologici ed in particolare la crescente prevalenza di ceppi di *H. influenzae* e *M. catarrhalis* produttori di beta-lattamasi, secondaria anche alla diffusione della vaccinazione anti-pneumococcica che ha ridotto l'incidenza di questo patogeno<sup>32</sup>. In particolare, in letteratura il 10-42% degli isolati di *H. influenzae* e quasi il 100% di quelli di *M. catarrhalis* sono beta-lattamasi positivi<sup>50</sup>. Analogamente, le linee guida NICE indicano amoxicillina-acido clavulanico come prima linea terapeutica. LAAP è meno categorica riguardo la scelta tra amoxicillina e amoxicillina acido-clavulanico, consigliando amoxicillina-acido clavulanico nei casi in cui vi sia il rischio di forme resistenti alla sola amoxicillina, ovvero in bambini con sinusite moderata-severa, sotto i 2 anni di età, che frequentano l'asilo o che hanno ricevuto recentemente una terapia antibiotica<sup>10</sup>.

In merito ai pazienti con sinusite subacuta, sono stati selezionati 3 RCT tutti inclusi della revisione sistematica di Smith et al.<sup>6</sup>.

In particolare, Dohlman et al.<sup>44</sup> riporta l'efficacia comparativa di 3 diverse molecole antibiotiche (amoxicillina, amoxicillina-acido clavulanico o trimetoprim-sulfametossazolo) ed in confronto al placebo.

Ng et al.<sup>51</sup> confronta la terapia con

amoxicillina-acido clavulanico per 15 giorni con azitromicina per 3 giorni, mentre El-Hennawi et al.<sup>52</sup> valuta la terapia antibiotica empirica con amoxicillina-acido clavulanico rispetto ad una terapia mirata basata sull'esito dell'antibiogramma da coltura del muco nasale in pazienti di età inferiore a 2 anni.

Per quanto si tratti di interventi terapeutici eterogenei, con molecole e dosaggi differenti, tutti gli RCT utilizzano amoxicillina-acido clavulanico a 40-45 mg/kg/die per 14-21 giorni come confronto terapeutico. Tali studi non evidenziano alcuna differenza di efficacia sia per coloro che sono allocati a trattamenti antibiotici differenti (3 RCTs) sia per coloro che ricevono un placebo (1 RCT).

Nello studio di El-Hennawi et al.<sup>52</sup> la terapia antibiotica mirata e basata sulla coltura del muco nasale ha dimostrato un tasso di fallimento inferiore alla terapia empirica con amoxicillina-acido clavulanico dopo 14 giorni di trattamento (15% vs 35%), con significativo miglioramento dell'ostruzione ( $p = 0,037$ ) e secrezioni nasali ( $p = 0,003$ ).

Va sottolineato che nel sottogruppo di pazienti che ha assunto terapia mirata con amoxicillina acido-clavulanico alla dose di 90 mg/kg/die, tutti i pazienti ( $n = 6$ ) hanno dimostrato un marcato miglioramento della sintomatologia nasale a termine del trattamento.

### **Raccomandazioni**

**15. Nel bambino con sinusite acuta non complicata si suggerisce una terapia antibiotica empirica ragionata con amoxicillina nei pazienti che rientrano nella categoria 1 della definizione (esordio improvviso di  $\geq 2$  sintomi tra ostruzione/**

**congestione nasale, secrezione nasale indipendentemente dalle sue caratteristiche, tosse diurna o notturna della durata di almeno 10 giorni senza miglioramento per un periodo complessivo di durata <12 settimane/90 giorni, esclusi i soggetti allergici) e con amoxicillina-acido clavulanico in quelli che rientrano nelle categorie 2 (malessere persistente, peggioramento o nuova comparsa di secrezione nasale, tosse diurna o febbre dopo iniziale miglioramento) e 3 della definizione (esordio severo con febbre (temperatura  $\geq 39^\circ\text{C}$ ) e secrezione nasale purulenta per almeno 3 giorni consecutivi). (Opinione di esperti. Raccomandazione debole a favore dell'intervento)**

**16. I macrolidi e il trimetoprim-sulfametossazolo non devono essere utilizzati a causa degli alti tassi di resistenza dei patogeni responsabili della sinusite acuta. (Qualità dell'evidenza bassa. Raccomandazione forte contro l'intervento)**

**17. Nel bambino con sinusite subacuta si suggerisce l'uso di amoxicillina-acido clavulanico quale terapia antibiotica orale empirica. (Qualità dell'evidenza molto bassa. Opinione di esperti. Raccomandazione debole a favore l'intervento)**

**18. In casi selezionati di sinusite sub-acuta, si suggerisce di effettuare un consulto specialistico (pediatra con competenze di malattie infettive, otorinolaringoiatra) ed orientare la terapia antibiotica sulla base degli esami praticati e di eventuali isolati microbiologi-**

**ci (Qualità dell'evidenza molto bassa. Opinione di esperti. Raccomandazione debole a favore l'intervento)**

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

Per questo quesito non sono stati identificati studi rispondenti ai criteri di inclusione.

Le linee guida internazionali IDSA raccomandano di utilizzare il dosaggio elevato di amoxicillina-acido clavulanico (90 mg/kg/die in 2 dosi, calcolato sull'amoxicillina) in caso di provenienza da aree con alti tassi di ceppi di *S. pneumoniae* resistenti alle penicilline ( $\geq 10\%$ ), infezione severa (temperatura corporea almeno di  $39^\circ\text{C}$  e/o complicanze suppurative), età minore di 2 anni (perché a maggior rischio di complicanze invasive da batteri capsulati), frequenza della comunità, recente ospedalizzazione, utilizzo di antibiotici nel mese precedente, immunosoppressione. Tale raccomandazione è comunque indicata come debole e supportata da evidenze di media qualità<sup>32</sup>.

Per quanto riguarda i dati riportati dall'ultimo report della sorveglianza nazionale dell'antibiotico-resistenza (AR-ISS 2020), i ceppi di *S. pneumoniae* resistenti alle penicilline risultano pari al 13.6%; tali dati sono in accordo a quelli riportati dall'*European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC), che segnalano un tasso pari al 10-25%.

Tale dosaggio elevato di amoxicillina-acido clavulanico è raccomandato anche in una recente revisione narrativa nei pazienti a rischio di forme severe o di possibili resistenze antibiotiche<sup>24</sup>. Nelle restanti situazioni, secondo le linee guida dell'A-

AP10, è raccomandato il dosaggio standard di amoxicillina (45 mg/kg/die in 2 dosi), con o senza acido-clavulanico. Un recente RCT, effettuato però sulla popolazione adulta, ha evidenziato come non ci siano differenze significative nel miglioramento clinico dopo 3 giorni di trattamento utilizzando amoxicillina-acido clavulanico a dosaggio elevato (1750 mg di amoxicillina per 2 volte al giorno) rispetto al dosaggio standard (875 mg di amoxicillina per 2 volte al giorno), tant'è che lo studio è stato interrotto<sup>53</sup>. È importante però sottolineare che la popolazione di questo studio non comprendeva pazienti con fattori di rischio per forme gravi (tra i criteri di esclusione: deficit del sistema immunitario, elevato rischio di batteri resistenti all'amoxicillina, con infezione severa, terapie antibiotiche nei 3 mesi precedenti per pregressi episodi di sinusite).

### **Raccomandazioni**

**19. Nella terapia della sinusite acuta non complicata, in considerazione del tasso di resistenza dei ceppi di *S. pneumoniae* che in Italia risulta stabilmente  $\geq 10\%$ , l'amoxicillina o l'amoxicillina-acido clavulanico devono essere prescritti a dosaggio elevato (90 mg/kg/die, calcolato sull'amoxicillina, preferibilmente in 3 dosi giornaliere). (Qualità delle evidenze molto bassa. Opinione di esperti. Raccomandazione debole a favore dell'intervento)**

QUESITO 2.5. Qual è la durata della terapia antibiotica sistemica orale nel bambino con sinusite acuta non complicata?

Per questo quesito non sono stati

identificati studi rispondenti ai criteri di inclusione.

Le linee guida internazionali IDSA raccomandano una terapia di 10-14 giorni, seppur indicando tale raccomandazione come debole e supportata da evidenze di qualità moderata-bassa<sup>32</sup>. Le linee guida dell'AAP<sup>10</sup>, invece, raccomandano di proseguire la terapia per 7 giorni a partire dalla risoluzione del quadro clinico. Nella revisione di DeMuri et al.<sup>7</sup> viene suggerita una terapia di 10 giorni in caso di una rapida risposta alla terapia antibiotica, altrimenti di proseguire la terapia fino al 7° giorno dalla completa risoluzione clinica, come anche indicato dall'AAP. Una altra recente revisione narrativa, invece, propone una terapia di 5 giorni e sottolinea come la corretta durata della terapia sia ancora oggi dibattuta (Siddiqui et al., 2021)<sup>54</sup>.

Un'altra revisione di Dawson-Hahn et al.<sup>55</sup>, ricavando i dati da una revisione sistematica del 2009 di Falagas et al.<sup>56</sup> comprendente esclusivamente 4430 pazienti adulti, mostra come non erano emerse differenze significative nel decorso clinico in pazienti trattati per 3-7 giorni o 6-10 giorni, ma solo un minor rischio di effetti collaterali nel gruppo per trattato per 3-7 giorni (OR: 0,79, 95%CI: 0,63-0,89).

### **Raccomandazioni**

**20. Nel bambino con sinusite acuta non complicata la terapia antibiotica orale deve essere proseguita per almeno 10 giorni totali. (Qualità dell'evidenza bassa. Opinione di esperti. Raccomandazione forte a favore dell'intervento)**

QUESITO 2.6. Quale terapia anti-

biotica sistemica di seconda linea è indicata nel bambino con sinusite acuta?

Per questo quesito non sono stati identificati studi rispondenti ai criteri di inclusione.

Le linee guida internazionali IDSA raccomandano di considerare una terapia antibiotica alternativa in caso di peggioramento clinico dopo 48-72 ore o in caso di un mancato miglioramento dopo 3-5 giorni di terapia<sup>32</sup>.

Le linee guida dell'AAP<sup>10</sup> suggeriscono, da evidenze derivanti da RCT, di rivalutare il paziente dopo 72 ore dall'inizio della terapia prima di cambiare il regime antibiotico.

Secondo l'AAP, in caso di peggioramento clinico o mancato miglioramento in corso di terapia con amoxicillina, è raccomandato lo *switch* ad amoxicillina-acido clavulanico ad alte dosi<sup>10</sup>. In caso di peggioramento clinico o mancato miglioramento in corso di terapia con amoxicillina-acido clavulanico ad alte dosi, le linee guida IDSA e l'AAP raccomandano il passaggio ad una terapia di combinazione con clindamicina (30-40 mg/kg/die in 3-4 somministrazioni) e una cefalosporina di II-III generazione (es. cefixime) oppure linezolid (in caso di aree ad alto livello di *S. pneumoniae* resistenti alla clindamicina) e cefixime. Tuttavia, il linezolid in Italia non è autorizzato in età pediatrica. Anche in una revisione narrativa del 2013<sup>7</sup> viene sottolineato come la scelta di un agente di seconda linea nell'ambito delle sinusiti sia problematico; le cefalosporine, quali cefpodoxima (10 mg/kg/die in 2 dosi giornaliere) o cefuroxima axetil (20-30 mg/kg/die in 2 dosi giornaliere) possono essere utilizzate. In caso di fallimento anche di tale classe, potrebbe

essere presa in considerazione una combinazione di cefixime (8 mg/kg/die in una/due dosi) e linezolid (20-30 mg/kg/die in 2-3 dosi giornaliere). La levofloxacin (16 mg/kg/die in 2 dosi giornaliere) è inoltre un agente efficace in tali situazioni, ma il suo utilizzo è giustificato alla luce degli effetti collaterali e della mancata autorizzazione in età pediatrica, solo in caso di mancanza di alternative. I tre principali agenti patogeni (*S. pneumoniae*, *H. influenzae* e *M. catarrhalis*) comunque rimangono suscettibili nel 95-100% dei casi al ceftriaxone. La suscettibilità dello *S. pneumoniae* a cefdinir, cefpodoxime e cefuroxime varia dal 60% al 75%, e quella dell'*H. influenzae* dall'85% al 100%<sup>10</sup>.

### **Raccomandazioni**

- 21. Nel bambino con sinusite acuta che assume la terapia antibiotica empirica di prima linea, in caso di peggioramento clinico (o mancato miglioramento dopo 48-72 ore), deve essere considerato il passaggio ad una terapia antibiotica di seconda linea. (Qualità dell'evidenza bassa. Raccomandazione forte a favore dell'intervento)**
- 22. Nei bambini in cui si assiste ad una mancata risposta alla terapia di prima linea con amoxicillina, si suggerisce una terapia antibiotica di seconda linea con amoxicilina-acido clavulanico. Nei bambini che mostrano una risposta scarsa o assente alla terapia di prima linea con amoxicilina-acido clavulanico si suggerisce una terapia di seconda linea con la combinazione di una cefalosporina di II-III generazione**

**(es. cefixime, cefpodoxime, cefuroxime) e clindamicina. (Qualità dell'evidenza bassa. Raccomandazione debole a favore dell'intervento).**

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

Dalla ricerca sistematica della letteratura inerente alla sinusite cronica (sintomi persistenti > 90 gg) sono emersi 1264 lavori di cui solo 2 sono risultati eleggibili in base ai criteri definiti in metodologia: una revisione sistematica della Cochrane Library and uno studio osservazionale. La revisione sistematica di Head et al.<sup>57</sup> include 5 RCTs (n = 293) che testano diverse molecole antibiotiche per il trattamento di pazienti con diagnosi di sinusite cronica, non dimostrando alcun vantaggio sia in termini clinici che radiologici per i pazienti trattati con antibiotico terapia sistemica in confronto al placebo o terapia anti-infiammatoria. Tuttavia, nonostante il documento sia di elevata qualità e fornisca informazioni accurate, dei 5 studi inclusi, solo un RCT arruola bambini, rendendo le conclusioni poco generalizzabili all'età pediatrica.

Nei 4 RCT su pazienti adulti, l'uso di differenti molecole antibiotiche quali macrolidi, tetracicline e cefalosporine non ha evidenziato alcun vantaggio in termini di risposta clinica alla terapia (score SNOT a 3 e 6 mesi, vedi tabella 5), sintomi riportati dai pazienti ed effetti collaterali in soggetti con sinusite cronica.

Nell'unico RCT svolto in età pediatrica, Otten et al.<sup>58</sup> hanno valutato l'efficacia della terapia con Cefaclor (20 mg/kg/die per 7 giorni) vs placebo nel ridurre i sintomi di sinusite

riferiti dai genitori e la risoluzione del quadro radiografico di opacità sinusale in 75 bambini (37 interventi + 38 placebo) con età media di 5 anni (range 2-12 anni). A 6 settimane della terapia, il 64.8% dei pazienti allocati a terapia antibiotica ed il 52.5% dei pazienti che avevano ricevuto il placebo risultava guarito (p = 0.28). Tuttavia, bisogna considerare che a 6 settimane il 50% dei pazienti con opacità bilaterali dei seni paranasali ed il 66% dei pazienti con quadri meno severi, hanno presentato guarigione spontanea, indipendente dal trattamento antibiotico. Nonostante fosse previsto una ulteriore visita di follow-up, gli autori non riportano i risultati osservati dopo 12 settimane dal termine della terapia antibiotica.

Sulla base di questo unico RCT, gravato da un elevato rischio di bias, non si dimostra una efficacia della terapia antibiotica sistemica con cefaclor nel ridurre la sintomatologia correlata a sinusite cronica. Tuttavia, la scarsa numerosità campionaria, la breve durata del trattamento e l'*outcome* clinico considerato, non permettono di ottenere risultati conclusivi su questo intervento terapeutico.

Il secondo studio (Seresirikachorn et al., 2020<sup>59</sup>) è uno studio retrospettivo osservazionale condotto su soli 6 bambini (età <15 anni) affetti da sinusite cronica resistente alla terapia antinfiammatoria/sintomatica, sottoposti a terapia antibiotica con macrolidi a basse dosi. Oltre a riferirsi ad una popolazione già sottoposta, senza successo, a terapia non antibiotica di prima linea, il lavoro è risultato impreciso e scarsamente riproducibile. Gli autori non riportano la molecola somministrata a ciascun paziente, né descrivono

con precisione durata, dose, tempi di esposizione al trattamento (stessi 6 pazienti esposti in tempi diversi a terapia antibiotica o trattamento sintomatico), così come non riportano con precisione le modalità di valutazione dell'*outcome* di efficacia. La qualità metodologica estremamente bassa dell'articolo non consente di fornire evidenze per rispondere al quesito.

### **Raccomandazioni**

**23. Nel bambino con sinusite cronica non si suggerisce un trattamento antibiotico sistemico. (Qualità dell'evidenza molto bassa. Raccomandazione debole contro l'intervento)**

**24. Prima di intraprendere interventi diagnostici invasivi, inclusi quelli radiologici, si suggerisce la prescrizione di un ciclo di terapia antibiotica, qualora non effettuata precedentemente. (Qualità dell'evidenza molto bassa. Opinione di esperti. Raccomandazione debole a favore l'intervento)**

**25. Nei casi di sinusite cronica, prima di intraprendere interventi diagnostici invasivi, inclusi quelli radiologici, in accordo con i principi di "good clinical practice", si suggerisce un consulto specialistico (specialista in malattie infettive pediatriche, otorinolaringoiatra). (Qualità dell'evidenza molto bassa. Opinione di esperti. Raccomandazione debole a favore l'intervento)**

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

Considerata la scarsa qualità degli studi emersi dalla ricerca bibliografica, l'esigua numerosità campionaria ed i risultati eterogenei, clinicamente marginali e poco riproducibili, non è possibile raccomandare l'uso di una specifica molecola antibiotica nel caso di trattamento di bambini con forme croniche di sinusite.

Per quanto i dati emersi dallo studio di Otten et al.<sup>58</sup> siano senza dubbio gravati da seri bias metodologici, la terapia con cefaclor, alla dose quotidiana di 20 mg/kg per 7 giorni non ha dimostrato alcuna efficacia nel ridurre i sintomi nasali riferiti dai *caregiver*, in confronto al placebo.

### **Raccomandazioni**

**26. Nel bambino con sinusite cronica non è possibile formulare alcuna raccomandazione specifica circa la molecola antibiotica, data la scarsità di evidenze scientifiche a supporto di un trattamento. (Qualità dell'evidenza molto bassa. Opinione di esperti. Raccomandazione debole a favore l'intervento)**

**27. Nei bambini in cui si è deciso di impostare un trattamento antibiotico per i motivi descritti nella raccomandazione 24, si suggerisce la prescrizione di terapia antibiotica sistemica con amoxicillina-acido clavulanico, qualora non effettuata precedentemente. (Qualità dell'evidenza molto bassa. Opinione di esperti. Raccomandazione debole a favore l'intervento)**

QUESITO 2.9. Quale è la durata della terapia antibiotica sistemica nel bambino con sinusite cronica?

Dall'analisi sistematica della lette-

ratura ad oggi disponibile, non è emerso nessuno studio clinico che confronti diversi regimi terapeutici nel trattamento della sinusite cronica in età pediatrica.

### **Raccomandazioni**

**28. In assenza di evidenze scientifiche non è possibile formulare alcuna raccomandazione specifica. Nel bambino con sinusite cronica si dovrebbe valutare la durata di una eventuale terapia antibiotica sistemica in accordo con lo specialista (specialista in malattie infettive pediatriche, otorinolaringoiatra), in base alle pregresse terapie antibiotiche effettuate, al *pattern* di resistenze, a fattori di rischio legati all'ospite. (Qualità dell'evidenza molto bassa. Opinione di esperti. Raccomandazione debole a favore l'intervento)**

QUESITO 2.10. Qual è la terapia indicata nel paziente con sinusite non complicata con allergia alle penicilline?

Non sono disponibili in letteratura studi di adeguata qualità scientifica che affrontino specificamente il trattamento della sinusite non complicata nel paziente allergico alle penicilline.

La scelta dell'antibiotico da utilizzare in caso di allergie alle penicilline è comunque argomento tutt'ora controverso.

Le linee guida NICE raccomandano l'utilizzo dei macrolidi (claritromicina) o della doxiciclina (> 12 anni) nei pazienti allergici alle penicilline. Tale raccomandazione non pare però universalmente applicabile se si considera l'epidemiologia delle resistenze batteriche. In Italia, infatti, il tasso

di resistenza ai macrolidi tra *S. pneumoniae* ed *H. influenzae* ne preclude l'utilizzo come farmaci di prima linea nei pazienti allergici alle penicilline, quantomeno nelle forme di sinusite moderata-grave, per l'elevato rischio di fallimento terapeutico.

Alcuni autori e le linee guida più datate (IDSA<sup>32</sup> e AAP<sup>10</sup> 2013) distinguono il trattamento in base al tipo di allergia: in caso di allergia non grave ad amoxicillina viene suggerito l'utilizzo di una cefalosporina orale di terza generazione, mentre in caso di allergia grave viene suggerito l'utilizzo di levofloxacina, anche se tale farmaco non è approvato dall'EMA per tale indicazione nei bambini. La consensus di Orlandi et al. del 2016<sup>60</sup> cita le linee guida IDSA e AAP.

La review sistematica di Smith et al.<sup>6</sup> cita in una tabella alcune linee guida precedenti, escludendo quelle di AAP e NICE: nel caso di allergie, la linea guida del *Cincinnati Children's Hospital* (2006) indica i farmaci usati per la seconda linea (cefuroxime, cefpodoxime e cefnidir in caso di reazione allergica non di tipo I); la linea guida SAHP 2004 (*Sinus and Allergy Health Partnership*) propone cotrimossazolo o macrolidi per sinusiti lievi in assenza di precedente terapia antibiotica, e degli stessi e clindamicina nelle forme moderate o in caso di precedente terapia antibiotica<sup>61</sup>.

### **Raccomandazioni**

**29. Nei pazienti con diagnosi di sinusite con sospetta allergia all'amoxicillina e con basso rischio di reazione allergica grave, si dovrebbe raccomandare, come terapia alternativa, una cefalosporina di 3° generazione (es. cefixime, cefpodoxime, ceftributen) per almeno 10 giorni, evitan-**

**do l'uso dei macrolidi data la scarsa attività sui patogeni più verosimilmente coinvolti. La prescrizione di un chinolonico, che avrebbe uno spettro di azione più vicino alla patogena causa di sinusite acuta e cronica, andrebbe limitata ai pazienti con categoria 3 della definizione di sinusite acuta e concomitante rischio di reazione allergica alto (Qualità delle evidenze molto bassa, Opinione di esperti. Raccomandazione debole a favore dell'intervento). Tale prescrizione dovrebbe essere condivisa con uno specialista (pediatra infettivologo o otorino). (Qualità delle evidenze molto bassa. Opinione di esperti. Raccomandazione debole a favore dell'intervento)**

QUESITO 2.11. Quale terapia antibiotica è indicata nel bambino con una recidiva di sinusite acuta non complicata?

Non sono disponibili in letteratura studi di adeguata qualità scientifica che affrontino specificamente il trattamento della recidiva di sinusite acuta non complicata.

Alcuni autori propongono di utilizzare in caso di recidiva le stesse molecole utilizzate nel primo episodio di sinusite acuta poiché la microbiologia è sovrapponibile nel bambino senza fattori di rischio (Wald et al., 2013<sup>10</sup>; Veskitkul et al., 2015<sup>62</sup>).

### **Raccomandazioni**

**30. In caso di recidiva di sinusite acuta non complicata, in assenza di fattori di rischio, si suggerisce una terapia anti-**

**biotica con amoxicillina-acido clavulanico se effettuata al precedente episodio terapia con amoxicillina. Qualora la terapia precedente sia stata effettuata con amoxicillina-acido clavulanico con scarsa compliance, si suggerisce di ripetere un ciclo terapeutico con la stessa molecola verificando l'aderenza al trattamento. Nei pazienti in cui è stata già effettuata terapia con amoxicillina-acido clavulanico con buona compliance, si suggerisce di passare alla terapia antibiotica di seconda linea. Il panel suggerisce inoltre, in accordo con i principi di "good clinical practice", di avvalersi di un consulto specialistico (specialista malattie infettive pediatriche, otorinolaringoiatria). (Qualità delle evidenze molto bassa. Opinione di esperti. Raccomandazione debole a favore dell'intervento)**

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

La sinusite acuta batterica ricorrente (RARS) è rara nel bambino sano: pertanto, in caso di ricorrenza (episodi di infezione batterica dei seni paranasali di durata <30 giorni e separati da intervalli di benessere di almeno 10 giorni – almeno 3 episodi in 6 mesi o 4 in 12 mesi) è necessario indagare la presenza di allergie (in particolare rinite allergica), rinite non allergica, difetti immunitari (es. deficit di sottoclassi IgG o di IgA), fibrosi cistica, reflusso gastroesofageo, alterazioni della motilità ciliare, alterazioni anatomiche ostruttive (es. ipertrofia adenoidea).

L'efficacia della profilassi antibio-

tica in tale situazione non è stata finora adeguatamente valutata in maniera sistematica. In letteratura è disponibile un solo studio prospettico randomizzato e controllato in doppio cieco, in cui è stata valutata l'efficacia della profilassi con azitromicina 5 mg/Kg/die 3 volte a settimana per 12 mesi rispetto al placebo in 20 bambini (+ 20 di controllo) di età compresa tra 5 e 15 anni con RARS ma senza rinite allergica. La profilassi è risultata statisticamente efficace nel ridurre gli episodi/anno (da 5 a 0,5) e l'entità dei sintomi valutati con scala VAS dal paziente. Effetti collaterali non sono stati riportati né nel gruppo di trattamento né in quello di controllo. Lo studio non ha valutato né l'impatto della profilassi sulla durata dei sintomi né sul rischio di complicanze suppurative/non suppurative (parte di O1, O3 O4). Si segnala che circa l'80% dei bambini inclusi nello studio (in entrambi i gruppi) presentava un deficit di sottoclassi IgG (Veskitkul et al., 2017<sup>63</sup>).

Nessun RCT ha valutato altre molecole come profilassi.

In letteratura è disponibile anche uno studio di coorte retrospettivo del 2015 di Veskitkul et al.<sup>62</sup> ha analizzato i dati di 94 bambini con RARS. Di questi, 40 (61,5%) hanno ricevuto un trattamento profilattico con amoxicillina o azitromicina: 32 pazienti (80%) hanno risposto alla profilassi (= riduzione del 50% degli episodi di sinusite nei 12 mesi dopo l'avvio della profilassi).

Infine, la revisione sistematica condotta da Smith et al.<sup>6</sup> cita uno studio randomizzato del 1993 di Gandhi A et al.<sup>64</sup> sulla profilassi antibatterica nei bambini con sinusite cronica: 26 su 86 bambini hanno ricevuto profilassi antibiotica (non meglio

specificato) per 12 mesi e di questi 26 il 73% (n = 19) ha ottenuto una riduzione del 50% degli episodi.

### Raccomandazioni

**31. La letteratura disponibile non è sufficiente per formulare una raccomandazione specifica sulla profilassi antibiotica nel bambino con forme ricorrenti di sinusite. Il panel suggerisce, in accordo con i principi di "good clinical practice", di avvalersi di un consulto specialistico (specialista malattie infettive pediatriche, otorinolaringoiatria). (Qualità dell'evidenza bassa. Opinione di esperti. Raccomandazione debole a favore dell'intervento)**

### Bibliografia

- Hoffmans R, Wagemakers A, van Drunen C, Hellings P, Fokkens W. Acute and chronic rhinosinusitis and allergic rhinitis in relation to comorbidity, ethnicity and environment. *PLoS One*. 2018 Feb 5;13(2):e0192330. PMID: 29401486; PMCID: PMC5798836.
- Aitken M, Taylor JA. Prevalence of clinical sinusitis in young children followed up by primary care pediatricians. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1998;152(3):244-248.
- Revai K, Dobbs LA, Nair S, Patel JA, Grady JJ, Chonmaitree T. Incidence of acute otitis media and sinusitis complicating upper respiratory tract infection: the effect of age. *Pediatrics*. 2007;119(6):e1408-e1412.
- Slavin RG, Spector SL, Bernstein IL, et al. The diagnosis and management of sinusitis: a practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116(6 Suppl):S13-S47.
- Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58 (Suppl S29):1-464. Published 2020 Feb 20.
- Smith MJ. Evidence for the diagnosis and treatment of acute uncomplicated sinusitis in children: a systematic review. *Pediatrics*. 2013 Jul;132(1):e284-96. doi: 10.1542/peds.2013-1072. PMID: 23796734.
- DeMuri G, Wald ER. Acute bacterial sinusitis in children. *Pediatr Rev*. 2013 Oct;34(10):429-37; quiz 437. PMID: 24085791.
- Silviu-Dan F. Pediatric chronic rhinosinusitis. *Pediatr Ann*. 2014 Aug;43(8):e201-9. doi: 10.3928/00904481-20140723-10. PMID:

- 25102490.
- Gilani S, Shin JJ. The Burden and Visit Prevalence of Pediatric Chronic Rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017;157(6):1048-1052.
- Wald ER, Applegate KE, Bordley C, Darrow DH, Glode MP, Marcy SM, Nelson CE, Rosenfeld RM, Shaikh N, Smith MJ, Williams PV, Weinberg ST; American Academy of Pediatrics. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of acute bacterial sinusitis in children aged 1 to 18 years. *Pediatrics*. 2013 Jul;132(1):e262-80. PMID: 23796742.
- Wei JL, Sykes KJ, Johnson P, et al. Safety and efficacy of once-daily nasal irrigation for the treatment of pediatric chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2011 Sep;121(9):1989-2000.
- Wyer B, Mallon WK. Sinusitis Update. *Emerg Med Clin North Am*. 2019 Feb;37(1):41-54. doi: 10.1016/j.emc.2018.09.007. PMID: 30454779.
- Sawada S, Matsubara S. Microbiology of Acute Maxillary Sinusitis in Children. *Laryngoscope*. 2021 Oct;131(10):E2705-E2711. doi: 10.1002/lary.29564. Epub 2021 May 3. PMID: 33939189; PMCID: PMC8519026.
- Hultman Dennison S, Hertting O, Bennet R, Eriksson M, Holmström M, Schollin Ask L, Lindstrand A, Dimitriou P, Stjärne P, Granath A. A Swedish population-based study of complications due to acute rhinosinusitis in children 5-18 years old. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2021 Nov;150:110866. Epub 2021 Aug 5. PMID: 34416439
- Stapleton AL, Shaffer AD, Morris A, Li K, Fitch A, Methé BA. The microbiome of pediatric patients with chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2021 Jan;11(1):31-39. Epub 2020 Jun 22. PMID: 32348024.
- Chaturantabut S, Kitkumtorn N, Mutirangura A, Praditphol N, Chindamporn A, Thorner PS, Keelawat S. Identification of pathogens causing invasive fungal rhinosinusitis in surgical biopsies using polymerase chain reaction. *J Laryngol Otol*. 2020 Jul;134(7):632-635. Epub 2020 Jul 20. PMID: 32686637.
- Zicari AM, De Castro G, Leonardi L, Duse M. Update on rhinitis and rhinosinusitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020 Feb;31 Suppl 24:32-33. doi: 10.1111/pai.13164. PMID: 32017218.
- Din-Lovinescu C, Mir G, Blanco C, Zhao K, Mazzoni T, Fried A, El Khashab M, Lin G. Intracranial complications of pediatric rhinosinusitis: Identifying risk factors and interventions affecting length of hospitalization. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2020 Apr;131:109841. Epub 2019 Dec 19. PMID: 31901485.
- Drago L, Pignataro L, Torretta S. Microbiological Aspects of Acute and Chronic Pediatric Rhinosinusitis. *J Clin Med*. 2019 Jan 28;8(2):149. PMID: 30696073; PMCID: PMC640630
- DeMuri GP, Eickhoff JC, Gern JC, Wald ER. Clinical and Virological Characteristics of Acute Sinusitis in Children. *Clin Infect Dis*. 2019 Oct 30;69(10):1764-1770. PMID: 30649261; PMCID: PMC7108184.
- Olarte L, Hulten KG, Lamberth L, Mason EO Jr, Kaplan SL. Impact of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on chronic sinusitis associated with *Streptococcus pneumoniae* in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2014 Oct;33(10):1033-6. PMID: 24776520.
- Snidvongs K, Sangubol M, Poachanukoon O. Pediatric Versus Adult Chronic Rhinosinusitis. *Curr*

- Allergy Asthma Rep. 2020 Jun 6;20(8):29. PMID: 32506185.
23. Wald ER, Nash D, Eickhoff J. Effectiveness of amoxicillin/clavulanate potassium in the treatment of acute bacterial sinusitis in children. *Pediatrics*. 2009 Jul;124(1):9-15.
  24. Leung AK, Hon KL, Chu WC. Acute bacterial sinusitis in children: an updated review. *Drugs Context*. 2020 Nov 23;9:2020-9-3. PMID: 33281908; PMCID: PMC7685231
  25. Esposito S, Marchisio P, Tenconi R, Tagliaferri L, Albertario G, Patria MF, Principi N. Diagnosis of acute rhinosinusitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012 Aug;23 Suppl 22:17-9. PMID: 22762849.
  26. Leo G, Trulzi F, Incorvaia C. Diagnosis of chronic rhinosinusitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012 Aug;23 Suppl 22:20-6. PMID: 22762850.
  27. Heath J, Hartzell L, Putt C, Kennedy JL. Chronic Rhinosinusitis in Children: Pathophysiology, Evaluation, and Medical Management. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2018 May 29;18(7):37. PMID: 29845321.
  28. McDermott SM, Onwuka A, Elmaraghy C, Walz PC. Management Patterns in Pediatric Complicated Sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020 Oct;163(4):814-821. Epub 2020 May 12. PMID: 32396416.
  29. Otto WR, Paden WZ, Connors M, et al. Suppurative Intracranial Complications of Pediatric Sinusitis: A Single-Center Experience. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2021;10(3):309-316.
  30. Wiersma AJ, Vu T. Intracranial Complications of Pediatric Sinusitis. *Pediatr Emerg Care*. 2018 Jul;34(7):e124-e127. doi: 10.1097/PEC.0000000000001201. PMID: 28614102.
  31. Morcom S, Phillips N, Pastuszek A, Timperley D. Sinusitis. *Aust Fam Physician*. 2016 Jun;45(6):374-7. PMID: 27622225.
  32. Chow AW, Benninger MS, Brook I, et al. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *Clin Infect Dis*. 2012;54(8):e72-e112.
  33. Kim NN, et al. Antibiotic prescribing for upper respiratory tract infections: NICE guidelines. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2020;105:104-106.
  34. 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.
  35. 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.
  36. 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.
  37. 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.
  38. 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*.
  39. 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.
  40. Axiotakis LG Jr, Szeto B, Gonzalez JN, Caruana FF, Gudis DA, Overdeest JB. Antibiotic adverse effects in pediatric acute rhinosinusitis: Systematic review and meta-analysis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2022;156:111064
  41. Kristo A, Uhari M, Luotonen J, et al. Cefuroxime axetil versus placebo for children with acute respiratory infection and imaging evidence of sinusitis: a randomized, controlled trial. *Acta Paediatr*. 2005 Sep;94(9):1208-13.
  42. Hansen FS, Hoffmans R, Georgalas C, Fokkens WJ. Complications of acute rhinosinusitis in The Netherlands. *Fam Pract*. 2012;29(2):147-153.
  43. Shaikh N, Hoberman A, Shope TR, et al. Identifying Children Likely to Benefit From Antibiotics for Acute Sinusitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023;330(4):349-358. doi:10.1001/jama.2023.10854
  44. Dohlman AW, Hemstreet MPB, Odrezin GT, Bartolucci AA. Subacute sinusitis: are antimicrobials necessary? *J Allergy Clin Immunol*. 1993;91(5):1015-1023
  45. Esposito S, Rosazza C, Sciarabba 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.
  46. Lari AR, Alinejad F, Alaghebandan R, Mostafavi H, Asghari B, Gholami A. Comparison of cefuroxime and co-amoxiclav in the treatment of acute sinusitis in a sample of the Iranian population. *Infez Med*. 2012;20(4):251-255.
  47. Poachanukoon O, Kitcharoensakkul M. Efficacy of cefditoren pivoxil and amoxicillin/clavulanate in the treatment of pediatric patients with acute bacterial rhinosinusitis in Thailand: a randomized, investigator-blinded, controlled trial. *Clin Ther*. 2008;30(10):1870-1879
  48. Wald ER, Reilly JS, Casselbrant M, et al. Treatment of acute maxillary sinusitis in childhood: a comparative study of amoxicillin and cefaclor. *J Pediatr*. 1984;104(2): 297-302
  49. Simon MW. Treatment of acute sinusitis in childhood with ceftibuten. *Clin Pediatr (Phila)*. 1999;38(5):269-272
  50. Harrison CJ, Woods C, Stout G, Martin B, Selvarangan R. Susceptibilities of *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, including serotype 19A, and *Moraxella catarrhalis* paediatric isolates from 2005 to 2007 to commonly used antibiotics. *J Antimicrob Chemother*. 2009; 63(3):511-519
  51. Ng DK, Chow PY, Leung LC, Chau KW, Chan E, Ho JC. A randomized controlled trial of azithromycin and amoxicillin/clavulanate in the management of subacute childhood rhinosinusitis. *J Paediatr Child Health*. 2000;36(4):378-381
  52. El-Hennawi DM, Abou-Halawa AS, Zaher SR. Management of clinically diagnosed subacute rhinosinusitis in children under the age of two years: a randomized, controlled study. *J Laryngol Otol*. 2006;120(10):845-848
  53. Gregory J, Huynh B, Tayler B, et al. High-Dose vs Standard-Dose Amoxicillin Plus Clavulanate for Adults With Acute Sinusitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2021;4(3):e212713. Published 2021 Mar 1
  54. Siddiqui Z, Tahiri M, Gupta A, Kin Nam RH, Rachmanidou A. The management of paediatric rhinosinusitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2021;147:110786.
  55. 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.
  56. Falagas ME, Karageorgopoulos DE, Grammatikos AP, Matthaiou DK. Effectiveness and safety of short vs. long duration of antibiotic therapy for acute bacterial sinusitis: a meta-analysis of randomized trials. *Br J Clin Pharmacol*. 2009;67(2):161-171
  57. 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.
  58. Otten HW, Antvelink JB, Ruyter de Wildt H, Rietema SJ, Siemelink RJ, Hordijk GJ. Is antibiotic treatment of chronic sinusitis effective in children? *Clinical Otolaryngology and Allied Sciences* 1994;19(3):215-7.
  59. Seresirikachorn K, Chetthanon T, Suwansirisuk T, et al. Low-dose macrolides for treating pediatric rhinosinusitis: A retrospective study and literature review. *SAGE Open Medicine*. January 2020.
  60. Orlandi RR, Kingdom TT, Hwang PH, et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016;6 Suppl 1:S22-S209.
  61. Sinus and Allergy Health Partnership (SAHP). Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;130(suppl):1-45.
  62. 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.
  63. Veskitkul J, Wongkaewpothong P, Thaweethamchareon T, et al. Recurrent Acute Rhinosinusitis Prevention by Azithromycin in Children with Nonallergic Rhinitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(6):1632-1638.
  64. Gandhi A, Brodsky L, Ballow M. Benefits of antibiotic prophylaxis in children with chronic sinusitis: assessment of outcome predictors. *Allergy Proc*. 1993 Jan-Feb;14(1):37-43. doi: 10.2500/108854193778816833. PMID: 8462861.

### 3. OTITE MEDIA ACUTA (OMA) E OTITE MEDIA ACUTA RICORRENTE (OMAR)

#### PREMESSA

L'otite media acuta (OMA) è un'infezione delle vie respiratorie superiori che rappresenta una delle patologie più frequenti in età pediatrica: oltre il 60% dei bambini al di sotto dei 3 anni di vita presenta almeno un episodio e circa il 24% dei bambini ha almeno 3 episodi<sup>1,2</sup>.

Essa rappresenta, ancora oggi, una delle cause più frequenti di prescrizione di antibiotici in età pediatrica, raggiungendo, in alcune casistiche, il 40% del totale delle prescrizioni<sup>3-5</sup>. L'appropriatezza della terapia antibiotica nel bambino con OMA è, quindi, un problema di estrema rilevanza.

In molti paesi quali Stati Uniti, Giappone, Svezia, Inghilterra, Francia e Spagna, la stesura delle linee guida sull'OMA ha permesso la riduzione fino al 20% delle prescrizioni antibiotiche inappropriate e un incremento del 58% della correttezza della prescrizione antibiotica in termini di molecola e dosaggio impiegati<sup>5-7</sup>. In Italia ugualmente si è osservato come l'implementazione delle linee guida in un Pronto Soccorso Pediatrico abbia comportato una riduzione dell'utilizzo di antibiotici ad ampio spettro del 20%<sup>8</sup>. Nel nostro Paese sono state già pubblicate linee guida nazionali nel 2019<sup>9</sup>, che hanno incluso tutte le nuove acquisizioni sulla diagnosi, la terapia e la prevenzione di questa patologia. A queste e all'ancora più recente aggiornamento delle linee guida inglesi, pubblicato dal gruppo della NICE nel marzo 2022<sup>10</sup> si farà riferimento per le raccomandazioni di questo documento, che hanno l'intento di aggiornare le

strategie di trattamento dell'OMA e della forma ricorrente in funzione di una appropriata *stewardship* del trattamento antibiotico.

La definizione di Otite Media Acuta Ricorrente (OMAR) coniata da Goycoolea<sup>11</sup> e valida tuttora comprende una condizione in cui un bambino presenta almeno tre episodi distinti di otite media acuta in un periodo di 6 mesi, o di quattro o più episodi in 12 mesi<sup>2</sup>. I fattori di rischio più significativi per otite ricorrente sono le allergie, le infezioni delle vie aeree superiori, l'ostruzione nasale cronica, la roncopia o russamento.

#### INTRODUZIONE

È opportuno che anche in Italia si possa disporre di un aggiornamento sugli aspetti della terapia dell'OMA e dell'OMAR, in funzione della frequenza di tale patologia e dei continui cambiamenti nell'epidemiologia dei patogeni coinvolti, oltre che della diffusione di ceppi resistenti. Le raccomandazioni, sono destinate a tutte le figure professionali coinvolte nella gestione di bambini con OMA/OMAR, nonché agli stessi pazienti ed ai caregivers.

#### Criteri di diagnosi

L'OMA è definita come la presenza di un'inflammatione nell'orecchio medio, associata a un versamento e accompagnata da sintomi e segni di infezione dell'orecchio. Va differenziata dall'otite media con solo versamento, ovvero dall'otite media essudativa (OME), che consiste nella presenza di essudato nell'orecchio medio, senza sintomi e se-

gni di infezione. La diagnosi di OMA si effettua clinicamente in base alla presenza di sintomi (dolore all'orecchio o sospetto dolore all'orecchio) e all'esame con un otoscopio che sia in grado di rilevare sia l'inflammatione della membrana timpanica sia il versamento di essudato nell'orecchio medio<sup>9,14</sup>.

L'OMA viene quindi diagnosticata in base alla presenza contemporanea di tre elementi:

- 1) insorgenza acuta di sintomi quali:
  - otalgia (nei bambini più grandi o
  - tirarsi o sfregarsi o battersi l'orecchio o
  - presenza di sintomi aspecifici come febbre, irritabilità, pianto, scarsa alimentazione, irrequietezza notturna, tosse o rinorea (nei bambini più piccoli) +
- 2) presenza, all'esame obiettivo, di segni di flogosi:
  - membrana timpanica nettamente iperemica e/o giallastra e/o opaca +
- 3) presenza di essudato endotimpanico:
  - rigonfiamento da moderato a grave della membrana timpanica, con perdita dei normali punti di riferimento o
  - evidenza di ridotta *compliance* della membrana timpanica (rilevata con otoscopio pneumatico o esame impedenzometrico) o
  - perforazione della membrana timpanica con presenza di versamento di siero o essudato nel canale uditivo esterno.

Nei bambini molto piccoli (di età inferiore a 6 mesi) la diagnosi può essere difficile a causa di sintomi aspecifici o di una malattia sistemica intercorrente, come la bronchiolite. Il documento considera dunque

che una diagnosi certa di OMA è basata su sintomi clinici e chiari reperi otoscopici, e che ciò è cruciale per poter impostare un corretto iter terapeutico. La letteratura segnala, infatti, un alto numero di errori diagnostici, infatti l'OME e, ancor più spesso, la miringite (iperemia della membrana timpanica in corso di infezione aspecifica delle prime vie aeree) continua a essere spesso erroneamente diagnosticata come OMA, con conseguente scorretto utilizzo degli antibiotici.

L'otoscopio pneumatico (e/o il timpanometro) rimane lo strumento ottimale per la diagnosi, ed è utile per ridurre l'incertezza diagnostica in termini di valutazione della presenza di versamento nell'orecchio medio nelle condizioni di non chiara evidenza di estroflessione della membrana timpanica: tuttavia otoscopio pneumatico e timpanometro sono strumenti ancora troppo sottoutilizzati nella pratica clinica italiana (tra i pediatri che lavorano sul territorio e nei Pronto Soccorso degli Ospedali) e la diagnosi viene posta principalmente con l'utilizzo del solo otoscopio statico. Si raccomanda quindi di favorire strategie di implementazione di questi strumenti diagnostici più evoluti negli studi dei PLS e negli ospedali.

Il medico potrà porre la diagnosi di OMA certa con gli strumenti a disposizione, anche se solo in casi selezionati (con otorrea o estroflessione marcata della membrana timpanica), la diagnosi sarà assolutamente corretta.

**Definizione del grado di gravità**

La definizione di gravità dell'episodio di OMA è importante perché condiziona la successiva scelta tera-

peutica. Tuttavia questa definizione rimane purtroppo generica anche in molti studi e linee guida internazionali.

Le linee guida statunitensi stabiliscono come l'episodio sia ritenuto grave in caso di dolore moderato/forte per  $\geq 48$  ore e/o febbre  $\geq 39^\circ\text{C}$ <sup>12,13</sup>.

In letteratura sono presenti alcuni punteggi clinici per guidare il medico ma non vi è accordo su quale debba essere privilegiato e i vari punteggi di gravità sono stati utilizzati a fini di ricerca senza poi trovare una validazione nella pratica clinica, né un'applicazione diffusa.

Analogamente, in Italia, nelle Linee Guida del 2019 si è stabilito che la diagnosi e la sua gravità vengano definite dalla contemporanea presenza degli elementi caratteristici – i sintomi clinici e i segni otoscopici – ed è stato elaborato uno score italiano per cercare di uniformare la definizione di gravità dell'episodio<sup>9</sup>, che tiene conto sia dei sintomi che dei segni ed è di semplice e rapido utilizzo. Definizione di gravità: OMA grave con punteggio complessivo uguale o superiore a 4.

**Tabella 1. Gravità dei sintomi (dalla linea guida SIP 2019)<sup>9</sup>.**

<b>Temperatura corporea ascellare</b> 38,0-38,9 °C $\geq 39,0^\circ\text{C}$	1 2
<b>Compromissione condizioni generali</b> Assente Presente	0 4
<b>Otalgia</b> Lieve/ moderata Intensa e/o pianto inconsolabile	0 2

<b>Iperemia della MT</b> Lieve/ moderata Bilaterale Intensa	0 2 2
<b>Estroflessione della MT</b> Lieve/ moderata Marcata	1 4

**Eziologia delle OMA**

L'OMA può essere causata sia da virus che da batteri, e di solito sono presenti entrambi allo stesso tempo. Nell'essudato dell'orecchio medio di soggetti con OMA possono infatti essere rilevati sia virus che batteri ed è difficile distinguere clinicamente tra un'infezione virale e una batterica. I bambini che hanno una risoluzione spontanea dell'OMA probabilmente hanno solo infezioni virali o patogeni batterici poco virulenti: infatti tra i bambini che non vengono trattati con antibiotici, il 60% ha un miglioramento dei sintomi entro 24 ore e in oltre l'80% i sintomi si risolvono spontaneamente entro 3 giorni<sup>15</sup>. Un'ulteriore revisione evidenzia come nel 50% dei bambini i sintomi si risolvono al terzo giorno e nel 90% entro 7-8 giorni<sup>16</sup>. Al contrario un bambino progressivamente o gravemente malato, ha maggiori probabilità di essere affetto da una infezione batterica che non si risolve spontaneamente. I fattori clinici che sono stati suggeriti come maggiormente associati a una causa batterica sono<sup>17</sup>:

- membrana timpanica bombata o estroflessa
  - una membrana timpanica perforata con fuoriuscita di essudato purulento
- questi sono infatti correlati a una maggiore gravità della patologia.

Nelle infezioni batteriche, gli agenti patogeni causali più comuni sono *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis* e *Streptococcus pyogenes*. Dall'introduzione del vaccino pneumococcico coniugato 13 valente, l'agente patogeno batterico più comune è passato dallo Pneumococco all'*Haemophilus influenzae* e alla *Moraxella catarrhalis*<sup>1</sup>. Tuttavia nelle otiti medie più gravi con perforazione della membrana timpanica lo *Streptococcus pneumoniae* è ancora il microrganismo di più frequente riscontro (26%) seguito dall'*Haemophilus influenzae* (18.8%) e dallo *Staphylococcus aureus* (12.3%)<sup>18, 19</sup> secondo questi studi i dati della resistenza antimicrobica sono scarsi e non è stata osservata alcuna chiara variazione nel tempo.

#### Microbiota nasale

Negli ultimi anni sono emersi numerosi studi sul microbiota umano e sul suo ruolo nello sviluppo di diverse patologie. Le ricerche attuali suggeriscono che la cavità nasale è un importante serbatoio di patogeni opportunisti, che possono diffondersi in altre sezioni del tratto respiratorio superiore ed essere coinvolti nello sviluppo di condizioni la come la rinite allergica, la rinosinusite cronica, l'asma, la polmonite e l'otite media<sup>20</sup>. Anche se sono ancora incomplete le nostre conoscenze su come i cambiamenti del microbiota nasale diano origine o siano correlati a patologie nasofaringee e respiratorie, è ormai dimostrato che il microbiota del naso può influenzare lo sviluppo dell'OMA, con un aumento della migrazione di batteri patogeni verso l'orecchio medio.

Ad esempio è stato riscontrato che la colonizzazione con *S. pneumoniae* è significativamente più frequente nei bambini con OMA e che anche la colonizzazione nasale con *Haemophilus*, *Actinomyces*, *Rothia*, *Neisseria* e *Veillonella* è associata a un aumento del rischio di OMA, mentre altri componenti del microbioma potrebbero essere protettivi<sup>21, 22</sup>. Ulteriori studi saranno necessari per valutare l'effetto delle terapie antibiotiche inappropriate sullo sviluppo del microbiota anche a livello nasale, come da tempo è oggetto di ricerca per il microbiota intestinale.

#### Gestione della terapia antibiotica

L'OMA è in gran parte una condizione autolimitante e le complicanze sono probabilmente rare anche quando gli antibiotici non vengono somministrati immediatamente.

Questo ha portato a indicare a livello nazionale e internazionale, in soggetti selezionati, l'opportunità di un periodo di "vigile attesa" prima di iniziare un trattamento antibiotico, che prevede di osservare l'andamento clinico del bambino con OMA durante le prime 48-72 ore, trattando esclusivamente i sintomi, senza intraprendere una terapia antibiotica ma solo sintomatica antidolorifica e rivalutando il paziente dopo tale periodo<sup>9, 19</sup>.

I benefici attesi dall'evitare una somministrazione immediata di antibiotici sono rappresentati dalla riduzione degli effetti collaterali, dalla minor diffusione di ceppi batterici antibiotico-resistenti e dalla diminuzione dei costi.

Infatti già nel 2013 le LG dell'*American Academy of Pediatrics*<sup>14</sup> raccomandavano una terapia antibiotica immediata solo nelle infezioni

dell'orecchio bilaterali e in quelle associate a otorrea e nei bambini sotto i 2 anni di età con OMA, perché hanno maggiori difficoltà e impiegano più tempo per la risoluzione delle infezioni senza una terapia antibiotica.

Le stesse LG sottolineano che nella maggior parte dei bambini l'OMA si risolve anche senza antibiotici.

In modo simile le linee guida della Regione Emilia Romagna<sup>23</sup> si basavano su uno studio controllato finlandese<sup>24</sup> condotto su bambini di età compresa fra 6 e 35 mesi con diagnosi certa di OMA: questo valutava sovrapponibile l'efficacia della terapia antibiotica immediata (161 bambini) rispetto alla terapia in seconda battuta, dopo una vigile attesa (53 bambini su 160 di quelli nel gruppo vigile attesa). La quasi totalità dei bambini (rispettivamente 89% e 94% nel gruppo trattamento immediato e in quello ritardato) utilizzando un'analgesia, sperimentavano un miglioramento dei sintomi simile, rispettivamente del 96% e 91%. I giorni di assenza da scuola dei bambini e le assenze dal lavoro dei genitori era mediamente un giorno in più nel gruppo con trattamento ritardato, ma la differenza non era statisticamente significativa. Il vantaggio della vigile attesa era confermato dalla mancanza di conseguenze negative e dal fatto che nella gran parte dei casi (67%) il trattamento antibiotico non era stato necessario.

Anche un RCT condotto in Olanda<sup>25</sup> su 240 bambini con OMA di età fra 6 mesi e 2 anni randomizzati a ricevere amoxicillina o placebo, riportava come, a tre anni di distanza, il numero di ricorrenze era più elevato nel gruppo che aveva ricevuto amoxicillina (63 versus 43%) men-

tre il ricorso a visite di secondo livello (30% nei due gruppi) e alla chirurgia del tratto orecchio-naso-gola (21 versus 30%) non differiva in maniera statisticamente significativa nei due gruppi.

Anche la linea guida NICE sulla *stewardship* antimicrobica<sup>26</sup> raccomandavano di non rilasciare prescrizioni immediate di antimicrobici a persone che probabilmente hanno una condizione autolimitante. Invece, dovrebbero essere discusse altre opzioni, come una cura del dolore, con la prescrizione di un antibiotico differita nel tempo, in funzione dell'andamento del quadro clinico della patologia.

Questa strategia conservativa deve essere accompagnata da consigli sulla gestione dei vari sintomi, compresa la febbre.

In tutte le LG di maggiore utilizzo una prescrizione immediata di antibiotici o di ulteriori e più approfondite indagini è raccomandata soltanto nei casi che presentano segni o sintomi di una malattia o condizione più grave o che sono ad alto rischio di complicazioni gravi per la presenza di comorbidità preesistenti malattie cardiache, polmonari, renali, epatiche o neuromuscolari, immunosoppressione, fibrosi cistica e prematurità.

#### Quale terapia antibiotica

Nell'ottica di incoraggiare un uso appropriato degli antibiotici, le LG internazionali pongono l'accento sull'uso di molecole a spettro ristretto quali l'amoxicillina ad alto dosaggio, mentre l'uso di amoxicillina-acido clavulanico è previsto solo in caso di rischio di infezioni da microrganismi produttori di  $\beta$ -lattamasi. Considerando l'epidemiologia

locale italiana, infatti, questa strategia permette di ottenere una buona copertura verso la grande maggioranza dei batteri implicati nella patogenesi della OMA. Bisogna comunque sottolineare che i dati epidemiologici italiani sia per quanto riguarda la OMA, come per altre infezioni batteriche acquisite in comunità, sono scarsi e mancano dati recenti relativi a tutto il territorio nazionale.

L'ampia diffusione della vaccinazione antipneumococcica 13-valente sta determinando un calo dei casi dovuti a *S. pneumoniae* a fronte di un incremento dei casi da *H. influenzae* non tipizzabile, che frequentemente è un produttore di  $\beta$ -lattamasi. L'importanza della vaccinazione antipneumococcica nella prevenzione viene sottolineata non soltanto per la prevenzione del primo episodio di OMA ma anche per le ricorrenze.

#### Uso della terapia antidolorifica

Il trattamento cardine, anche ai fini del successo terapeutico della strategia di "vigile attesa", è quello dell'otalgia che deve essere basato sulla somministrazione di antidolorifici a dosaggio adeguato per via sistemica<sup>9</sup>. Le opzioni di cura utilizzate per alleviare il dolore e la febbre nell'OMA includono paracetamolo e ibuprofene. Recentemente tuttavia è stata dimostrata l'efficacia della somministrazione topica di soluzioni analgesiche, come gocce auricolari contenenti anestetico e analgesico<sup>27</sup>. La terapia topica può avere utilità nel controllo del dolore all'orecchio. Uno studio randomizzato in bambini di età compresa fra 1 e 5 anni suggerisce che le gocce auricolari di lidocaina all'1% asso-

ciate a paracetamolo o ibuprofene forniscono un sollievo efficace e rapido nei bambini che presentano dolore all'orecchio attribuito a OMA, rispetto a paracetamolo o ibuprofene da soli<sup>28</sup>. Tuttavia, le prove di efficacia sono ancora limitate e l'eventuale utilizzo della terapia topica va effettuato solo dopo aver valutato direttamente la MT.

#### Utilità dei vaccini

Nelle procedure che permettono la prevenzione delle otiti acute e che incidono sull'epidemiologia dei più frequenti agenti causali di OMA, con le eventuali ricadute sulla scelta della strategia terapeutica, uno spazio rilevante lo occupa la vaccinazione antipneumococcica. Una recente revisione sistematica di oltre 2100 lavori pubblicati documenta l'effetto significativo della vaccinazione antipneumococcica nel ridurre l'OMA nei bambini di età inferiore ai cinque anni in diversi paesi, sostenendo il valore per la salute pubblica dell'introduzione del vaccino anti pneumococcico nei programmi nazionali di immunizzazione<sup>29</sup>. Pertanto i bambini che non risultassero vaccinati con almeno due dosi contro lo pneumococco e l'*Haemophilus influenzae* vengono considerati bambini con maggior rischio infettivo e di conseguenza viene considerata l'esigenza di una terapia antibiotica.

#### Complicanze dell'otite

Forme gravi di infezione sistemica o sintomi e segni suggestivi di complicazioni acute, tra cui mastoidite, meningite, ascesso intracranico, trombosi del seno mascellare e paralisi del nervo facciale, che pre-

suppongono il ricovero ospedaliero sono rari. Uno studio italiano riporta 147 casi in un arco di 15 anni, con un lieve incremento negli ultimi anni non significativo<sup>30</sup>. Questo studio non identifica specifici fattori di rischio anche nei bambini di età inferiore a 2 anni, ma non era in grado di analizzare l'impatto della vigile attesa.

L'incidenza della mastoidite nel Regno Unito dal 1990 al 2006 è rimasta stabile a circa 1,2 casi ogni 10.000 bambini-anno<sup>31</sup>. Il rischio di mastoidite dopo l'otite media è stato di 1,8 per 10.000 episodi dopo l'uso di antibiotici rispetto a 3,8 per 10.000 episodi senza antibiotici, per cui per evitare che 1 bambino sviluppi una mastoidite è necessario trattarne 4.831.

Altre complicanze più comuni dell'OMA sono la recidiva dell'infezione e la perforazione della membrana timpanica (rottura del timpano), che si è verificata in circa il 2% dei casi di OMA<sup>32</sup>.

Alcune condizioni cliniche predispongono allo sviluppo di complicanze e vanno tenute in considerazione, quali i deficit immunitari congeniti, la terapia immunosoppressiva, le malformazioni cranio-facciali e dell'orecchio, le malattie genetiche e le disabilità.

## METODOLOGIA

Scopo del documento è di formulare raccomandazioni per una corretta strategia di prescrizione antibiotica per l'OMA e per l'OMAR nei bambini ed adolescenti di età compresa tra 1 mese e 21 anni, senza comorbidità, in un setting ambulatoriale.

I dettagli sulla metodologia adottata sono riportati nella sezione

## Materiali e Metodi.

Sono stati considerati critici i seguenti esiti:

- 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 (i contatti programmati e non)
- soglie o indicazioni per il trattamento antimicrobico (quali persone hanno maggiori o minori probabilità di trarre beneficio dagli antimicrobici).

Sono stati considerati importanti i seguenti esiti:

- esiti riportati dal paziente, come l'aderenza ai farmaci
- cambiamenti nei modelli, tendenze e livelli di resistenza agli antimicrobici a seguito del trattamento.

Per dare risposta ai quesiti individuati dal panel della Consensus:

- sono state primariamente ricercate le LG pubblicate negli ultimi 5 anni
- è stato quindi utilizzato il metodo GRADE ADOLPMENT (SNL Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica). Online: <https://snlg.iss.it/?cat=9> [https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2019/04/MM\\_v1.3.2\\_apr2019.pdf](https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2019/04/MM_v1.3.2_apr2019.pdf) (accesso il 24 luglio 2021) per valutare la possibilità di adottare o di adattare le Raccomandazioni di due Linee Guida evidence-based: le LG NICE 2018 "NICE gui-

deline [NG91] Otitis media (acute): antimicrobial prescribing", con update al 2022 (NICE guideline [NG91] Otitis media (acute): antimicrobial prescribing. Disponibile al link <https://www.nice.org.uk/guidance/ng91> (ultimo accesso 14 agosto 2022) e le LG intersocietarie SIP 2019 "Gestione dell'otite media acuta in età pediatrica: diagnosi, terapia e prevenzione" (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 agosto 2022), con eventuale loro integrazione/modifica sulla base dell'aggiornamento e di valutazioni di contesto italiano, ambulatoriale.

Le più importanti domande chiave alle quali rispondono le 2 LG sono infatti sovrapponibili, in una certa misura, a quelle previste dalla Consensus.

È stato recentemente pubblicato un aggiornamento delle LG NICE (Update 2022) che ha però aggiornato solo alcune raccomandazioni, non pertinenti alla terapia antibiotica.

In pratica, la ricerca sistematica delle LG NICE 2018 termina a Dicembre 2016, mentre quella delle LG SIP 2019 termina il 31.12.2018.

È stato pertanto effettuata una revisione sistematica della letteratura con aggiornamento della ricerca da Dicembre 2016 al 30 Giugno 2022, su due database PubMed e EMBASE, nonché sui siti delle principali Agenzie governative e delle principali Società e Associazioni scientifiche.

Per quanto riguarda il quesito re-

lativo alla profilassi antibiotica delle OMAR (quesito 9) e quello sulla terapia antibiotica topica delle OMA con otorrea da perforazione spontanea (quesito 12), è stata effettuata una revisione sistematica delle evidenze originale, perché le LG NICE 2018 non formulano raccomandazioni pertinenti e la RS delle LG SIP 2019 è stata fatta utilizzando un solo motore di ricerca.

Sono state quindi ricercate le RS pubblicate negli ultimi 10 anni e, in caso di mancato rilevamento di RS qualitativamente valide, si è effettuata una ricerca degli studi originali, senza limiti di tempo.

Criteri di inclusione sono stati:

- tipologia di studio: revisioni sistematiche con e senza metanalisi, studi controllati randomizzati e non randomizzati,
- condotti sulla popolazione d'interesse,
- con corretti criteri diagnostici di OMA e/o OMAR,
- con periodo minimo di follow-up di almeno 3 mesi per valutare la ricorrenza delle OMA

Sono stati esclusi:

- gli studi non controllati,
- condotti in setting e su popolazioni diverse da quelle specificate nei quesiti (per es. bambini con comorbidità o adulti, pazienti ospedalizzati),
- con interventi ed esiti non pertinenti ai quesiti,
- di qualità metodologica molto bassa.

Si rimanda alla sezione Metodologia e alle Appendici specifiche del capitolo sull'OMA per la strategia di ricerca (parole chiave, stringhe), la valutazione della qualità, i risultati degli studi ed il GRADE per la valutazione della qualità complessiva delle evidenze per i vari quesiti.

## QUESITI E RACCOMANDAZIONI

### QUESITO 3.1. L'età del bambino condiziona il tipo di strategia terapeutica da adottare in caso di OMA?

L'otite media acuta è un'infezione dell'orecchio medio causata da virus o batteri, spesso presenti entrambi contemporaneamente, scarsamente patogeni: infatti nella maggior parte dei bambini l'otite media acuta si risolve senza trattamento.

Questo ha portato a indicare a livello nazionale e internazionale, in alcuni pazienti, l'opportunità di un periodo di osservazione o "vigile attesa" prima di iniziare un trattamento antibiotico<sup>9,19</sup>.

La vigile attesa è la strategia che prevede di osservare l'andamento clinico del bambino con OMA durante le prime 48-72 ore, trattando esclusivamente i sintomi, senza intraprendere una terapia antibiotica ma solo sintomatica antidolorifica e rivalutando il paziente dopo tale periodo. I benefici attesi dall'evitare una somministrazione immediata di antibiotici sono rappresentati dalla riduzione della somministrazione e degli effetti collaterali, dalla minor selezione di ceppi batterici antibiotico resistenti e dalla diminuzione dei costi.

Parallelamente viene considerata anche la possibilità di una prescrizione ritardata, che consiste in una prescrizione "post-datata", partendo dal presupposto che non verrà dispensata immediatamente, ma dopo pochi giorni nel caso che i sintomi peggiorino.

Queste strategie, secondo le ultime LG NICE [2018]<sup>13</sup>, indicavano l'opportunità di una terapia antibiotica immediata soltanto in condizioni di maggiore gravità: quindi in bam-

bini sotto 2 anni con otite media acuta bilaterale (NNT = 4 per la risoluzione dei sintomi) e nei bambini con otite media acuta e otorrea da perforazione timpanica, dove l'NNT per la risoluzione dei sintomi era di 3<sup>33</sup>. Infatti considerando rilevanti non solo il rischio di complicanze, ma anche l'efficacia sulla risoluzione dei sintomi di dolore e febbre a 3 e 7 giorni, considerati come un outcome critico, una metanalisi dei risultati di 6 RCT è risultata significativamente a favore dell'intervento nei casi di OMA bilaterale, mentre non risulta statisticamente significativa nei casi di OMA monolaterale. Anche le LG SIP 2019 le considerava valide solo nelle forme senza caratteri di gravità, e le limitava a bambini sopra i 2 anni di età<sup>9</sup>. Infatti un'analisi sinottica delle raccomandazioni delle linee guida internazionali, evidenziava come tutte le linee guida disponibili prevedevano la possibilità di applicare il periodo di vigile attesa nei bambini sopra i due anni di età, mentre non vi era un consenso generale riguardo al comportamento da seguire in quelli fra i sei e i 24 mesi<sup>34</sup>.

Vari studi osservazionali hanno infatti dimostrato dati coerenti con questo approccio attendista nei confronti della terapia antibiotica<sup>35-39</sup>.

Tuttavia già nelle LG AAP 2013<sup>13</sup> viene introdotta, rispetto al precedente documento del 2003, la possibilità di un atteggiamento di vigile attesa, anche nei bambini tra 6-24 mesi con OMA monolaterale lieve. Nella successiva versione<sup>38</sup> si precisa di iniziare subito la terapia antibiotica nei bambini di età compresa fra 6 e 24 mesi con otite media acuta bilaterale. Le linee guida americane basano questa raccomandazione su una metanalisi di dati individuali

ottenuti dai database originali degli studi inclusi<sup>33</sup>. La metanalisi conclude che febbre e dolore in 3<sup>a</sup>-7<sup>a</sup> giornata sono più frequenti in bambini con meno di due anni di età e otite bilaterale; il trattamento di questi bambini si assocerebbe quindi a un beneficio maggiore (NNT=4). I limiti della metanalisi sono di avere ottenuto i dati solo da 6 dei 10 trial inclusi. Inoltre, come riportato dagli stessi autori, i sintomi registrati in 3a giornata sono comunque lievi e quindi il valore dell'NNT va interpretato alla luce di questo aspetto.

In un trial clinico<sup>40</sup> a doppio cieco di buona qualità, effettuato su 291 bambini di età compresa tra 6 e 24 mesi con OMA e randomizzati a ricevere un trattamento immediato con amoxicillina-acido clavulanico (90 mg/kg/die) o placebo, il tempo di risoluzione dei sintomi è stato del 35% al giorno 2, del 61% al giorno 4 e del 80% al giorno 7 per i bambini in terapia antibiotica, rispetto al 28% al giorno 2, al 54 % al 4 e al 74% al 7° tra coloro che avevano ricevuto il placebo (P = 0,14). La risoluzione completa dei sintomi (due riscontri successivi di punteggio 0 o 1 alla scala AOM SOS) è stata maggiore nei bambini che avevano ricevuto l'amoxicillina-acido clavulanico rispetto al placebo (P = 0,04). Di contro la percentuale di persistenza di segni di otite acuta alla valutazione otoscopica era maggiore nel gruppo in placebo (23% contro 4% P<0.001) al giorno 4 e al giorno 10 (51% contro 16 % P<0.001 NNT=2,9). Gli autori concludono che nei bambini di età compresa tra 6 e 35 mesi, la terapia dell'OMA con un agente antimicrobico con una copertura adeguata – come l'amoxicillina-acido clavulanico – è vantaggioso e riduce il ri-

schio di fallimento del trattamento migliorando sia le condizioni generali; tuttavia, un'attenta analisi dei risultati, evidenzia che in realtà questa terapia è utile solo in circa il 20% dei casi con persistenza di segni di OMA alla valutazione otoscopica.

Infine, anche in un'ampia revisione di 13 RCT su un totale di 3400 bambini<sup>1</sup> si evidenzia come, nei bambini con AOM, la terapia con antibiotici presenti un modesto effetto sul numero di bambini con perforazioni timpaniche, episodi di otite contralaterale e risultati timpanometrici anomali a due-quattro settimane e a sei-otto settimane rispetto al placebo. Inoltre i benefici degli antibiotici devono essere soppesati rispetto ai possibili danni: per ogni 14 bambini trattati con antibiotici un bambino ha sperimentato un evento avverso (come vomito, diarrea o eruzione cutanea) che non si sarebbe verificato se gli antibiotici non fossero stati somministrati.

La riduzione del numero di bambini con perforazione del timpano, seppure presente in questo studio, appare relativa: il 5% dei bambini ha avuto una perforazione nel gruppo placebo rispetto al 2% nel gruppo antibiotico (NNT 33 [range 20-100]; evidenza di qualità moderata). In ogni caso gli antibiotici sarebbero risultati più utili nei bambini di età inferiore ai due anni con OMA bilaterale o con OMA e otorrea.

Una particolare attenzione ai bambini sotto i 24 mesi di età risulta anche da una sotto analisi dello studio clinico in doppio cieco di Tahtinen et al.<sup>41</sup>, che seppure ha documentato come la vigile attesa non è associata a peggior esito nei bambini con OMA di 6-35 mesi di età, a distanza di tempo identificava come il fallimento terapeutico era signi-

ficativamente più frequente nei bambini più piccoli, quelli con età compresa tra 6 e 23 mesi rispetto a quelli della fascia 23-35 mesi (34,4% contro 20% P = 0,04).

### Conclusioni

Sulla base di quanto riportato, considerando che le evidenze raccolte non riportano un reale aumento del rischio di complicanze quando non viene somministrata una terapia antibiotica immediata nemmeno nei bambini di età inferiore a 2 anni, si considera che la vigile attesa fino a 72 ore dalla diagnosi possa essere presa in considerazione in tutte le forme di otite che non presentano caratteri di gravità (come la perforazione o la bilateralità) e che non hanno patologie o condizioni concomitanti di potenziale aggravamento della sintomatologia, e laddove è possibile una visita di controllo o un contatto telefonico con i genitori.

### Raccomandazioni

- 32. Nei bambini di età maggiore di 6 mesi con OMA si raccomanda, di prendere in considerazione e concordare con i genitori la possibilità di una strategia terapeutica di “vigile attesa”, ovvero la non immediata prescrizione di un antibiotico (o la prescrizione di un antibiotico differita nel tempo), per verificare l'effettiva necessità di una terapia antimicrobica (Qualità dell'evidenza moderata. Raccomandazione forte in favore dell'intervento)**
- 33. Nei lattanti di età inferiore a 6 mesi con OMA è invece sempre raccomandata la terapia antibiotica immediata in man-**

canza di dati di sicurezza e di efficacia sulla strategia terapeutica della “vigile attesa” in questa fascia d’età (Opinione di esperti. Raccomandazione forte in favore dell’intervento)

- 34. Nei bambini di età compresa tra 6 e 24 mesi con OMA bilaterale, indipendentemente dalla gravità e in eccezione al punto 32, dovrebbe essere raccomandata la prescrizione immediata di antibiotici (Qualità dell’evidenza bassa. Raccomandazione debole a favore dell’intervento)**
- 35. Sulla base delle prove di efficacia e sicurezza, nei bambini di età compresa tra 6 e 24 mesi, con OMA monolaterale lieve, dovrebbe essere raccomandata la strategia di “vigile attesa”. (Qualità dell’evidenza moderata. Raccomandazione debole a favore l’intervento)**
- 36. Nei bambini di età superiore a 24 mesi e negli adolescenti con OMA monolaterale o bilaterale è raccomandata la strategia terapeutica di “vigile attesa” in tutti i casi che non presentano comorbidità o fattori di rischio e tenendo conto delle specifiche condizioni di gravità che invece impongono una terapia immediata. (Qualità dell’evidenza moderata. Raccomandazione forte in favore dell’intervento)**
- 37. Nei bambini di età maggiore di 6 mesi, con OMA, per i quali è indicato applicare la strategia terapeutica della “vigile attesa”, questa si raccomanda solo se c’è la possibilità di un follow-up (clinico o almeno telefonico) nelle 72 ore successive e sono assenti comor-**

**bidità. (Opinione di esperti. Raccomandazione forte in favore dell’intervento)**

QUESITO 3.2. La gravità dell’episodio di OMA condiziona il tempo di inizio della terapia antibiotica?

Le LG NICE 2018 considerano che sia opportuno offrire una prescrizione antibiotica immediata a tutti i bambini e giovani che hanno sintomi sistemici gravi, hanno sintomi o segni di OMA più grave o sono ad alto rischio di complicazioni serie a causa di una comorbidità preesistente (bambini con malattie cardiache, polmonari, renali, epatiche o neuromuscolari significative, fibrosi cistica, bambini nati prematuramente e immunodeficienze o sottoposti a terapia immunosoppressive). Inoltre raccomandano di inviare in ospedale bambini e adolescenti se hanno un’otite media acuta associata a una grave infezione sistemica o a complicanze acute, tra cui mastoidite, meningite, ascessi intracranici, trombosi sinusale o paralisi del nervo facciale. Tuttavia non definiscono con precisione quali sono le condizioni di gravità.

Che le forme di OMA con otorrea si avvantaggino di un trattamento antibiotico immediato viene evidenziato anche dalle RS degli studi di Rovers et al.<sup>33</sup> and Shekelle et al.<sup>421</sup> mentre il trattamento in otiti medie gravi in quanto bilaterali è supportato dalle evidenze degli RCT di Tahtinen et al.<sup>40</sup> e Hoberman et al.<sup>43</sup>.

Anche la Società Italiana di Pediatria raccomanda, per un bambino con una forma grave di OMA o con patologie sistemiche, un trattamento antibiotico immediato. Per una definizione condivisa di “OMA gra-

ve” le LG SIP 2019 hanno proposto uno score clinico in base al quale si considera grave se si raggiunge un punteggio complessivo uguale o superiore a 4. (Tabella 1).

Già nel 2013 le LG dell’AAP altresì consideravano necessario trattare un bambino con aspetto compromesso, otalgia persistente da più di 24 ore, temperatura 39° nelle ultime 48 ore, e introducevano un aspetto rilevante quale l’insicurezza di poter garantire un buon follow-up.

Per contro non c’è nessuna evidenza specifica della necessità di trattamento immediato per le OMA gravi, ma monolaterali, come già raccomandato dalle LG SIP 2019 e da una revisione sistematica Venekamp et al. 18, e 4 diversi trial clinici randomizzati<sup>27</sup>. La motivazione è che la vigile attesa, specie nei bambini più grandi, non comporta un aumentato rischio di complicanze gravi, quali mastoidite e ascessi, né di ricorrenza di infezioni.

### *Conclusioni*

Sulla base di quanto riportato, la gravità delle condizioni generali del soggetto con OMA e la gravità dei segni e sintomi rilevati è in correlazione con una eziologia batterica e con un maggiore rischio di fallimento terapeutico qualora non trattati immediatamente.

### Raccomandazioni

**38. Nei bambini ed adolescenti con OMA, la terapia antibiotica immediata è raccomandata nelle seguenti condizioni di aumentata gravità:**

- **OMA con otorrea (Qualità moderata dell’evidenza. Raccomandazione debole a favore dell’intervento)**

- **OMA grave bilaterale (Qualità moderata dell'evidenza. Raccomandazione forte a favore dell'intervento)**
  - **OMA con sintomi sistemici associata a compromissione dello stato generale. (Qualità moderata dell'evidenza. Raccomandazione forte a favore dell'intervento)**
- 39. Nei bambini di età superiore a 24 mesi e negli adolescenti con OMA, in considerazione del basso rischio di complicanze, si dovrebbe raccomandare la strategia della “vigile attesa” nelle seguenti condizioni:**
- **OMA grave monolaterale senza sintomi sistemici, compromissione dello stato generale od otorrea (Opinione di esperti. Raccomandazione debole a favore dell'intervento)**
  - **OMA monolaterale e bilaterale, senza segni di gravità (Qualità dell'evidenza moderata. Raccomandazione forte in favore dell'intervento)**

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?  
 Il comitato delle LG NICE, considerando l'OMA un'infezione che non è pericolosa per la vita, ha ritenuto di raccomandare in caso sia necessario prescrivere un antibiotico, che una molecola di antibiotico a spettro ristretto dovrebbe generalmente costituire 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 altera la normale flora commensale, ren-

dendo i soggetti trattati maggiormente 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<sup>27</sup>.

Gli stessi autori considerano sulla base delle evidenze che non si riscontrano differenze sostanziali nell'efficacia clinica tra le classi di antibiotici, pertanto, il comitato NICE ha convenuto che la scelta dell'antibiotico dovrebbe essere in gran parte guidata dalla riduzione al minimo del rischio di resistenza. Su queste basi il comitato sia NICE che delle LG SIP hanno 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 perché il rischio di resistenza è accettabile.

#### Conclusioni

Sulla base di quanto riportato, l'antibiotico a spettro ristretto è generalmente ritenuto di prima scelta nella terapia dell'OMA e ciò riduce il rischio di farmaco-resistenza.

#### Raccomandazioni

**40. Nei bambini e adolescenti con OMA che necessitano di terapia antibiotica è raccomandata l'amoxicillina come antibiotico di prima scelta. (Qualità dell'evidenza moderata per penicillina vs. cefalosporine, bassa per penicillina vs. macrolide. Raccomandazione forte a favore dell'intervento)**

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?

Un incremento della dose da 40-50 mg/kg a 80-90 mg/kg al giorno è associato ad una aumentata concentrazione di amoxicillina nell'orecchio medio<sup>44</sup>, che garantisce efficacia contro la maggior parte dei ceppi di *Streptococcus pneumoniae*, inclusi quelli con resistenza intermedia (MIC  $\geq 2$  e  $< 8$  mcg /mL)<sup>45</sup>. I ceppi di *Streptococcus pneumoniae* altamente resistenti alla penicillina (MIC  $\geq 8$   $\mu$ g / mL), che rappresentano tuttavia meno del 2% degli isolati, non rispondono ad alte dosi di amoxicillina<sup>46</sup>.

Pertanto le principali LG considerate (NICE, SIP e AAP), sono favorevoli all'utilizzo del dosaggio elevato (80-90 mg/kg/die) e tale scelta è condivisa anche da altre linee guida (Belgio, Francia, Sud Africa, ecc.). In Italia la resistenza di *Streptococcus pneumoniae* alla penicillina è pari all'8%, supportando l'impiego di dosaggi elevati (dati Emilia Romagna 2016)<sup>23</sup>.

#### Conclusioni

Sulla base delle evidenze raccolte, la maggior parte delle LG raccomandano una dose alta di amoxicillina prevalentemente in funzione della possibilità di ceppi resistenti.

#### Raccomandazioni

**41. Sulla base dei dati epidemiologici di antibiotico-resistenza, 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 – quando necessario – di prescrivere l'amoxi-**

**cillina, alla dose di 80 - 90 mg/kg/die (Qualità dell'evidenza bassa. Opinione di esperti. Raccomandazione forte a favore dell'intervento)**

QUESITO 3.5. La somministrazione della terapia con amoxicillina o con amoxicillina-acido clavulanico deve essere frazionata in 2 o in 3 dosi giornaliere?

Secondo le LG NICE (2018)<sup>27</sup> basate su una revisione sistematica e una meta-analisi degli RCT<sup>47</sup> la somministrazione di amoxicillina o amoxicillina-acido clavulanico due volte al giorno è efficace quanto la somministrazione di tre volte al giorno, raggiungendo simili tassi di guarigione clinica alla fine di un trattamento antibiotico di 10 giorni (evidenza di alta qualità). Non risultano esserci differenze significative nei tassi di recidiva di infezione e di effetti avversi (evidenza di qualità bassa) né di aderenza (evidenza di alta qualità).

Tuttavia il comitato NICE nel 2018<sup>27</sup> ha convenuto che, quando si prescrive amoxicillina o amoxicillina-acido clavulanico, deve essere prescritta una frequenza di somministrazione di tre volte al giorno.

Anche le LG della SIP 9 considerano necessario prescrivere amoxicillina-acido clavulanico in 3 somministrazioni giornaliere (raccomandazione positiva forte).

Pertanto, nel bambino con OMA il frazionamento in due dosi giornaliere della terapia con amoxicillina così come quello con amoxicillina-acido clavulanico non viene raccomandato anche se non ci sono chiare evidenze che la somministrazione in due dosi possa indurre a un aumento del rischio di insuccesso terapeutico, di complicanze suppurative o di recidiva a breve termine e di OMAR.

In ogni caso non sembra possa aumentare l'aderenza alla terapia<sup>27</sup>.

*Conclusioni*

Sulla base di quanto riportato, al di là di condizioni particolari (grave mancanza di compliance) la somministrazione dell'amoxicillina e dell'amoxicillina-acido clavulanico dovrebbe essere effettuata in tre somministrazioni al giorno.

**Raccomandazioni**

**42. Sulla base dei dati epidemiologici di antibiotico-resistenza, nei bambini e negli adolescenti con OMA si dovrebbe raccomandare la somministrazione della dose giornaliera di amoxicillina frazionata in 3 somministrazioni o di amoxicillina-acido clavulanico (dose giornaliera frazionata in 3 somministrazioni). (Qualità dell'evidenza bassa. Opinione di esperti. Raccomandazione debole a favore dell'intervento).**

QUESITO 3.6. Nel bambino con OMA è più efficace una durata della terapia antibiotica di 5, 7 o 10 giorni?

Nelle LG NICE basate sulle evidenze, sull'esperienza del panel e sui dati di antibiotico resistenza, il comitato indica che un ciclo di 5-7 giorni di qualsiasi antibiotico raccomandato è sufficiente per trattare l'OMA nei bambini. Essi tengono conto sia dell'evidenza dell'efficacia clinica che dell'evidenza della sicurezza e della tollerabilità dei vari antibiotici, riducendo al minimo il rischio di resistenza. Gli studi sull'uso di antibiotici specifici per il trattamento dell'otite media acuta da loro considerati hanno a volte avuto una durata superiore a 7 giorni, mentre non si identificavano studi che confrontassero

direttamente un ciclo di antibiotici di 5 giorni con un ciclo di 7 giorni. Tuttavia, sono riportate evidenze che indicano come diversi bambini possono avere un fallimento terapeutico con un ciclo di antibiotici inferiore a 7 giorni rispetto a un ciclo di 7 giorni o più, anche se la differenza in assoluto è piccola. Hanno quindi 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.

Anche nelle LG SIP una durata maggiore della terapia con amoxicillina o amoxicillina-acido clavulanico viene protratta per 10 giorni in bambini a rischio di evoluzione sfavorevole (minori di 2 anni e/o con otorrea spontanea). Si raccomanda invece (con raccomandazione debole) una durata 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).

Queste raccomandazioni si basano anche sulla revisione sistematica Cochrane di Kozyrskyj del 2010 che include 49 studi (N = 12045 pazienti sotto 18 anni) che 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 a quelli trattati con antibiotici per oltre una settimana (21% contro 18%; OR:1,34; IC 95% 1,15-1,55)<sup>48</sup>.

Nei bambini di età inferiore a due anni, un trial clinico randomizzato di Hoberman et al.<sup>4</sup>, di buona qualità, ha confrontato l'efficacia della terapia con amoxicillina-acido clavu-

lanico 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 a 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%;  $P = 0,003$ ), anche se la rilevanza clinica del risultato è modesta.

#### Conclusioni

Sulla base di quanto riportato, se è indicato un trattamento antibiotico, questo deve essere protratto per almeno 5 giorni per avere un rischio di fallimento sufficientemente basso. Nelle condizioni di aumentato rischio di evoluzione sfavorevole (età <24 mesi e/o otorrea spontanea) e nelle forme gravi la terapia dovrebbe essere protratta per 10 giorni.

#### Raccomandazioni

- 43. Nei bambini e adolescenti con OMA in cui si ritiene necessario effettuare una terapia antibiotica si raccomanda di somministrare l'amoxicillina o l'amoxicillina-acido clavulanico per 7 giorni, per 10 giorni se presenta condizioni di rischio e/o gravi. (Qualità dell'evidenza alta. Raccomandazione forte a favore dell'intervento)**
- 44. Nei bambini ed adolescenti con OMA senza rischio di evoluzione sfavorevole (bambini di età superiore a 2 anni, senza otorrea, senza ricorrenze, senza bilateralità, senza sintomatologia grave, dopo**

**un periodo di vigile attesa) si può raccomandare di somministrare l'amoxicillina o l'amoxicillina-acido clavulanico per un periodo ridotto ma non inferiore a 5 giorni. (Qualità dell'evidenza molto bassa. Raccomandazione debole a favore dell'intervento)**

#### QUESITO 3.7. 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?

Sulla base delle evidenze, dell'esperienza e dei dati sulla resistenza antibiotica il comitato NICE, così come le LG SIP raccomandano l'amoxicillina-acido clavulanico (80-90 mg/kg/die in 3 dosi) come antibiotico di seconda scelta da utilizzare se i sintomi peggiorano con un antibiotico di prima scelta assunto per almeno 2 o 3 giorni<sup>9, 27, 42, 49</sup>. 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.

Quando si utilizza questa associazione è necessario considerare che:

1. l'amoxicillina deve essere somministrata alla dose di 80-90 mg/kg/die
2. nelle formulazioni di amoxicillina-acido clavulanico in vendita in Italia il rapporto amoxicillina-acido clavulanico è pari a 7:1
3. alla dose raccomandata di amoxicillina (80-90 mg/kg/die), quella di acido clavulanico è di 11,7 mg/kg/die, superiore alla massima dose raccomandata che è 10 mg/kg/die
4. l'acido clavulanico è il principale responsabile del più comune evento avverso, la diarrea
5. l'incidenza di diarrea è dose-dipendente

con tassi più bassi in coloro che assumono acido clavulanico a dosaggi inferiori rispetto a quelli comunemente utilizzati in ambito pediatrico. Tale riduzione del dosaggio non determina, inoltre, una riduzione dell'efficacia clinica

Per migliorare il profilo di tollerabilità dell'amoxicillina-acido clavulanico, si dovrebbe quindi, se possibile, mantenere la dose standard della formulazione di amoxicillina-acido clavulanico (dose di amoxicillina di 40 mg/kg/die), integrando con una formulazione di amoxicillina semplice fino al raggiungimento della dose desiderata (v. schema nella sezione "PRINCIPI DI FARMACOLOGIA").

Se l'integrazione non fosse possibile, solo come seconda scelta si somministrerà l'intera dose di amoxicillina con l'associazione amoxicillina-acido clavulanico.

#### Conclusioni

L'amoxicillina-acido clavulanico è identificata come l'antibiotico di seconda scelta da prescrivere nei casi di peggioramento dei sintomi dopo 2-3 giorni di terapia con amoxicillina o nei casi in cui si sospetti la partecipazione di batteri produttori di  $\beta$ -lattamasi, (bilateralità, gravità, ricorrenza).

#### Raccomandazioni

- 45. Nei bambini e adolescenti con OMA che non guariscono o vanno incontro a recidiva a breve termine (entro 30 giorni), o con sintomi che peggiorano dopo almeno 2-3 giorni di terapia con amoxicillina alla dose di 80/90mg/Kg/die, è raccomandato l'utilizzo dell'associazione amoxicillina-acido clavulanico alla dose di 40**

**mg/kg/die di amoxicillina, in 3 somministrazioni al giorno, integrata con una dose di 40-50 mg/Kg/die di una formulazione di amoxicillina semplice per garantire le dosi ottimali di amoxicillina (80-90 mg/kg/die in 3 somministrazioni) e di acido clavulanico (< 10 mg/Kg/die). (Qualità dell'evidenza moderata. Raccomandazione forte a favore dell'intervento)**

QUESITO 3.8. Qual è la terapia antibiotica di prima scelta di un episodio di OMA nei bambini affetti da OMAR?

L'analisi del quesito si avvale della risposta delle NICE, che è basata su una revisione sistematica del 2010<sup>42</sup>; la revisione sistematica di aggiornamento di questo documento non ha dato risultati ulteriori. Sono stati presi in considerazione anche i risultati ottenuti nel trattamento dell'otite media acuta ricorrente nei bambini. Nessuno degli studi ha rilevato un beneficio significativo con il trattamento di un particolare antibiotico (evidenza di qualità moderata). In particolare 5 singoli RCT hanno confrontato diversi trattamenti antibiotici: amoxicillina-acido clavulanico rispetto a gatifloxacina (2 RCT), amoxicillina-acido clavulanico rispetto a levofloxacina (1 RCT), amoxicillina-acido clavulanico rispetto ad azitromicina (1 RCT) e cefaclor rispetto a cefuroxima (1 RCT). Sulla base delle evidenze non esistono differenze sostanziali nell'efficacia clinica tra le varie classi di antibiotici, pertanto le LG NICE suggeriscono che la scelta dell'antibiotico debba essere in gran parte guidata dalla possibilità di ridurre il rischio di resistenze.

Sulla base delle evidenze e dei dati sulla antibiotico-resistenza, le LG NICE 2018 raccomandano il amoxicillina-acido clavulanico come antibiotico di seconda scelta da utilizzare sia se i sintomi peggiorano in corso di OMA sia in caso di ricorrenze legate a resistenza, essendo la combinazione di una penicillina (amoxicillina) con un inibitore delle  $\beta$ -lattamasi, maggiormente attivo contro i batteri produttori di  $\beta$ -lattamasi.

*Conclusioni*

Sulla base di quanto riportato, nei bambini con otite ricorrente, data la maggiore probabilità di una presenza di germi resistenti, la terapia delle infezioni acute si basa sull'associazione amoxicillina-acido clavulanico, alla dose di 40mg/Kg/die di amoxicillina, somministrata 3 volte al giorno per 7 - 10 giorni, integrata con una formulazione di amoxicillina semplice per garantire le dosi ottimali di amoxicillina (80-90 mg/kg/die in 3 somministrazioni) e di acido clavulanico (< 10 mg/Kg/die). Tuttavia non vi sono evidenze chiare che tale trattamento comporti un vantaggio rispetto ad altre molecole di antibiotico.

**Raccomandazioni**

**46. Nei bambini ed adolescenti affetti da Otite Media Acuta Ricorrente (OMAR) si raccomanda l'amoxicillina-acido clavulanico per 7 -10 giorni come terapia di prima scelta degli episodi di OMA. (Qualità dell'evidenza moderata. Raccomandazione debole a favore dell'intervento).**

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

Per rispondere al quesito è stata effettuata una revisione sistematica della letteratura originale, come specificato in "Metodologia" di questa sezione. Dal primo screening di 35 documenti è stata inclusa una LG, nessuna RS ed 8 studi (vedi appendice).

Le LG NICE 2018 non formulano raccomandazioni specifiche sulla profilassi delle OMA ricorrenti, mentre quelle italiane<sup>9</sup> concludono che, sebbene alcuni studi dimostrino una riduzione statisticamente significativa del numero di episodi di OMAR con la profilassi antibiotica rispetto al placebo, il numero limitato di eventi di OMA evitati su un lungo periodo di tempo, il rischio di eventi avversi e la possibilità di selezionare batteri resistenti controindicano tale profilassi tranne in casi selezionati (Raccomandazione negativa debole).

Per quanto riguarda gli studi inclusi nella revisione sistematica di questo documento, in quello di Koivunen et al.<sup>50</sup>, su un totale di 662 bambini, si rilevava una diminuzione delle ricorrenze dopo 1 o 2 anni di follow-up che oscillava da un minimo del 18% a un massimo del 73%, così come si riduceva del 33-41% il tempo in cui i bambini presentavano versamento endotimpanico se effettuavano la profilassi con amoxicillina rispetto a quelli in placebo. Lo studio conclude che utilizzare l'amoxicillina in profilassi è il metodo migliore per ridurre la percentuale di bambini che soffrono di otite media ricorrente rispetto alle altre procedure chirurgiche. In particolare nei bambini sotto i due anni, la profilassi antibiotica è

utile per ridurre la prevalenza di recidive di otite media, la frequenza degli episodi di otite media e il tempo totale trascorso con otite media. Un piccolo studio su 60 bambini<sup>51</sup> mostra come le ricorrenze nel gruppo dei trattati (amoxicillina o TMP-SMZ) interessino solo il 18% dei bambini contro un 50% di bambini nel gruppo con placebo ( $p < 0,005$ ). Lo studio svedese<sup>52</sup> valuta 150 bambini con OMAR randomizzati a ricevere un trattamento con penicillina V o placebo, somministrata dai genitori in concomitanza con gli episodi di infezione acuta delle vie respiratorie. A parità di episodi di infezione delle alte vie (72 vs 78) il gruppo dei bambini che effettuava un trattamento antibiotico mostrava una riduzione del 50 % degli episodi di OMA ( $p < 0,001$ ). Limite dello studio era che nella maggior parte delle colture effettuate durante le ricorrenze infettive era isolato lo pneumococco, frequente in un'epoca antecedente alla vaccinazione polivalente attualmente disponibile. Studi più datati, tutti pubblicati negli anni '80<sup>53 54 55 56 57 58</sup> hanno mostrato una certa efficacia della profilassi con antibiotici. Questi studi sono tuttavia limitati a pochi pazienti, spesso non in cieco, relativi a un periodo in cui la copertura vaccinale non era diffusa e molti non dimostrano una sicura efficacia.

Sono quindi confermati i risultati di una RS Cochrane del 2006<sup>59</sup> che includeva 17 studi su 1586 bambini, con un imprecisato maggior rischio di infezioni dell'orecchio medio, che concludevano che la profilassi continuativa con antibiotico dato una o due volte al giorno riduceva soltanto di poco le ricorrenze di infezione, da 3 a 1,5 episodi l'anno (21%), al di sotto

dell'attuale soglia di ricorrenza (4 OMA/anno) anche nei gruppi non trattati.

#### Conclusioni

Sulla base di quanto riportato, sebbene vi siano studi che dimostrino una certa efficacia della profilassi antibiotica nel ridurre la ricorrenza dell'OMA nei soggetti con OMAR, l'efficacia di tale profilassi appare scarsa ed il numero degli episodi evitati resta piuttosto basso, a fronte di un impegno terapeutico rilevante e non esente da controindicazioni.

#### Raccomandazioni

**47. Nei bambini ed adolescenti affetti da Otite Media Acuta Ricorrente (OMAR) la profilassi antibiotica non dovrebbe essere raccomandata (Qualità dell'evidenza moderata. Raccomandazione debole contro l'intervento).**

**48. In casi selezionati e con alto numero di episodi infettivi, nel caso altri interventi più invasivi venissero raccomandati (tubi trans-timpanici o adenotonsillectomia), una profilassi antibiotica dovrebbe essere considerata come alternativa (Bassa qualità delle evidenze. Opinione di esperti. Raccomandazione debole a favore dell'intervento)**

QUESITO 3.10. Nei bambini allergici alle penicilline quali antibiotici possono essere somministrati nella terapia della OMA/OMAR?

Come già illustrato nella sezione "ALLERGIA AGLI ANTIBIOTICI  $\beta$ -LATTAMICI" una reale allergia all'amoxicillina è piuttosto rara e gli autori americani reputano che valga sempre la pena di fare un test

di verifica: infatti due studi rilevano che tra il 94 e il 100% dei bambini che vengono sottoposti al challenge con amoxicillina si rivelano penicillino-tolleranti<sup>60</sup>. Inoltre l'incidenza dell'anafilassi dopo esposizione orale o parenterale alle penicilline è molto bassa e varia, nella popolazione generale, tra lo 0,00023% e lo 0,00065%<sup>61</sup>.

Infine va considerato come la mortalità per anafilassi è in generale un evento eccezionalmente raro, che può capitare con una frequenza che va da 1 caso ogni milione a uno ogni 10 milioni di persone all'anno, ed è generalmente più negli anziani che nei bambini<sup>62</sup>.

Pertanto la decisione terapeutica se somministrare l'amoxicillina o una cefalosporina o un macrolide in questi casi potrà essere presa in funzione della valutazione del rischio individuale, che deve considerare:

- 1) il tempo che è intercorso tra assunzione e insorgenza dei sintomi (maggior rischio per comparsa dei sintomi entro 1 ora)
- 2) le manifestazioni cliniche correlate o meno a gravità (tabella a pag 111)
- 3) il tipo di reazione cutanea: esantema maculo-papulare lieve/moderato (non molto esteso, non grave, non complicato) o grave cioè una reazione non IgE-mediata ad alto rischio (molto esteso, con lesioni molteplici, confluenti e di lunga durata, febbre) che comporta un rischio maggiore<sup>63</sup>.

In funzione della possibile cross-reazione tra amoxicillina e cefalosporine dovuta alla somiglianza dei determinanti antigenici maggiori rappresentati dalle catene laterali, che nei vari studi oscilla tra lo 0 e il 33%<sup>64</sup>. Pertanto, alcuni Autori

ritengono opportuno trattare gli allergici con Cefdinir (14 mg per kg die) o Cefuroxime axetil (30 mg per kg die) o Cefpodoxime (10 mg per kg die) o Ceftriaxone (50 mg per kg dose singola)<sup>65</sup>. Infatti il 97,2% dei soggetti con ipersensibilità alle aminopenicilline, tollera queste cefalosporine perché hanno catene laterali diverse dall'amoxicillina e da quelle di altre cefalosporine, per cui in assenza di particolari fattori di rischio si ritiene che queste possano essere tollerate nella stragrande maggioranza dei casi<sup>64-66</sup>.

Nei pazienti ad alto rischio gli autori anglosassoni (LG NICE<sup>27</sup>) in base alle evidenze sulla resistenza nel loro Paese, raccomandano la claritromicina come antibiotico di prima scelta alternativa nell'allergia alla penicillina, ma non nelle adolescenti in gravidanza. Le dosi raccomandate di claritromicina sono 15 mg/kg/die in due somministrazioni giornaliere. Tale approccio suscita perplessità per l'alto numero di resistenze ai macrolidi riportato negli anni passati in Italia.

Tuttavia l'utilizzo di azitromicina è efficace quanto l'amoxicillina nel trattamento dell'otite secondo un'ampia recente analisi di oltre un milione di trattamenti con queste molecole<sup>67</sup>. Il tasso di fallimenti/ricorrenze in questo studio era simile, ed era del 1.7% (1.7, 1.8) per l'amoxicillina, il 11.3% (11.1, 11.5) per la amoxicillina-acido clavulanico e il 9.8% (9.6, 10.0) per l'azitromicina. In particolare per garantire una maggiore efficacia verso i ceppi resistenti può essere raccomandata una dose alta (20 mg/kg/die per 3 giorni) che sembra efficace anche su streptococchi resistenti, come evidenziato dalla maggiore efficacia dell'azitromicina rispetto

all'amoxicillina-acido clavulanico in funzione del successo clinico, sia su tutti i pazienti (72% *versus* 61%, rispettivamente;  $P = 0.047$ ) che per quelli con età  $\leq 2$  anni (68% *versus* 51%, rispettivamente;  $P = 0.017$ )<sup>68</sup>. In particolare nelle adolescenti in gravidanza allergiche alla penicillina è raccomandata, come antibiotico di prima scelta l'azitromicina (a dose alta).

#### Conclusioni

In caso di riferita allergia ai  $\beta$ -lattamici, in attesa della conferma o della esclusione dell'allergia con un corretto e completo iter diagnostico, va effettuata una attenta valutazione per la stratificazione del rischio di reazione allergica. In base al rischio è possibile scegliere l'antibiotico in alternativa all'amoxicillina: una specifica cefalosporina o un macrolide.

#### Raccomandazioni

**49. Nei bambini ed adolescenti allergici alle penicilline è raccomandata un'attenta valutazione del rischio allergologico.**

**a. In caso di rischio basso o incertezza di una reale allergia sono raccomandate le cefalosporine di 2°/3° generazione quali cefuroxime axetil e cefpodoxime proxetil.**

**b. In caso di rischio alto, in zone senza documentata circolazione di microrganismi resistenti, è raccomandata azitromicina alla dose più alta, cioè 20 mg/kg/die per 3 giorni. (Qualità delle evidenze alta per l'efficacia delle cefalosporine vs penicillina. Qualità delle evidenze molto bassa per la scelta del macrolide [opinione di esperti su pratica**

**corrente] Raccomandazione forte a favore dell'intervento).**

**50. Si raccomanda una consulenza infettivologica per i bambini ed adolescenti allergici alle penicilline che necessitano di un antibiotico di seconda scelta per valutare condizioni epidemiologiche di antibiotico-resistenza ai macrolidi. (Qualità delle evidenze bassa. Opinione di esperti. Raccomandazione debole a favore dell'intervento)**

Quesito 3.11. Gli antibiotici somministrati per via parenterale, specificamente per via intramuscolare, sono più efficaci dell'amoxicillina/amoxicillina-acido clavulanico per os nella terapia della OMA?

Dai risultati di un'ampia revisione sistematica con meta-analisi degli RCT<sup>42</sup> non c'erano differenze significative nell'efficacia 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. In particolare non c'era differenza nel successo del trattamento tra ampicillina o amoxicillina rispetto a ceftriaxone; amoxicillina-acido clavulanico rispetto a ceftriaxone; amoxicillina-acido clavulanico rispetto a claritromicina; o cefaclor rispetto ad azitromicina (evidenza di qualità da bassa a moderata).

L'amoxicillina-acido clavulanico 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)<sup>42</sup>.

Inoltre molti studi hanno documentato l'assenza di vantaggi di

una terapia parenterale rispetto alla terapia per os, specie quando l'assorbimento gastrointestinale è normale, rilevando tassi ematici sovrapponibili alle stesse terapie date per via parenterale.

### Conclusioni

Non vi sono evidenze di alcun vantaggio nella somministrazione parenterale della terapia antibiotica in molte delle infezioni dell'infanzia e adolescenza, in presenza di una compliance familiare adeguata alla somministrazione orale. Per contro anche la sofferenza che provoca una terapia intramuscolare è un dato importante, di cui tener conto, ai fini dell'esito del trattamento.

### Raccomandazioni

**51. Nella terapia delle OMA non complicate di bambini ed adolescenti non ci sono sostanziali differenze di efficacia tra le diverse vie di somministrazione, per cui gli antibiotici per via parenterale non sono raccomandati. (Qualità dell'evidenza moderata per penicillina vs. cefalosporine. Raccomandazione forte contro l'intervento)**

QUESITO 3.12. La terapia antibiotica topica può essere utile nella terapia dell'otite acuta perforata?

Non esistono studi che analizzino gli effetti della terapia antibiotica topica nei casi di OMA con perforazione spontanea.

Le LG NICE 2018 formulano raccomandazioni solo sull'utilizzo di gocce auricolari contenenti un anestetico e un analgesico, riportando, in ogni caso che non ci sono differenze statisticamente significative rispetto alle cure abituali per quanto riguarda i punteggi dell'otalgia (evidenza

di qualità da bassa a molto bassa). Una specifica raccomandazione è formulata nelle LG SIP 9 (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. Raccomandazione negativa forte).

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.

Altri studi di buona qualità metodologica hanno valutato l'efficacia della terapia antibiotica topica solo in una specifica condizione (otorrea in OMA con tubi di ventilazione): questi risultati sicuramente non sono sufficienti per ipotizzare modifiche alla terapia antibiotica nell'OMA, anche se complicata da perforazione spontanea.

### Conclusioni

Non esistono dati che indichino vantaggi o svantaggi nell'uso di gocce auricolari con antibiotico nell'OMA con perforazione spontanea.

### Raccomandazioni

**52. In mancanza di prove di efficacia e sicurezza, la terapia antibiotica topica, in aggiunta alla terapia antibiotica orale, non è raccomandata nei bambini ed adolescenti con OMA e otorrea da perforazione spontanea. (Qualità dell'evidenza molto bassa. Opinione di esperti. Raccomandazione forte contro l'intervento)**

QUESITO 3.13. Nell'otite acuta perforata è indicato un antibiotico diverso da amoxicillina?

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 secondo i dati NICE 2018<sup>27</sup>.

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<sup>68</sup>. Infatti anche le LG SIP 2019 raccomandano in casi particolari di OMA quali otorrea da perforazione spontanea e coloro che presentano un maggior rischio di patogeni resistenti (frequenza di comunità infantile, mancata vaccinazione antipneumococcica, provenienza da aree geografiche con elevata prevalenza di isolamento di batteri resistenti) l'utilizzo di amoxicillina-acido clavulanico alla dose di amoxicillina 40 mg /kg/die, integrata con una formulazione di amoxicillina semplice per garantire le dosi ottimali di amoxicillina (80-90 mg/kg/die in 3 somministrazioni) e di acido clavulanico (< 10 mg/Kg/die)<sup>9</sup>.

L'aggiunta ad amoxicillina dell'acido clavulanico permette di neutralizzare efficacemente anche microrganismi quali *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis* produttori di  $\beta$ -lattamasi mantenendo un'eccellente attività antibatterica verso i ceppi penicillino-resistenti di *S. pneumoniae*<sup>49,70</sup>.

### Conclusioni

Le evidenze disponibili 9, 69 indicano la OMA con perforazione spontanea della membrana una condizione di maggiore gravità, più correlata con

microrganismi resistenti alle  $\beta$ -lattamasi per cui viene in genere raccomandato l'uso di amoxicillina-acido clavulanico.

## Raccomandazioni

**53. Sulla base di dati epidemiologici, considerata la frequente eziologia da batteri produttori di  $\beta$ -lattamasi, per i casi di OMA grave con otorrea da perforazione spontanea si dovrebbe raccomandare l'associazione amoxicillina-acido clavulanico alla dose di 40 mg/kg/die di amoxicillina, integrata con una dose di 40-50 mg/Kg/die di una formulazione di amoxicillina semplice per garantire le dosi ottimali di amoxicillina (80-90 mg/kg/die in 3 somministrazioni) e di acido clavulanico (< 10 mg/Kg/die) (Qualità dell'evidenza bassa. Opinione di esperti. Raccomandazione debole a favore dell'intervento).**

## Bibliografia

1. Venekamp RP, Sanders SL, Glasziou PP, Del Mar CB, Rovers MM. Antibiotics for acute otitis media in children. *Cochrane Acute Respiratory Infections Group*, ed. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(6). doi:10.1002/14651858.CD000219.pub4
2. Kaur R, Morris M, Pichichero ME. Epidemiology of Acute Otitis Media in the Postpneumococcal Conjugate Vaccine Era. *Pediatrics*. 2017;140(3):e20170181. doi:10.1542/peds.2017-0181
3. Oyewumi M, Brandt MG, Carrillo B, et al. Objective Evaluation of Otoscopy Skills Among Family and Community Medicine, Pediatric, and Otolaryngology Residents. *J Surg Educ*. 2016;73(1):129-135. doi:10.1016/j.jssurg.2015.07.011
4. Hoberman A, Paradise JL, Rockette HE, et al. Shortened Antimicrobial Treatment for Acute Otitis Media in Young Children. *N Engl J Med*. 2016;375(25):2446-2456. doi:10.1056/NEJMoa1606043
5. Kono M, Sugita G, Itahashi K, et al. Improvement in the appropriate antimicrobial usage for treating pediatric acute otitis media in Japan: A descriptive study using nation-wide electronic medical record data. *J Infect Chemother*. 2021;27(10):1413-1422. doi:10.1016/j.jiac.2021.05.013
6. Deniz Y, van Uum RT, de Hoog MLA, Schilder AGM, Damoiseaux RAMJ, Venekamp RP. Impact of acute otitis media clinical practice guidelines on antibiotic and analgesic prescriptions: a systematic review. *Arch Dis Child*. 2018;103(6):597-602. doi:10.1136/archdischild-2017-314103
7. Rothman S, Pitaro J, Hackett A, et al. Treatment of Acute Otitis Media in the Pediatric Emergency Department. *Pediatr Infect Dis J*. 2018;37(6):520-525. doi:10.1097/INF.0000000000001837
8. Dona D, Baraldi M, Brigadoi G, et al. The Impact of Clinical Pathways on Antibiotic Prescribing for Acute Otitis Media and Pharyngitis in the Emergency Department. *Pediatr Infect Dis J*. 2018;37(9):901-907. doi:10.1097/INF.0000000000001976
9. Marchisio P CE, Pignataro L, Doria M, Felisati G. Gestione dell'OMA in età pediatrica: prevenzione, diagnosi e terapia. Linea guida SIP 2019. [https://www.sitip.org/images/linee-guida/LG\\_OTITE\\_MEDIA\\_ACUTA\\_FINALE\\_250519\\_ore\\_19.pdf](https://www.sitip.org/images/linee-guida/LG_OTITE_MEDIA_ACUTA_FINALE_250519_ore_19.pdf)
10. NICE – National Institute for Health and Care Excellence Guidelines 2022 <https://www.nice.org.uk/guidance/ng91/resources/otitis-media-acute-antimicrobial-prescribing-pdf-1837750121413> updated: 11 March 2022
11. Goycoolea MV, Hueb MM, Ruah C. Otitis media: the pathogenesis approach. Definitions and terminology. *Otolaryngol Clin North Am*. 1991;24(4):757-761.
12. Respiratory Tract Infections - Antibiotic 12 Prescribing: Prescribing of Antibiotics for Self-Limiting Respiratory Tract Infections in Adults and Children in Primary Care. London: National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE 2008) <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21698847/>.
13. NICE Clinical Knowledge Summary (CKS): otitis media <https://cks.nice.org.uk/topics/otitis-media-acute/>.
14. Lieberthal AS, Carroll AE, Chonmaitree T, et al. The Diagnosis and Management of Acute Otitis Media. *Pediatrics*. 2013;131(3):e964-e999. doi:10.1542/peds.2012-3488
15. Shaikh N, Wang EEL, Arguedas A, et al. Acute otitis media severity of symptom score in a tympanocentesis study. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(3):253-255. doi:10.1097/INF.0b013e31820662d7
16. Friedman NR, McCormick DP, Pittman C, et al. Development of a Practical Tool for Assessing the Severity of Acute Otitis Media. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25(2):101-107. doi:10.1097/01.inf.0000199290.73333.89
17. Kalu SU, Ataya RS, McCormick DP, Patel JA, Revai K, Chonmaitree T. Clinical Spectrum of Acute Otitis Media Complicating Upper Respiratory Tract Viral Infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(2):95-99. doi:10.1097/INF.0b013e3181f253d5
18. Thompson M, Vodicka TA, Blair PS, et al. Duration of symptoms of respiratory tract infections in children: systematic review. *BMJ*. 2013;347(dec11 1):f7027-f7027. doi:10.1136/bmj.f7027
19. Hullegie S, Venekamp RP, van Dongen TMA, et al. Prevalence and Antimicrobial Resistance of Bacteria in Children With Acute Otitis Media and Ear Discharge: A Systematic Review. *Pediatr Infect Dis J*. 2021;40(8):756-762. doi:10.1097/INF.0000000000003134
20. Le Saux N, Robinson JL. Management of acute otitis media in children six months of age and older. *Paediatr Child Health*. 2016;21(1):39-44. doi:10.1093/pch/21.1.39
21. Klein A, Tamir SO, Sorek N, Hanun G, Yeshayahu Y, Marom T. Increase in Haemophilus influenzae Detection in 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Immunized Children With Acute Otitis Media. *Pediatr Infect Dis J*. 2022;41(8):678-680. doi:10.1097/INF.00000000000003561
22. Lappan R, Imbrogno K, Sikazwe C, Anderson D, Mok D, Coates H, Vijayasekaran S, Bumbak P, Blyth CC, Jamieson SE, Peacock CS. A microbiome case-control study of recurrent acute otitis media identified potentially protective bacterial genera. *BMC Microbiol*. 2018 Feb 20;18(1):13. doi:10.1186/s12866-018-1154-3. PMID: 29458340; PMCID: PMC5819196.
23. S. Di Mario CG MLM, a nome del Gruppo "ProBA" Otitis media acuta in età pediatrica; Aggiornamento Linea Guida della Regione Emilia-Romagna Medico e Bambino 2016;35(1):35-40.
24. Tähtinen PA, Laine MK, Ruuskanen O, Ruohola A. Delayed Versus Immediate Antimicrobial Treatment for Acute Otitis Media. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(12):1227-1232. doi:10.1097/INF.0b013e318266af2c
25. Bezakova N, Damoiseaux RAMJ, Hoes AW, Schilder AGM, 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;338(jun30 1):b2525-b2525. doi:10.1136/bmj.b2525
26. Antimicrobial stewardship: systems and processes for effective antimicrobial medicine use NICE guideline [NG15]. Published: 18 August 2015. National Institute for Health and Care Excellence: Guidelines. London.
27. National Institute for Health and Care Excellence. Antimicrobial prescribing. NICE guideline [NG91] 2018, last updated 2022. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng91>. London: National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).
28. Kara A, Büyükcem A, Sütçü M, et al. The effectiveness of topical 1% lidocaine with systemic oral analgesics for ear pain with acute otitis media. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2022;156:111116. doi:10.1016/j.ijporl.2022.111116
29. Marra LP, Sartori AL, Martinez-Silveira MS, Toscano CM, Andrade AL. Effectiveness of Pneumococcal Vaccines on Otitis Media in Children: A Systematic Review. *Value Health*. 2022;25(6):1042-1056. doi:10.1016/j.jval.2021.12.012
30. Balsamo C, Biagi C, Mancini M, Corsini I, Bergamaschi R, Lanari M. Acute mastoiditis in an Italian pediatric tertiary medical center: a 15 – year retrospective study. *Ital J Pediatr*. 2018;44(1):71. doi:10.1186/s13052-018-0511-z
31. Thompson PL, Gilbert RE, Long PF, Saxena S, Sharland M, Wong ICK. Effect of Antibiotics for Otitis Media on Mastoiditis in Children: A Retrospective Cohort Study Using the United Kingdom General Practice Research Database. *Pediatrics*. 2009;123(2):424-430. doi:10.1542/peds.2007-3349
32. Liese JG, Silfverdal SA, Giaquinto C, et al. Incidence and clinical presentation of acute otitis media in children aged <6 years in European medical practices – ERRATUM. *Epidemiol Infect*. 2015;143(7):1566-1566. doi:10.1017/

- S0950268814002556
33. Rovers MM, Glasziou P, Appelman CL, et al. Antibiotics for acute otitis media: a meta-analysis with individual patient data. *The Lancet*. 2006;368(9545):1429-1435. doi:10.1016/S0140-6736(06)69606-2
  34. Ovnat Tamir S, Shemesh S, Oron Y, Marom T. Acute otitis media guidelines in selected developed and developing countries: uniformity and diversity. *Arch Dis Child*. 2017;102(5):450-457. doi:10.1136/archdischild-2016-310729
  35. Broides A, Bereza O, Lavi-Givon N, Fruchtman Y, Gazala E, Leibovitz E. Parental acceptability of the watchful waiting approach in pediatric acute otitis media. *World J Clin Pediatr*. 2016;5(2):198. doi:10.5409/wjcp.v5.i2.198
  36. Isaacson G. The natural history of a treated episode of acute otitis media. *Pediatrics*. 1996;98(5):968-971.
  37. MacGeorge EL, Smith RA, Caldes EP, Hackman NM. Toward Reduction in Antibiotic Use for Pediatric Otitis Media: Predicting Parental Compliance with "Watchful Waiting" Advice. *J Health Commun*. 2017;22(11):867-875. doi:10.1080/10810730.2017.1367337
  38. Pshetizky Y, Naimer S, Shvartzman P. Acute otitis media—a brief explanation to parents and antibiotic use. *Fam Pract*. 2003;20(4):417-419. doi:10.1093/fampra/cmg414
  39. Finkelstein JA, Stille CJ, Rifas-Shiman SL, Goldmann D. Watchful Waiting for Acute Otitis Media: Are Parents and Physicians Ready? *Pediatrics*. 2005;115(6):1466-1473. doi:10.1542/peds.2004-1473
  40. Tähtinen PA, Laine MK, Huovinen P, Jalava J, Ruuskanen O, Ruohola A. A Placebo-Controlled Trial of Antimicrobial Treatment for Acute Otitis Media. *N Engl J Med*. 2011;364(2):116-126. doi:10.1056/NEJMoA1007174
  41. Tähtinen PA, Laine MK, Ruohola A. Prognostic Factors for Treatment Failure in Acute Otitis Media. *Pediatrics*. 2017;140(3):e20170072. doi:10.1542/peds.2017-0072
  42. Shekelle PG, Takata G, Newberry SJ, et al. Management of Acute Otitis Media: update. *Evid Report-Technology Assess*. 2010;(198):1-426.
  43. Hoberman A, Paradise JL, Rockette HE, et al. Treatment of Acute Otitis Media in Children under 2 Years of Age. *N Engl J Med*. 2011;364(2):105-115. doi:10.1056/NEJMoA0912254
  44. Seikel K, Shelton S, McCracken GH. Middle ear fluid concentrations of amoxicillin after large dosages in children with acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J*. 1997;16(7):710-711. doi:10.1097/00006454-199707000-00014
  45. Weinstein MP, Klugman KP, Jones RN. Rationale for Revised Penicillin Susceptibility Breakpoints versus *Streptococcus pneumoniae*: Coping with Antimicrobial Susceptibility in an Era of Resistance. *Clin Infect Dis*. 2009;48(11):1596-1600. doi:10.1086/598975
  46. Lee GM, Kleinman K, Pelton S, et al. Immunization, Antibiotic Use, and Pneumococcal Colonization Over a 15-Year Period. *Pediatrics*. 2017;140(5):e20170001. doi:10.1542/peds.2017-0001
  47. Thanaviratnanich S, Laopaiboon M, Vatanasapt P. Once or twice daily versus three times daily amoxicillin with or without clavulanate for the treatment of acute otitis media. *Cochrane Acute Respiratory Infections Group*, ed. *Cochrane Database Syst Rev*. Published online December 13, 2013. doi:10.1002/14651858.CD004975.pub3
  48. Kozyrskij AL, Klassen TP, Moffatt M, Harvey K. Short-course antibiotics for acute otitis media. *Cochrane Acute Respiratory Infections Group*, ed. *Cochrane Database Syst Rev*. Published online September 8, 2010. doi:10.1002/14651858.CD001095.pub2
  49. Pichichero ME. Otitis Media. *Pediatr Clin North Am*. 2013;60(2):391-407. doi:10.1016/j.pcl.2012.12.007
  50. Koivunen P, Uhari M, Luotonen J, et al. Adenoidectomy versus chemoprophylaxis and placebo for recurrent acute otitis media in children aged under 2 years: randomised controlled trial. *BMJ*. 2004;328(7438):487. doi:10.1136/bmj.37972.678345.0D
  51. Sih T, Moura R, Caldas S, Schwartz B. Prophylaxis for recurrent acute otitis media: a Brazilian study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1993;25(1-3):19-24. doi:10.1016/0165-5876(93)90006-O
  52. 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 (Stockh)*. 1994;114(2):182-187. doi:10.3109/00016489409126039
  53. Gaskins JD, Holt RJ, Kyong CU, Weart CW, Ward J. Chemoprophylaxis of Recurrent Otitis Media Using Trimethoprim/Sulfamethoxazole. *Drug Intell Clin Pharm*. 1982;16(5):387-390. doi:10.1177/106002808201600505
  54. Gonzalez C, Arnold JE, Woody EA, et al. Prevention of recurrent acute otitis media: chemoprophylaxis versus tympanostomy tubes. *The Laryngoscope*. 1986;96(12):1330-1334.
  55. Liston TE, Harbison R. Sulfisoxazole chemoprophylaxis and recurrent otitis media. *West J Med*. 1984;140(1):47-49.
  56. Persico M, Podoshin L, Fradis M, et al. Recurrent acute otitis media—prophylactic penicillin treatment: a prospective study. Part I. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1985;10(1):37-46. doi:10.1016/S0165-5876(85)80055-0
  57. Schuller DE. Prophylaxis of otitis media in asthmatic children. *Pediatr Infect Dis J*. 1983;2(4):280-283. doi:10.1097/00006454-198307000-00004
  58. Schwartz RH, Puglise J, Rodriguez WJ. Sulphamethoxazole prophylaxis in the otitis-prone child. *Arch Dis Child*. 1982;57(8):590-593. doi:10.1136/adc.57.8.590
  59. Leach AJ, Morris PS. Antibiotics for the prevention of acute and chronic suppurative otitis media in children. *Cochrane Acute Respiratory Infections Group*, ed. *Cochrane Database Syst Rev*. Published online October 18, 2006. doi:10.1002/14651858.CD004401.pub2
  60. Shenoy ES, Macy E, Rowe T, Blumenthal KG. Evaluation and Management of Penicillin Allergy: A Review. *JAMA*. 2019;321(2):188. doi:10.1001/jama.2018.19283
  61. The Incidence of Anaphylaxis Associated with Oral and Parenteral Penicillin-Class Antibiotic Exposures Eric M. Macy, MD, FAAAAI1, and Lie H. Chen, PhD2; *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2017, Vol 139; n. 2: AB33 <https://www.jacionline.org> > article > pdf.
  62. A TAM, Moro-Moro M, Múgica-García MV. Epidemiology of Anaphylaxis: Contributions From the Last 10 Years. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2015;25(3):163-175; quiz follow 174-175.
  63. Gomes ER, Brockow K, Kuyucu S, et al. Drug hypersensitivity in children: report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group. *Allergy*. 2016;71(2):149-161. doi:10.1111/all.12774
  64. Romano A, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, et al. Towards a more precise diagnosis of hypersensitivity to beta-lactams — an EAACI position paper. *Allergy*. 2020;75(6):1300-1315. doi:10.1111/all.14122
  65. Gaddey HL, Wright MT, Nelson TN. Otitis Media: Rapid Evidence Review. *Am Fam Physician*. 2019;100(6):350-356.
  66. Pichichero ME, Casey JR. Safe use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: A meta-analysis. *Otolaryngol Neck Surg*. 2007;136(3):340-347. doi:10.1016/j.otohns.2006.10.007
  67. Frost HM, Bizune D, Gerber JS, Hersh AL, Hicks LA, Tsay SV. Amoxicillin Versus Other Antibiotic Agents for the Treatment of Acute Otitis Media in Children. *J Pediatr*. 2022;251:98-104.e5. doi:10.1016/j.jpeds.2022.07.053
  68. Arrieta A, Arguedas A, Fernandez P, et al. High-Dose Azithromycin versus High-Dose Amoxicillin-Clavulanate for Treatment of Children with Recurrent or Persistent Acute Otitis Media. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47(10):3179-3186. doi:10.1128/AAC.47.10.3179-3186.2003
  69. Marchisio P, Esposito S, Picca M, et al. Serotypes not included in 13-Valent Pneumococcal Vaccine as Causes of Acute Otitis Media with Spontaneous Tympanic Membrane Perforation in a Geographic Area with High Vaccination Coverage. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36(5):521-523. doi:10.1097/INF.0000000000001485
  70. Mittal R, Parrish JM, Soni M, Mittal J, Mathee K. Microbial otitis media: recent advancements in treatment, current challenges and opportunities. *J Med Microbiol*. 2018;67(10):1417-1425. doi:10.1099/jmm.0.000810

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

### INTRODUZIONE

La polmonite è ancora al giorno d'oggi una delle principali cause di morte nei bambini a livello mondiale, rappresentando il 4% dei decessi in età neonatale e il 15% dei decessi in età pediatrica<sup>1</sup>. Si stima che in totale essa sia la causa di 1.3 milioni di decessi nel mondo, di cui oltre il 90% nei paesi in via di sviluppo<sup>2-4</sup>.

Negli ultimi trenta anni, in moltissimi paesi, nei calendari vaccinali pediatrici sono stati introdotti vaccini efficaci contro alcuni dei principali agenti infettivi direttamente o indirettamente responsabili di polmonite acquisita in comunità (CAP) (*Haemophilus influenzae* di tipo B, *Streptococcus pneumoniae* e virus influenzali). Tutto ciò ha avuto immediate ed importanti ripercussioni sull'incidenza di questa malattia tra i bambini<sup>5</sup>.

Inoltre, la disponibilità di un numero sempre maggiore di antibiotici ed antivirali attivi contro i patogeni respiratori ha reso possibili interventi terapeutici precoci ed efficaci che hanno notevolmente migliorato la prognosi immediata e a distanza della CAP pediatrica. Ciò malgrado, questa malattia rimane una delle principali cause di morbilità e di ospedalizzazione del bambino, sia pure con frequenza e prognosi assai differenti tra paesi industrializzati e paesi in via di sviluppo. In questi ultimi viene diagnosticato circa il 97% dei casi di CAP pediatrici con un livello di ospedalizzazione che è circa 10 volte più elevato di quello che si ritrova nel mondo occidentale. È stato calcolato che nei paesi in via di sviluppo la media annuale di ospedalizzazione è di 140 casi per 10.000 bambini, con valori

massimi nell'Asia meridionale (250 casi per 10.000 bambini) e nell'Africa centrale ed occidentale (162 casi per 10.000 bambini), mentre nel mondo industrializzato questi valori scendono a 32.8–33.8 casi per 10.000 bambini < 5 anni e a 14.4–14.7 casi per 10.000 bambini < 16 anni. Diversa è anche la mortalità, bassa e limitata ai soggetti a rischio per la presenza di gravi malattie croniche sottostanti, nei paesi industrializzati, e molto alta nei paesi in via di sviluppo, dove la CAP continua a portare a morte ogni anno più di 800.000 bambini di età < 5 anni, vale a dire circa 2.200 bambini ogni giorno<sup>6</sup>.

Sebbene le CAP si verifichino durante tutto il corso dell'anno, rimangono più frequenti nei mesi più freddi per cause sia ambientali (le temperature più miti hanno un effetto diretto sia sulla trasmissibilità dei patogeni, che sull'ospite, migliorandone l'immunità adattiva e innata) che di tipo comportamentale (affollamento in ambienti chiusi, scarso ricircolo d'aria)<sup>7</sup>.

Tra i fattori di rischio più importanti si annovera il fumo di sigaretta, per i suoi effetti sulla motilità ciliare e sull'attività dei macrofagi, soprattutto nei soggetti di età inferiore ad 1 anno<sup>8</sup>. Una maggiore prevalenza è associata a nuclei familiari più numerosi, oltre che alla frequentazione della comunità infantile; infine, esistono varie condizioni mediche predisponenti le CAP e una loro maggiore severità quali ad esempio le cardiopatie congenite, la fibrosi cistica, l'asma, l'anemia falciforme, la broncodisplasia polmonare, i disordini neuromuscolari, le immunodeficienze congenite e acquisite, ed

altre ancora<sup>9,10</sup>.

Per far fronte a questo enorme numero di CAP e alle problematiche conseguenti, è necessario che venga fatto ogni sforzo possibile affinché ogni caso venga correttamente diagnosticato e riceva il trattamento più opportuno. È chiaro che nei casi ad eziologia batterica il trattamento di base è costituito dalla scelta dell'antibiotico potenzialmente più efficace nei confronti del/dei patogeno/i in causa, somministrato alla posologia e per il tempo ideale.

Tuttavia, prima dell'eventuale prescrizione di uno o più antibiotici, affinché l'approccio ad una supposta CAP del bambino possa essere quanto più possibile corretto, è necessario risolvere tre diversi problemi strettamente connessi tra loro: la certezza della diagnosi, la definizione della gravità della malattia e l'individuazione dell'eziologia.

Risolvere tutti questi problemi è essenziale per avviare al trattamento solo le affezioni respiratorie che sono vere CAP e non malattie delle vie aeree con manifestazioni cliniche simili ma che non essendo CAP richiedono approcci diagnostico terapeutici differenti.

D'altra parte, la definizione di gravità è l'elemento fondamentale per decidere se un paziente debba essere ospedalizzato o possa essere gestito a domicilio, evitando approcci complessi e costosi sotto ogni aspetto.

Infine, la definizione dell'eziologia è essenziale per decidere se una forma è di origine virale, e non merita pertanto alcun trattamento, o è di origine batterica e debba pertanto essere trattata con antibiotici. Tentare di risolvere con esito positivo

il problema della diagnosi e quello dell'eziologia è più semplice in ospedale, dove esiste la possibilità di affiancare alla valutazione delle manifestazioni cliniche anche quanto può essere desunto dall'utilizzo della diagnostica per immagini e delle più moderne tecniche laboratoristiche e microbiologiche. Diviene, invece, assai più complesso sul territorio dove manca un sistematico supporto radiologico e laboratoristico. D'altra parte, spetta al pediatra che per primo vede il bambino decidere la gravità della sospetta CAP e la eventuale necessità di ricovero.

Il pediatra di famiglia ha, quindi, in prima battuta il compito più gravoso, dovendo provare a risolvere questi tre quesiti di diagnosi, eziologia e gravità in modo da poter identificare quei pazienti con CAP che non hanno bisogno di ospedalizzazione ma con una probabile polmonite batterica, per cui necessitano di una terapia antibiotica, la cui prescrizione deve avvenire seguendo delle regole ben precise.

## MATERIALI E METODI

Alla luce di queste problematiche e della necessità di trovare indicazioni più precise rispetto alla terapia antibiotica sono stati formulati da un gruppo di esperti 10 quesiti riguardanti il trattamento della CAP sul territorio.

È stata condotta una revisione sistematica secondo la check list PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses). Embase, Scopus, Pubmed e Cochrane sono stati screenati sistematicamente, combinando i termini "bambini", "polmonite acquisita in comunità", "antibiotici", con restrizione di data dal 2012 al 2022,

ma senza limitazioni di lingua. Nella revisione sono stati inclusi studi riguardanti la terapia antibiotica nei bambini con più di 3 mesi di vita e con diagnosi di polmonite acquisita in comunità, trattati sul territorio. Sono stati inclusi studi randomizzati controllati, studi osservazionali, revisioni sistematiche con o senza metanalisi riguardanti bambini residenti in Paesi ad alto reddito, con polmonite batterica lieve-moderata acquisita in comunità.

Sono stati esclusi gli studi condotti in paesi in via di sviluppo, poiché l'epidemiologia e le risorse economiche sono diverse rispetto al nostro Paese, studi condotti su pazienti con polmonite complicata, sia trattati sul territorio che in regime ospedaliero, studi non pertinenti per popolazione, intervento, confronto o esiti considerati.

Due differenti gruppi hanno eseguito la selezione per titolo ed abstract degli studi da includere, ed infine la lettura del testo completo degli articoli inclusi nella revisione. Eventuali controversie sono state risolte dal confronto con un terzo gruppo. Ciascun articolo è stato infine valutato singolarmente con un apposito tool a seconda del tipo di studio, in particolare utilizzando l'AMSTAR2 per le revisioni sistematiche, il Rob2 per gli RCT e Newcastle Quality Assessment Scale per gli studi di coorte e cross-sectional. Gli studi valutati di qualità metodologica molto bassa sono stati infine esclusi dall'analisi finale.

Per valutare l'affidabilità degli studi disponibili e la forza delle raccomandazioni è stato utilizzato il metodo GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation).

Le risposte ai 10 quesiti che sono

stati posti sono state sottoposte anche ad una consensus di esperti utilizzando il metodo Delphi, sistema che consente di condurre, in modo strutturato ed efficiente, indagini su aspetti clinici per i quali le evidenze scientifiche non siano chiare o univoche. L'obiettivo finale nell'applicazione di tale metodologia è di "interrogare", attraverso specifici quesiti, gli esperti della materia e valutare la concordanza tra le risposte degli esperti identificando una possibile base comune fondata sull'accordo.

Gli esiti considerati sono stati:

- il fallimento terapeutico, inteso come la necessità di cambio di terapia antibiotica entro i primi 14 giorni per persistenza della sintomatologia o di nuova prescrizione di antibiotici entro i 30 giorni per nuovo episodio di polmonite, la necessità di ricovero in ambiente ospedaliero, la progressione verso polmonite severa/complicata o la necessità di ricovero in ambiente intensivo, la persistenza della febbre a 72 ore o la persistenza di tosse a 5 giorni dall'avvio della terapia antibiotica
- le reazioni avverse severe che hanno necessitato di sospensione della terapia antibiotica in atto
- le resistenze batteriche che si sono sviluppate successivamente alla terapia antibiotica eseguita.

È stato scelto di eseguire due analisi per sottogruppi, confrontando la popolazione dei soggetti vaccinati (intesa come doppia dose di vaccino anti-*Haemophilus influenzae* e anti-pneumococco) e non vaccinati, e la popolazione con più o meno di 5 anni, considerata la possibile terapia antibiotica con macrolidi

per i batterici atipici più frequente sopra i 5 anni.

Per quanto riguarda lo stato vaccinale, negli articoli pubblicati dopo il 2000 in cui non era specificato se la popolazione in studio fosse o meno vaccinata, è stato considerato il Paese in cui è stato svolto lo studio, gli anni in cui sono stati arruolati i soggetti, la data di introduzione dei vaccini in quello specifico Paese ed eventualmente la percentuale di soggetti vaccinati secondo i report istituzionali.

In particolare, per quanto riguarda gli studi condotti in Israele, il vaccino contro *Haemophilus influenzae* tipo b è stato introdotto nel 1994, raggiungendo una buona copertura vaccinale negli anni 2000, mentre il vaccino contro lo *Streptococcus pneumoniae* è stato introdotto solo nel 2009<sup>11-13</sup>. Poiché gli studi condotti in Israele consideravano coorti di pazienti precedenti al 2009, tali soggetti sono stati considerati come non vaccinati<sup>14,15</sup>. In Italia il vaccino contro *Haemophilus influenzae* tipo b è stato introdotto nel 1995 mentre quello contro lo *Streptococcus pneumoniae* nel 2000, e dal 2009/2010 è offerto a tutti i nuovi nati in tutte le regioni italiane. In Italia la copertura vaccinale ha superato il 90% nella popolazione pediatrica, con tuttavia valori differenti tra le varie regioni<sup>16</sup>. In particolare in Veneto, regione dove è stato condotto lo studio di Donà et al.<sup>17</sup>, la copertura vaccinale per *Haemophilus* e *Pneumococco* ha superato il 95%. Per tale motivo i bambini arruolati nello studio sono stati considerati vaccinati anche se non specificatamente espresso nell'articolo.

Negli Stati Uniti invece il vaccino contro *Haemophilus influenzae* tipo

b è stato introdotto alla fine degli anni '80, raggiungendo una buona copertura nazionale, > 80% secondo quanto riportato dal CDC. Il vaccino contro lo *Streptococcus pneumoniae* è invece stato introdotto nel 2000 e la copertura vaccinale riportata dal CDC è globalmente elevata. Tuttavia, guardando i tassi di vaccinazione dei singoli stati, si può notare una notevole differenza di copertura vaccinale<sup>18-24</sup>. Per tale motivo, è stato scelto arbitrariamente che, se non riportato specificatamente nell'articolo, la popolazione sarebbe stata considerata vaccinata se la copertura vaccinale in quello specifico periodo di arruolamento dei pazienti era >80% per lo Stato considerato, non vaccinata se inferiore all'80%. I bambini arruolati negli studi di Ambroggio del 2015<sup>25</sup> e del 2016<sup>26</sup>, condotti in Pennsylvania tra il 2008 e il 2010, sono stati considerati vaccinati, poiché in questo Stato la percentuale di soggetti vaccinati è superiore all'80%. Invece quelli arruolati nello studio di Newmann<sup>27</sup>, condotto in Missouri tra il 2007 e il 2009, sono stati considerati non vaccinati perché la copertura vaccinale in questo Stato risultava inferiore al 70%.

Per quanto riguarda invece lo studio di Lipsett<sup>28</sup>, esso coinvolge bambini di 11 Stati differenti degli Stati Uniti, senza tuttavia specificare lo Stato. Considerato che la copertura vaccinale in generale negli Stati Uniti è superiore all'80%, è stato deciso di considerare la popolazione di questo studio come vaccinata.

## RISULTATI

Dalla ricerca sistematica eseguita sono stati identificati 6807 articoli. Dalla selezione per titolo e abstract dei 4459 studi rimasti dopo aver

tolto i duplicati, 48 articoli sono stati ritenuti includibili nella revisione. Dalla lettura completa degli articoli così trovati sono state infine incluse 8 Review Sistematiche, di cui 3 con metanalisi, 4 studi randomizzati controllati, 10 studi osservazionali, di cui 8 studi di coorte e 2 studi Before and After.

Gli studi sono stati complessivamente ritenuti di qualità bassa-moderata. Due review sono state successivamente escluse perché ritenute di bassa qualità.

Per quanto riguarda le revisioni sistematiche, gli articoli contenuti in ciascuna revisione sono stati confrontati per valutare la presenza dello stesso articoli in altre revisioni sistematiche incluse. Nel caso in cui fosse stata eseguita la metanalisi, il risultato della metanalisi stessa veniva considerato solo ed esclusivamente se gli articoli presenti nella revisione con metanalisi non fossero già stati considerati in altre metanalisi inserite nella revisione. Qualora uno o più articoli della metanalisi fosse già stato considerato, sono stati presi in considerazione i singoli studi non considerati da altre revisioni sistematiche con metanalisi. Nel caso delle revisioni sistematiche senza metanalisi, i singoli studi inclusi nella revisione sono stati considerati separatamente, anche se pubblicati prima del 2012, se pertinenti con i quesiti. Per la review di Lodha et al.<sup>29</sup>, che comprendeva 29 articoli, sono stati considerati solo i 7 articoli condotti nei paesi sviluppati, escludendo invece quelli condotti nei paesi in via di sviluppo. Sulla base di quanto sopra riportato, solo 4 revisioni sistematiche sono state incluse completamente nell'analisi finale.

A causa della limitata disponibilità di studi randomizzati controllati nel campo pediatrico, della qualità complessivamente bassa e dell'eterogeneità dei dati raccolti, la qualità delle prove, valutata mediante il metodo GRADE, è risultata spesso essere molto bassa o bassa, con solo alcuni casi in cui è stata valutata come moderata. I motivi alla base della riduzione di un livello della *certainty in evidence* di tutte le evidenze prodotte sono differenti. Innanzitutto, va ricordato che la diagnosi di polmonite è principalmente clinica e non certa, con la possibilità che i vari studi inclusi abbiano arruolato soggetti la cui diagnosi di CAP veniva fatta con modalità diagnostiche differenti, dal paziente con polmonite accertata anche radiologicamente al paziente con polmonite diagnosticata solo attraverso la presentazione clinica (febbre e sintomi respiratori). Inoltre, anche all'interno dello stesso studio potrebbero essere stati arruolati soggetti che effettivamente avevano una CAP batterica come soggetti con CAP vi-

rale, per i quali quindi la terapia antibiotica non sarebbe stata necessaria. Inoltre, gli outcome considerati variavano ampiamente tra i diversi studi in esame. Ad esempio, il fallimento terapeutico poteva essere valutato sia sulla base della necessità di prescrivere un nuovo antibiotico, che sulla necessità di ricovero in ospedale o di accesso in terapia intensiva, sulla durata della febbre o sulla base del raggiungimento della guarigione clinica in un periodo di tempo ben determinato dai diversi studi, ma anche il concetto stesso di guarigione clinica non era sempre sovrapponibile. Ciò ha reso ancora più frammentata la già poca evidenza.

È importante sottolineare che la limitazione temporale impostata, che considera solo gli studi pubblicati dal 2012 in poi, ha enfatizzato principalmente questioni più recentemente studiate e supportate, come la durata della terapia, a scapito inevitabilmente di studi sulla scelta della molecola più appropriata, che sono ormai conso-

lidati da ben oltre dieci anni e già inclusi nelle principali linee guida, come quelle dell'IDSA e della *British Thoracic Society*. Queste ultime, tuttavia, sono state escluse dalla nostra analisi poiché pubblicate prima del 2011.

A fronte delle difficoltà sopra riportate, le decisioni sulle raccomandazioni finali sono pertanto state elaborate in parte sulla base della letteratura identificata e valutata con il metodo GRADE, ma soprattutto sulla base dell'opinione dei componenti del gruppo di esperti. Questo ha permesso pertanto di trarre talvolta raccomandazioni forti anche laddove la qualità dell'evidenza fosse molto bassa o bassa, basandosi sull'esperienza, sulle conoscenze e su eventuali raccomandazioni già formulate in precedenti linee guida. Contestualmente è stato anche possibile trarre raccomandazioni deboli a fronte di evidenze di qualità moderata, dovuti alla presenza di ancora poche evidenze in letteratura rispetto a quello specifico argomento.

## QUESITI E RACCOMANDAZIONI

QUESITO 4.1. A fronte di un bambino con sintomi respiratori lievi o moderati (febbre, tosse, secrezione catarrale, eventuale lieve polipnea e dispnea ma non saturazione in ossigeno < 95%) che non giustificano ricovero ospedaliero, quando il pediatra di territorio deve pensare alla diagnosi di polmonite?

La CAP è un'infezione acuta delle basse vie respiratorie, contratta al di fuori dell'ambiente ospedaliero, in soggetti precedentemente sani. Le CAP sono definite dalla presenza di febbre associata a segni (tachipnea, dispnea, sibili, crepitii) e sintomi (tosse, espettorazione, dolore toracico, inappetenza) di infezione a carico delle basse vie respiratorie insorti acutamente, con riscontro clinico e/o radiologico di un nuovo addensamento polmonare. Talvolta si può anche presentare con manifestazioni extrapolmonari (dolore addominale, vomito) che possono rendere più difficile la diagnosi<sup>30</sup>.

La diagnosi di polmonite è clinica, infatti moltissimi casi di CAP, specie quelli che insorgono nei paesi in via di sviluppo, vengono diagnosticati soltanto sulla base della sintomatologia del paziente e dai reperti dell'esame obiettivo. Anche nei bambini più piccoli, il sospetto diagnostico di CAP è spesso solo clinico.

Il supporto della diagnostica per immagini, specie di quella più sofisticata, è generalmente offerto solo dagli ospedali anche se l'ecografia sta prendendo sempre più piede tra i pediatri di libera scelta e fare eseguire una radiografia del torace in un presidio esterno, specie nelle grandi città, non è impossibile. D'altra parte, va ricordato che l'ese-

cuzione della radiografia del torace viene considerata utile solo nei casi gravi, non per la diagnosi di CAP ma per rilevare eventuali complicanze oltre che per seguirne l'evoluzione. È, invece, controindicata nei casi lievi, per i rischi derivanti all'esposizione alle radiazioni.

Ciò significa che, a fronte di un sospetto di CAP, il pediatra che lavora sul territorio dovrà cercare di confermare il proprio sospetto diagnostico utilizzando solo le manifestazioni cliniche. A questo proposito, da tempo, tutti gli esperti hanno indicato che alcuni elementi sintomatologici erano spesso presenti nei soggetti con infezione delle basse vie aeree e potevano essere utilizzati per la diagnosi di CAP<sup>31</sup>. In realtà, questi indicatori per la diagnosi di CAP non hanno un'elevata accuratezza diagnostica. Studi recenti indicano che il valore della frequenza respiratoria corretto per l'età del paziente ( $\geq 60$ /min nei bambini di età < 2 mesi, 50/min in quelli di età  $\geq 2$ -11 mesi e 40/min in quelli di  $\geq 12$ -59 mesi) ha sensibilità e specificità solo del 54% e del 64%, rispettivamente<sup>31-37</sup>. Molti limiti sembrano avere i riscontri ascoltatori e percussori da un lato e le alterazioni della meccanica respiratoria dall'altro. La presenza di ipofonesi così come la presenza di sibili ha buona specificità (72% e 83%) ma bassa sensibilità (25% e 16%). Allo stesso modo, poco affidabili sembrano essere le alterazioni della meccanica respiratoria. La presenza di retrazioni toraciche ha, infatti, una sensibilità ed una specificità, rispettivamente, del 38% e dell'80%<sup>38-40</sup>. Risultati non ottimali sono stati ottenuti anche quando si è considerata la saturazione in ossigeno. Valori di saturazione

$\leq 90\%$  hanno dimostrato avere una sensibilità di solo il 37%<sup>41</sup>. Tutto ciò perché altre condizioni cliniche che interessano le vie aeree inferiori possono avere le stesse manifestazioni respiratorie. Per esempio, il broncospasmo è spesso associato a tachipnea ma il rischio che un bambino con wheezing in corso di una infezione respiratoria abbia CAP è basso. Da qui, la conclusione che, se per sospettare una CAP bisogna far leva su una attenta applicazione dei segni e sintomi clinici sopra ricordati, è possibile che una parte di soggetti etichettati come affetti da CAP in realtà non abbia questa malattia. All'opposto può accadere che, sia pure raramente, venga persa una parte dei casi con vera CAP.

A fronte della diagnosi di CAP in un bambino, la decisione di ricoverare o meno in ospedale il singolo caso è essenzialmente affidata al livello di gravità della malattia in esame e, quindi, alla necessità di effettuare approfondimenti diagnostici ed interventi terapeutici in parte o del tutto non eseguibili sul territorio. Tutte le principali linee guida indicano che debbano essere ricoverati i soggetti che presentano segni di insufficienza respiratoria con ipossiemia. Tuttavia, esistono lievi differenze che possono allargare la base dei candidati al ricovero. Un esempio in questo senso è dato dal confronto dei criteri di gravità utilizzati da un lato dalla *Pediatric Infectious Diseases Society* e dalla *Infectious Diseases Society* degli USA<sup>42</sup> e dall'altro dalla *British Thoracic Society*<sup>43</sup> che considerano come indice di gravità una saturazione in O<sub>2</sub> del sangue < 90% e < 92%, rispettivamente. Inoltre, altri fattori, non sempre presenti in tutte le linee guida, possono ulteriormente selezionare

i casi da assistere in ospedale. Tra questi, l'età < 3-6 mesi, la documentata o presunta presenza di una eziologia da germi particolarmente pericolosi, quali CA-MRSA o l'appartenenza del paziente a famiglie che non assicurino un controllo domiciliare adeguato del decorso della malattia o dell'esecuzione del trattamento. Va sottolineato che le CAP che vengono gestite sul territorio sono di severità lieve e nella maggior parte dei casi si tratta di CAP ad eziologia virale.

### Raccomandazioni

**54. La presenza di febbre associata ad almeno un sintomo (tosse, espettorazione, dolore toracico, inappetenza) ed almeno un segno compatibile con infezione delle basse vie respiratorie (tachipnea, dispnea, sibili, crepitii), in assenza di altre diagnosi compatibili, dovrebbe suggerire la diagnosi di polmonite che, se lieve-moderata, non necessita di conferma radiologica e può essere gestita sul territorio senza necessità di ricovero ospedaliero. (Opinione di esperti).**

QUESITO 4.2. In un bambino con polmonite di lieve o moderata gravità seguito a domicilio quando si deve pensare alla presenza di una eziologia batterica e prescrivere un antibiotico?

Da molti anni è noto che virus, batteri o coinfezioni di questi agenti infettivi possono causare CAP.

Gli organismi responsabili preponderanti variano con il variare dell'età dato il differente sviluppo del sistema immunitario e la diversa esposizione ai patogeni<sup>43,44</sup>.

Solo recentemente, è stato chiaramente quantificato che almeno il 70% delle CAP del bambino sono dovute a virus, da soli o in associazione tra loro o con batteri<sup>45</sup>. Per quanto riguarda le polmoniti batteriche, *S. pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* sono i batteri più comunemente isolati nei bambini di età inferiore a cinque anni con CAP rappresentando rispettivamente il 30%-50% e il 10%-30%<sup>46</sup>. Nei bambini più grandi, invece, oltre ai due batteri pocanzi menzionati, un ulteriore agente causale di CAP atipiche è rappresentato dal *Mycoplasma pneumoniae*<sup>42</sup>.

L'identificazione dell'eziologia di una CAP o, almeno, la differenziazione delle forme virali da quelle batteriche e da quelle miste, elemento indispensabile per una razionale decisione sulla necessità o meno della terapia antibiotica, resta estremamente difficile, se non impossibile<sup>47</sup>.

Limitando soltanto alle condizioni generali del bambino e alla valutazione clinica, è possibile supporre un'eziologia virale nel bambino in buone condizioni generali, con esordio ed andamento lento dei sintomi e con riscontro auscultatorio di crepitii diffusi ad entrambi i campi polmonari, in particolare al di sotto dei 5 anni di età. Al contrario, nel paziente in discrete condizioni, con esordio acuto della sintomatologia e con riscontro alla valutazione auscultatoria di ipofonesi e crepitii limitati ad un determinato lobo polmonare, è possibile supporre l'eziologia batterica.

Anche in ospedale, l'identificazione dell'eziologia è resa assai difficile dal concorrere di vari fattori quali la difficoltà di raccolta delle secrezioni respiratorie provenienti dalle basse

vie aeree per la scarsa collaborazione dei bambini, la complessità e gli alti costi delle metodiche di laboratorio utili alla identificazione dei microrganismi e lo scarso significato eziologico della presenza di questo o quell'agente infettivo nelle alte vie aeree. Anche la semplice differenziazione delle forme batteriche dalle virali è ostacolata da un lato dal fatto che i mezzi utilizzati per la diagnostica per immagini non assicurano alcuna definitiva informazione al riguardo e dall'altro dall'evidenza che nessuno degli indici di laboratorio spesso indicati come elementi utili a questo scopo può distinguere in modo preciso CAP virali da CAP batteriche o miste. Queste difficoltà sono, ovviamente, anche maggiori per il pediatra di famiglia al quale manca qualsiasi possibilità di una precisa definizione dell'eziologia e può solo tentare la differenziazione delle forme batteriche da quelle virali attraverso esami semplici come la determinazione del numero di globuli bianchi (DGB) o delle concentrazioni sieriche di Proteina C reattiva (PCR) e della procalcitonina (PCT). Sfortunatamente, tutti gli studi che hanno tentato di stabilire un livello soglia di DGB o PCR oltre il quale una CAP poteva considerarsi sicuramente batterica hanno dimostrato che questo era estremamente elevato, consentendo quindi, di discriminare solo un piccolo numero di casi. Inoltre, casi sicuramente batterici sono stati identificati anche in pazienti con valori di CGB e PCR nel range di normalità, così da rendere assai basso il valore predittivo positivo e negativo dei due test. Risultati migliori sono stati ottenuti con la PCT, anche se negli studi più rappresentativi questa variabile non è stata determinata con

il test rapido oggi disponibile ma con un test da eseguirsi in laboratorio e non è ancora chiarito quale sia il cut-off che differenzia al 100% le forme batteriche dalle virali<sup>48</sup>.

### **Raccomandazioni**

**55. Nel sospetto clinico di polmonite acquisita in comunità, la presenza di crepitii diffusi ad entrambi i lobi polmonari in un bambino in buone condizioni generali, in particolare di età inferiore ai 5 anni, dovrebbe far sospettare una probabile origine virale. La presenza di crepitii e ipofonesi localizzata ad uno specifico lobo polmonare, in un bambino in condizioni generali discrete, dovrebbe indicare un'origine batterica. (Opinione di esperti).**

QUESITO 4.3. In caso non sia possibile stabilire con sufficiente certezza l'etiologia di una polmonite di lieve e media gravità, quale può essere il comportamento più appropriato?

Affrontare un bambino con una sospetta CAP presenta pertanto ancor oggi tutta una serie di problemi poco o per nulla risolti, specie per il pediatra di famiglia che non ha a disposizione né mezzi per una sicura diagnostica, né criteri certi per definire la gravità e, quindi, la necessità di ospedalizzazione, né, infine metodiche di laboratorio sicure per decidere se prescrivere o meno un antibiotico. Tutte queste limitazioni spiegano perché, a fronte di un bambino con una sospetta CAP ma con modesta compromissione della funzione respiratoria, le raccomandazioni delle autorità sanitarie, specie per quello che riguarda l'u-

so degli antibiotici, possono essere sostanzialmente diverse, andando dalla raccomandazione di un trattamento antibiotico sistematico fino ad una attesa vigile con attenta osservazione dell'evoluzione. Ciò che è certo è che se si decide di usare gli antibiotici, ciò deve avvenire seguendo regole ben precise, quali quelle suggerite da linee guida correttamente formulate.

Nel caso in cui si sospetti una polmonite lieve o moderata, nel caso di dubbia etiologia batterica, anche se non certa, è pertanto indicato l'avvio della terapia antibiotica rispettando le indicazioni per il trattamento della polmonite acquisita in comunità in termini di scelta della molecola, dosaggio, durata della terapia.

### **Raccomandazioni**

**56. In un bambino con una clinica compatibile con una polmonite acquisita in comunità di probabile origine batterica, si raccomanda di avviare la terapia antibiotica rispettando le indicazioni per il trattamento della CAP. (Opinione di esperti)**

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?

Sono stati trovati 6 studi di qualità metodologica bassa-moderata e 2 revisioni sistematiche (entrambe di qualità metodologica moderata) che hanno riportato il confronto fra diversi tipi di antibiotico per il trattamento della polmonite comunitaria lieve tra i bambini vaccinati

valutando i differenti outcome: fallimento terapeutico, reazioni avverse e comparsa di resistenze.

Di questi, 5 studi sono stati condotti negli Stati Uniti, 1 in Italia.

Lo studio di coorte di Ambroggio et al., pubblicato nel 2015, pone a confronto il trattamento con  $\beta$ -lattamici, intesi come penicilline ed aminopenicilline o cefalosporine di 2° e 3° generazione con la monoterapia con macrolide. Nei soggetti al di sotto dei 5 anni di età con ciclo vaccinale completo, non viene riscontrata alcuna differenza statisticamente significativa nel fallimento terapeutico a 7 e 14 giorni fra i due gruppi a confronto [Adjusted Odds Ratio (AOR): 0.90; 95% Confidence Interval (CI): 0.37 - 2.22]<sup>25</sup>.

Anche andando a confrontare la monoterapia con  $\beta$ -lattamici, intesa come penicilline ed aminopenicilline o cefalosporine di 2° o 3° generazione, con la terapia combinata con  $\beta$ -lattamici più macrolidi (Ambroggio et al., 2016), non viene riportata alcuna differenza statisticamente significativa tra i due gruppi nel tasso di fallimento terapeutico a 7 giorni [OR 1.33, 95% CI: 0.74 - 2.39] e 14 giorni [OR 1.34, 95% CI: 0.83 - 2.18] nei soggetti al di sotto dei 5 anni di età con ciclo vaccinale completo. Per quanto riguarda il rischio di effetti avversi legati all'assunzione della terapia antibiotica, non è stata riscontrata alcuna differenza statisticamente significativa tra i due gruppi a confronto<sup>26</sup>.

Analoghi risultati sono stati ottenuti dallo studio before and after di Donà et al. del 2018, che prevedeva l'implementazione di *Clinical Pathways* per

la gestione della terapia antibiotica di pazienti sia trattati a domicilio che ricoverati con polmonite. Confrontando il periodo *pre* con il periodo *post* viene osservato un cambiamento nella prescrizione di antibiotici non statisticamente significativo, con un lieve aumento nella prescrizione di molecole a spettro ristretto (amoxicillina) ed una riduzione di quelle ad ampio spettro (amoxicillina-acido clavulanico e cefalosporine di II e III generazione). Veniva invece osservata una riduzione statisticamente significativa nella prescrizione di macrolidi (21.3% pre-CP vs. 6.4% post-CP,  $p < 0.0001$ ) e di conseguenza della terapia combinata. Nonostante tali cambiamenti nella prescrizione, non è stata osservata alcuna differenza statisticamente significativa nel numero di fallimenti terapeutici tra i due gruppi<sup>17</sup>.

Diversi sono invece i risultati ottenuti dallo studio retrospettivo di Lipsett et al. pubblicato nel 2021 28 che coinvolge una popolazione molto grande (252.177 bambini con polmonite non severa) e pone a confronto 5 differenti gruppi di soggetti: il gruppo dei soggetti trattato con la sola terapia a spettro ristretto (aminopenicilline), quello dei soggetti trattati con la terapia ad ampio spettro (amoxicillina-acido clavulanico e cefalosporine), quello dei soggetti trattati con la sola terapia con macrolide, e quelli dei soggetti trattati con la terapia combinata spettro ristretto o ampio spettro associata al macrolide. I bambini sotto i 5 anni rappresentano circa il 50% della popolazione totale, ed i macrolidi rappresentano la classe di antibiotici più prescritta in monoterapia (43,2%). Tuttavia,

meno del 40% delle prescrizioni di macrolidi è per bambini di età inferiore ai 5 anni, a cui invece vengono preferenzialmente prescritti  $\beta$ -lattamici in monoterapia, sia a spettro ristretto che ad ampio spettro. La terapia di combinazione tra  $\beta$ -lattamici e macrolidi è prescritta invece frequentemente a soggetti con più di 5 anni di età.

Il tasso di fallimento terapeutico non è stato tuttavia analizzato separatamente sopra e sotto i 5 anni. In generale sono state osservate delle differenze nel rischio di fallimento terapeutico tra i vari gruppi. In particolare è stata osservata una riduzione statisticamente significativa nel numero di nuovi antibiotici prescritti nei 7 giorni successivi nei gruppi della terapia combinata rispetto alla singola terapia con antibiotici a spettro ristretto [spettro ristretto vs spettro ristretto più macrolide (OR=0.47, 95% CI: 0.39 - 0.57); ampio spettro vs ampio spettro più macrolide (OR=0.48, 95% CI: 0.41-0.56), mentre è stato notato un aumento statisticamente significativo nel numero di nuove prescrizioni di antibiotici nel gruppo di soggetti trattati con la sola terapia ad ampio spettro rispetto alla sola terapia a spettro ristretto [OR=1.15; 95% CI: 1.09-1.21]. Non è stata osservata alcuna differenza statisticamente significativa nel rischio di nuova prescrizione di antibiotici confrontando i soggetti trattati con spettro ristretto con quelli trattati con macrolidi (OR=0.97; 95% CI: 0.92-1.02).

Per quanto riguarda invece il fallimento terapeutico inteso come rischio di ospedalizzazione, la monoterapia con macrolide e la terapia combinata con macrolide e antibiotico a spettro ristretto si è

dimostrata migliore rispetto alla sola terapia con antibiotico a spettro ristretto, riducendo il rischio di ospedalizzazione [spettro ristretto vs macrolide (OR=0.64; 95% CI: 0.55 - 0.73); spettro ristretto vs spettro ristretto più macrolide (OR=0.62; 95% CI: 0.39 - 0.97). Al contrario la terapia ad ampio spettro da sola ed in combinazione con i macrolidi ha mostrato un aumentato rischio di ospedalizzazione rispetto alla terapia a spettro ristretto [spettro ristretto vs ampio spettro (OR=1.34, 95% CI: 1.17-1.52); spettro ristretto vs ampio spettro più macrolide (OR=1.43, 95% CI: 1.1 - 1.86).

Nel considerare invece il fallimento terapeutico inteso come evoluzione verso polmonite severa, solo la monoterapia con macrolide ha mostrato una riduzione di tale rischio rispetto alla sola terapia antibiotica a spettro ristretto [OR=0.56, 95% CI: 0.33-0.93], mentre in tutti gli altri casi non è stata riscontrata alcuna differenza statisticamente significativa.

Nello studio retrospettivo di Queen et al. del 2014, vengono invece confrontati i pazienti ospedalizzati per polmonite lieve in terapia antibiotica a spettro ristretto intesa come penicillina, ampicillina o amoxicillina-acido clavulanico associata o meno alla terapia con macrolide, ai pazienti in terapia antibiotica ad ampio spettro, intesa come prescrizione di cefalosporine di 2° o 3° generazione o fluorochinoloni associati o meno alla terapia macrolide. Dallo studio non emerge alcuna differenza statisticamente significativa nella durata della febbre, intesa come tempo in ore intercorso dall'accesso in PS all'ultima puntata febbrile, tra i due gruppi a confronto (6.5 ore versus 9.1 ore), né alcuna

differenza statisticamente significativa nel rischio di riammissione in ospedale entro i 7 giorni dall'avvio della terapia antibiotica<sup>49</sup>.

Analoghi risultati sono riportati nello studio di Williams et al. del 2013, che coinvolge 15564 bambini ricoverati in ospedale e trattati o con terapia a spettro ristretto (penicillina o ampicillina) o con terapia ad ampio spettro (ceftriaxone o cafotaxime). Non è stata rilevata alcuna differenza statisticamente significativa nel rischio di fallimento terapeutico inteso come necessità di trasferimento in terapia intensiva [OR=0.85, 95% CI: 0.27-2.73] né come necessità di nuovo ricovero entro i 14 giorni successivi [OR=0.85, 95 CI: 0.45-1.63]<sup>50</sup>.

La review sistematica con metanalisi di Biondi et., pubblicata nel 2015, comprende 16 articoli, pubblicati tra il 1967 e il 2012, relativi a 17 studi riguardo il trattamento delle polmoniti microbiologicamente confermate da *Mycoplasma pneumoniae*, senza distinzione per età<sup>51</sup>. Tra tutti questi studi inclusi, solo 9 riportavano dati sufficienti per consentire il confronto tra soggetti trattati con antibiotici attivi contro il *Mycoplasma* (azitromicina, eritromicina, claritromicina) e antibiotici non attivi contro il *Mycoplasma* ( $\beta$ -lattamici) ma, a causa dell'importante differenza negli outcome tra gli studi, la metanalisi è stata condotta solo per i 5 studi randomizzati controllati, pur con permanenza di una significativa eterogeneità tra gli studi ( $p = 0.02$ ). Quattro su cinque di questi RCT non riportano alcun beneficio in termini di miglioramento clinico tra i soggetti trattati con macrolide rispetto ai soggetti trat-

tati con  $\beta$ -lattamici, mentre un solo RCT (Esposito et al., 2005) trova un beneficio, ma la popolazione dello studio includeva anche bambini con infezione delle alte vie respiratorie. La metanalisi di questi studi riporta una differenza di rischio pari a 0.12 (95% CI -0.04 - 0.20), suggerendo quindi che il 12% dei bambini trattati con macrolide avrebbe un più rapido miglioramento clinico, con un number needed to treat pari a 8.33, ma con un intervallo di confidenza che comprende lo 0%, rendendo pertanto tale risultato non statisticamente significativo. Il funnel plot evidenzia inoltre un potenziale rischio di bias di pubblicazione nei confronti di studi di piccole dimensioni.

La review sistematica di Gardiner et al.<sup>52</sup>, pubblicata anch'essa nel 2015, include invece solo studi randomizzati controllati che pongono a confronto due differenti terapie antibiotiche oppure una terapia antibiotica versus il placebo. Gli autori hanno incluso 8 articoli, di cui 7 presenti anche nella review di Biondi, tuttavia a causa dell'importante eterogeneità degli studi, della popolazione di pazienti inclusa che comprendeva sia bambini con infezioni delle basse vie respiratorie che delle alte vie respiratorie, dell'impossibilità di ottenere i dati specifici dei soggetti con accertata infezione da *Mycoplasma pneumoniae*, gli autori non hanno condotto una metanalisi. Inoltre, data la qualità molto bassa degli studi inclusi, non vi sono dati sufficienti per gli autori per trarre conclusioni rispetto all'efficacia della terapia antibiotica nei pazienti con polmonite da atipici.

Per quanto riguarda il rischio di sviluppo di resistenze batteriche dopo la terapia antibiotica non sono sta-

ti trovati studi che valutassero tale outcome, mentre per quanto riguarda gli effetti avversi legati alla terapia antibiotica solo uno studio ha riportato tale dato.

#### Sintesi della letteratura e considerazioni del panel di esperti

Dalle analisi delle evidenze scientifiche raccolte è stato dimostrato che la terapia con antibiotici a spettro ristretto quali amoxicillina e aminopenicilline endovenosa non è, nella maggior parte dei casi, inferiore in termini di rischio di fallimento terapeutico rispetto alla terapia con antibiotici ad ampio spettro o della duplice terapia antibiotica con macrolide. La stessa revisione con metanalisi riguardo alla terapia antibiotica per polmoniti confermate da batteri atipici non riporta un miglioramento statisticamente significativo nell'outcome nei pazienti trattati con terapia specifica con macrolide rispetto ai pazienti trattati con i  $\beta$ -lattamici, considerando comunque le limitazioni dello studio sopra riportate.

Uno degli studi considerati riportava invece una riduzione del rischio di fallimento terapeutico utilizzando i macrolidi, tuttavia tali dati erano generali per la popolazione pediatrica fino ai 18 anni, senza poter valutare separatamente le due fasce di età considerate. Tale aspetto è di fondamentale importanza, poiché è noto che la terapia con macrolidi può essere utile nei soggetti più grandi che epidemiologicamente sono più a rischio di avere una polmonite da atipici, che potrebbe andare incontro a risoluzione spontanea ma anche beneficiare della terapia con macrolide per accelerare il processo di guarigione.

gione. Inoltre, nonostante il tentativo da parte degli autori di bilanciare i gruppi di confronto secondo la gravità della polmonite, potrebbe essere che i soggetti trattati con macrolide avessero una polmonite meno severa all'esordio.

Va inoltre considerato che una buona percentuale di polmoniti nei bambini è virale ed è spesso difficile distinguere tra polmonite batterica e polmonite virale dalla sola clinica, per cui può essere che la maggior efficacia riscontrata in alcuni gruppi di bambini trattati con i macrolidi sia da attribuirsi più alla diversa eziologia che all'effetto antibatterico. L'indicazione all'uso dell'amoxicillina, seppur derivante da studi di qualità bassa, conferma quanto riportato dalle principali linee guida pubblicate prima del 2012 da IDSA e *British Thoracic Society*. Queste linee guida si basano su studi pubblicati prima del 2012 che non è stato possibile includere in questa revisione per la limitazione temporale concordata per la selezione degli articoli. Infatti, è ampiamente noto e scientificamente dimostrato da molti anni l'efficacia del trattamento con l'amoxicillina per le infezioni causate da *Streptococcus pneumoniae*. Questo antibiotico è comunemente raccomandato come prima scelta per il trattamento di tali infezioni, grazie alla sua comprovata efficacia, alla ridotta incidenza di effetti collaterali e ai costi accessibili<sup>53-56</sup>. Inoltre, l'amoxicillina è considerata uno degli agenti terapeutici di elezione nel trattamento delle infezioni batteriche causate da questo patogeno, sia per le infezioni polmonari che per altre condizioni come otiti e sinusiti. Tali evidenze precedenti, unite all'opinione di esperti, hanno permesso pertanto

di formulare raccomandazioni forti anche in presenza di una qualità delle evidenze bassa o molto bassa.

### **Raccomandazioni**

**57. Nei bambini al di sotto dei cinque anni di età con ciclo vaccinale completo con polmonite batterica acquisita in comunità lieve-moderata si raccomanda di prescrivere l'amoxicillina. (Qualità dell'evidenza bassa/molto bassa. Raccomandazione forte a favore dell'intervento)**

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?

Sono stati trovati 6 studi di qualità metodologica bassa-moderata e 2 revisioni sistematiche (entrambe di qualità metodologica moderata) che hanno riportato il confronto fra diversi tipi di antibiotico per il trattamento della polmonite comunitaria lieve-moderata tra i bambini vaccinati con più di 5 anni.

Di questi 5 sono stati condotti negli Stati Uniti, 1 in Italia.

Per quanto riguarda i soggetti con ciclo vaccinale completo ma al di sopra dei 5 anni, i risultati ottenuti sono leggermente differenti diversi rispetto a quanto valutato nel precedente quesito.

Nello studio di coorte di Ambroggio et al. del 2015 (confronto  $\beta$ -lattamici con macrolidi), i soggetti con più di 5 anni con ciclo vaccinale completo trattati con macrolide hanno mostrato una lieve riduzione, pur non statisticamente significativa, del rischio di fallimento terapeutico a

14 giorni rispetto ai soggetti trattati con soli  $\beta$ -lattamici [AOR: 0.48; 95% CI: 0.22 - 1.01]. Tale lieve differenza non si osserva invece valutando il fallimento terapeutico a 7 giorni<sup>25</sup>.

Confrontando invece la terapia con  $\beta$ -lattamici con la terapia di combinazione  $\beta$ -lattamici più macrolidi (Ambroggio et., 2016), è riportata una riduzione statisticamente significativa sia a 7 giorni [OR 0.51, 95% CI: 0.28 - 0.95] che a 14 giorni [OR 0.33, 95% CI: 0.12 - 0.91] del rischio di fallimento terapeutico nei soggetti con più di 5 anni trattati con la terapia di combinazione rispetto ai soggetti trattati con i soli  $\beta$ -lattamici. Per quanto riguarda il rischio di effetti avversi legati alla terapia antibiotica non è riportata nessuna differenza statisticamente significativa tra i due gruppi di trattamento<sup>26</sup>.

Per quanto riguarda i restanti studi (Donà et al., 2018, Lipsett et al., 2021, Queen et al., 2014, Williams et al., 2013) e le review sistematiche con e senza metanalisi (Biondi et al., 2015, Gaardiner et al., 2015) non riportando la distinzione per età, vale quanto riportato nel quesito 1<sup>17,28,49-52</sup>.

Per quanto riguarda la review di Biondi et al., pur con tutti i limiti sopra riportati, il beneficio del trattamento con macrolidi rispetto al trattamento con  $\beta$ -lattamici nel velocizzare la guarigione non risulta statisticamente significativo. Per lo studio di Lipsett invece, come già precedentemente riportato, oltre a non esservi la distinzione per età, potrebbe esserci, come riportato dagli stessi autori, uno sbilanciamento fra i gruppi confrontati in termini di gravità del quadro polmonare all'esordio, con una prescrizione preferenziale di macrolidi a soggetti con polmonite meno

severa o probabilmente virale che sarebbe andata incontro a risoluzione spontanea anche in assenza di terapia antibiotica.

Ciò è anche in parte confermato da due studi condotti su bambini ospedalizzati per polmonite acquisita in comunità moderata-severa. Lo studio di Ambroggio et al. pubblicato nel 2012 confronta l'efficacia della sola terapia con ceftriaxone alla terapia combinata  $\beta$ -lattamici più macrolidi e riporta una riduzione statisticamente significativa nella durata dell'ospedalizzazione tra i pazienti in duplice trattamento, in particolare al di sopra dei 6 anni. Non viene invece riportata alcuna differenza nel rischio di riospedalizzazione tra i due gruppi trattati di trattamento<sup>57</sup>.

Lo studio di Williams et al., pubblicato nel 2017, coinvolge 1418 bambini trattati o con  $\beta$ -lattamici in monoterapia o con l'associazione tra  $\beta$ -lattamici e macrolidi e non riporta alcuna differenza statisticamente significativa nel miglioramento clinico tra i bambini che hanno fatto la terapia di combinazione rispetto a quelli che hanno fatto la monoterapia con  $\beta$ -lattamici, sollevando pertanto domande sull'effettiva utilità della terapia antibiotica con macrolide in particolare nei pazienti ospedalizzati. La polmonite da batteri atipici ha infatti un quadro normalmente più lieve con andamento più lento rispetto alla polmonite da *Haemophilus* o *Pneumococco*, più raramente richiede l'ospedalizzazione e può andare incontro a risoluzione spontanea, con una possibile più rapida guarigione se viene avviata la terapia antibiotica specifica<sup>58</sup>.

Per quanto riguarda il rischio di sviluppo di resistenze batteriche dopo la terapia antibiotica non sono stati trovati studi che valutassero tale

outcome, mentre per quanto riguarda gli effetti avversi legati alla terapia antibiotica solo uno studio ha riportato tale dato.

#### Sintesi della letteratura e considerazioni del panel di esperti

Dall'analisi delle evidenze scientifiche raccolte sembrerebbe che nei bambini con più di 5 anni la terapia combinata  $\beta$ -lattamico più macrolide possa avere un beneficio in termini di riduzione del rischio di fallimento terapeutico rispetto alla terapia con soli  $\beta$ -lattamici. La qualità dell'evidenza è tuttavia bassa poiché i risultati degli studi sono fra loro molto eterogenei. In particolare, i due studi di Ambroggio et al. riportano, nel caso del confronto fra betalattamico e terapia combinata, una differenza statisticamente significativa nell'outcome, mentre nel confronto fra betalattamico e macrolide la differenza riscontrata non è statisticamente significativa.

Alla luce di tali risultati è quindi pensabile consigliare l'avvio di terapia con macrolide a bambini con più di 5 anni e polmonite acquisita in comunità che non abbiano mostrato un miglioramento clinico dopo 48 ore di terapia antibiotica con amoxicillina ma che persistano in buone condizioni generali e non necessitino di ospedalizzazione.

L'indicazione all'uso dell'amoxicillina, seppur derivante da studi di qualità bassa, conferma quanto riportato dalle principali linee guida pubblicate prima del 2012 da IDSA e *British Thoracic Society*. Queste linee guida si basano su studi pubblicati prima del 2012 che non è stato possibile includere in questa revisione per la limitazione temporale concordata per la selezione degli articoli.

Pertanto, anche per questo quesito valgono le stesse considerazioni fatte per il precedente.

Per quanto riguarda l'aggiunta della terapia con macrolidi in caso di persistenza di sintomi, anche in questo caso si è concordi con quanto riportato dalle linee guida IDSA che consigliano di tenere in considerazione tale eziologia nei bambini sopra i 5 anni di vita. Considerato il progressivo aumento di ceppi di *S. pneumoniae* resistenti ai macrolidi e l'elevato tasso di eradicazione spontanea di *Mycoplasma pneumoniae* riportato da alcuni studi prima del 2012<sup>59-61</sup>, l'uso di macrolidi come prima linea terapeutica non risulta appropriato. Tali evidenze precedenti, unite all'opinione di esperti, hanno permesso anche in questo caso di formulare raccomandazioni forti anche in presenza di una qualità delle evidenze bassa o molto bassa.

#### **Raccomandazioni**

**58. Nei bambini al di sopra dei cinque anni di età con ciclo vaccinale completo con polmonite batterica acquisita in comunità lieve-moderata si raccomanda la terapia con amoxicillina. (Qualità dell'evidenza bassa o molto bassa. Raccomandazione forte a favore dell'intervento).**

**Nei bambini che non abbiano mostrato un miglioramento clinico dopo 48 ore di terapia antibiotica con amoxicillina, ma che persistano in buone condizioni generali e non necessitino di ospedalizzazione, si raccomanda di associare la terapia con macrolide. (Qualità dell'evidenza bassa o molto bassa. Raccomandazione forte a favore dell'intervento).**

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?

Sono stati trovati cinque studi di qualità metodologica bassa-moderata che hanno riportato il confronto fra diversi tipi di antibiotico per il trattamento della polmonite comunitaria lieve tra i bambini non vaccinati valutando i differenti outcome: fallimento terapeutico, reazioni avverse e comparsa di resistenze.

Di questi 2 studi sono stati condotti negli Stati Uniti, 1 in Israele, 1 in Olanda e 1 in Inghilterra.

Gli studi trovati su bambini non vaccinati coinvolgevano solo bambini ricoverati per polmonite non severa, vaccinati per *H. influenzae* ma non vaccinati per *S. pneumoniae*.

In particolare, lo studio di Dinur-Schejter et al. pubblicato nel 2012 e condotto in Israele, che confrontava bambini non vaccinati tra i 3 mesi e i 2 anni trattati con penicillina o ampicillina e bambini trattati con cefuroxime, non ha mostrato alcuna differenza nel fallimento terapeutico inteso come necessità di nuova prescrizione di antibiotici fra i due gruppi a confronto. Inoltre, gli autori non riportano nessuna differenza fra i due gruppi nella percentuale di soggetti con persistenza della febbre a 72 ore dall'avvio della terapia antibiotica<sup>15</sup>.

Analoghi risultati sono stati ottenuti dallo studio di Newman et al., pubblicato anch'esso nel 2012 ma condotto negli USA nello stato del Missouri. In tale studio, gli autori valutano la modifica nella terapia antibiotica per i bambini ricoverati con polmonite non severa dopo l'intro-

duzione delle linee guida, riportando un aumento nella prescrizione di antibiotici a spettro ristretto (ampicillina) e una riduzione nella prescrizione di antibiotici ad ampio spettro, in particolare ceftriaxone, senza documentare alcun aumento nel tasso di fallimenti terapeutici<sup>27</sup>. Lo stato vaccinale dei bambini non veniva riportato dagli autori a causa dell'impossibilità a verificare l'effettiva copertura vaccinale di ciascun bambino. Tuttavia, dai report annuali del CDC, la copertura vaccinale per *S. pneumoniae* in Missouri tra il 2007 e il 2009, anni in cui sono stati raccolti i dati per lo studio, risulterebbe inferiore al 70%<sup>23,24</sup>.

Lo studio randomizzato controllato multicentrico di Atkinson et al., pubblicato nel 2006 e condotto in Inghilterra, pone a confronto la terapia orale con amoxicillina con la terapia endovenosa con penicillina nei pazienti ricoverati in ospedale per polmonite. Lo studio non ha mostrato differenze nel fallimento terapeutico tra i due gruppi a confronto<sup>62</sup>.

Lo studio randomizzato controllato di Roord et al., pubblicato nel 1996, dimostra che la terapia antibiotica con azitromicina somministrata per 3 giorni è equivalente in termini di efficacia alla terapia con eritromicina per 10 giorni in bambini con polmonite batterica acquisita in comunità<sup>63</sup>. Lo studio di Block et al., pubblicato nel 1995, riporta invece l'equivalenza in termini di efficacia terapeutica tra la claritromicina e l'eritromicina nei bambini sopra i 2 anni di età con polmonite acquisita in comunità, senza riportare differenze in termini di effetti avversi<sup>64</sup>. Gli autori riportano inoltre che in circa il 50% dei bambini coinvolti nello studio il tampone nasofarin-

geo è risultato positivo per batteri atipici, concludendo pertanto che la terapia con macrolide può essere considerata la prima linea terapeutica nei bambini in buone condizioni generali con polmonite batterica acquisita in comunità.

Per quanto riguarda il rischio di sviluppo di resistenze batteriche dopo la terapia antibiotica non sono stati trovati studi che valutassero tale outcome, mentre per quanto riguarda gli effetti avversi legati alla terapia antibiotica è stato trovato un unico studio.

Sintesi della letteratura e considerazioni del panel di esperti

Rispetto alla terapia di prima linea nei soggetti non vaccinati, le evidenze in letteratura sono molto poche, in particolare non sono stati trovati studi su soggetti trattati sul territorio. Dagli studi sopra riportati sembrerebbe che la terapia antibiotica a spettro ristretto per via orale sia non inferiore alla terapia endovenosa. Inoltre, per quanto riguarda il raggiungimento della guarigione clinica, la terapia antibiotica a spettro ristretto sembrerebbe essere non inferiore alla terapia ad ampio spettro anche nei soggetti non vaccinati per pneumococco ma completamente vaccinati per *H. influenzae*.

Per quanto riguarda la terapia con macrolidi, gli studi di Roord e di Block dimostrerebbero una buona efficacia di tali antibiotici nel trattamento delle polmoniti di comunità, consigliandone l'utilizzo per tutti i bambini in buone condizioni generali con polmonite acquisita in comunità dato l'elevato riscontro tra la popolazione di tamponi positivi per batteri atipici. Vanno

però considerati due aspetti fondamentali: innanzitutto il riscontro di un batterio atipico su tampone naso-faringeo non rende obbligatoriamente tale batterio l'agente causale dell'episodio di polmonite e di conseguenza va considerata contemporaneamente anche la presenza di una polmonite da batteri tipici; per secondo tali studi sono stati condotti all'inizio degli anni '90, quando la prevalenza di pneumococchi resistenti ai macrolidi era molto più bassa rispetto a quella dei giorni nostri, rendendo quindi possibile una buona risposta a questi antibiotici anche in presenza di polmoniti da batteri tipici. L'utilizzo improprio ed eccessivo di questa categoria di antibiotici ha portato nel tempo allo sviluppo di meccanismi di resistenza che hanno reso i principali patogeni delle polmoniti di comunità resistenti ai macrolidi.

La qualità delle evidenze raccolte è risultata bassa e non sono stati trovati studi relativi a soggetti non vaccinati per *H. influenzae*.

Considerato il meccanismo di resistenza dello *S. pneumoniae* alle penicilline, legato alla produzione di penicillin binding protein e non alla produzione di beta-lattamasi, è stato possibile formulare una raccomandazione forte a favore dell'utilizzo di amoxicillina nei soggetti vaccinati per *H. influenzae* ma non per *S. pneumoniae*.

Il meccanismo di resistenza di *H. influenzae* alle penicilline è invece dovuto alla produzione di beta-lattamasi. Pertanto, diventa necessario l'utilizzo di antibiotici associati a inibitori di tali enzimi, come dimostrato anche da studi relativi ad altre patologie infettive come l'otite media acuta. Tuttavia, poiché non sono disponibili studi che coinvolgano

chiaramente pazienti non vaccinati per *H. influenzae* e quindi in assenza di dati esaustivi sull'incidenza reale delle infezioni polmonari da questo patogeno in tali soggetti, la raccomandazione a favore dell'uso di amoxicillina-acido clavulanico in tali pazienti è debole, essendo in gran parte derivata da altre patologie come l'otite media acuta.

### Raccomandazioni

**59. Nei bambini non vaccinati o con ciclo vaccinale non completo per pneumococco ma vaccinati per *H. influenzae* (>2 dosi di vaccinazione esavalente ma con <2 dosi di vaccinazione pneumococcica) con polmonite batterica acquisita in comunità lieve-moderata si raccomanda come terapia di prima linea la sola amoxicillina. (Qualità dell'evidenza bassa. Raccomandazione forte a favore dell'intervento)**  
**Nei bambini invece non vaccinati o con ciclo vaccinale non completo per *H. influenzae* e pneumococco (<2 dosi di vaccinazione esavalente e pneumococcica) si raccomanda come terapia di prima linea la terapia con amoxicillina-acido clavulanico o cefalosporine di II o III generazione. (Qualità dell'evidenza bassa. Raccomandazione debole a favore dell'intervento)**

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

Nonostante l'allergia alle penicilline sia l'allergia più comune tra la popolazione generale, non sono stati

trovati in letteratura studi specifici riguardo la scelta di trattamento in bambini con polmonite acquisite in comunità allergici alle penicilline. Va inoltre sottolineato come il 95% di questi pazienti con riferita allergia alle penicilline non siano realmente allergici, e possano tollerare l'assunzione di  $\beta$ -lattamici senza problemi. Inoltre, circa il 90% dei soggetti realmente allergici perdono la loro ipersensibilità nell'arco di 10 anni, risultando quindi non più allergici.

In base al tempo che intercorre tra l'assunzione dell'antibiotico e l'insorgenza dei sintomi, le reazioni di ipersensibilità a  $\beta$ -lattamici possono essere distinte in immediate (comparsa dei sintomi entro 1 ora) e ritardate (comparsa dopo 1 ora). Le reazioni immediate sono tipicamente IgE mediate e si manifestano come shock anafilattico, angioedema, orticaria e broncospasmo. Le reazioni non immediate sono invece tipicamente non IgE mediate e la manifestazione clinica più frequente è rappresentata dall'esantema maculo-papulare, caratteristicamente non pruriginoso.

Il rischio di cross-reattività tra penicilline e cefalosporine rappresenta tuttora un problema controverso. Studi non recenti riportano una frequenza di crossreazioni del 10% dei casi. Tali studi erano però gravati da evidenti "bias", come la definizione di allergia (basata sulla storia clinica), le preparazioni di cefalosporine di riferimento (ancora "grezze" e con la possibilità di essere contaminate da penicilline) e la mancanza della conoscenza della precisa struttura molecolare dei composti. Studi eseguiti utilizzando anticorpi monoclonali hanno inoltre evidenziato che per le cefalosporine, i deter-

minanti antigenici maggiori sono rappresentati dalle catene laterali, per cui per cefalosporine con catene laterali diverse da quelle delle penicilline o della amoxicillina non è dimostrato un maggior rischio di reazioni crociate. A conferma di quanto detto, la cefuroxima (cefalosporina di seconda generazione) si è rivelata spesso sicura in pazienti con provata ipersensibilità ad altri  $\beta$ -lattamici, in quanto le cross-reazioni riguardano solo il 6,3 % dei casi. Sono invece state descritte cross-reazioni più frequenti con le cefalosporine di I generazione, che hanno un anello betalattamico simile a quello delle penicilline<sup>65</sup>. Proprio per la bassa cross-reattività nei vari studi, si tende ad eseguire TPO di tolleranza con cefalosporine con catene laterali diverse.

Nelle forme non IgE-mediate sono implicati i T-linfociti e, pertanto, le cross-reattività sono ancora più rare. Infatti il 97,2% dei soggetti con ipersensibilità alle amino penicilline, tollera le cefalosporine con catene laterali diverse per cui si potrebbe supporre che nella stragrande maggioranza dei casi, possano essere tollerate. Pur tuttavia, se l'allergia alla penicillina è accertata, qualunque sia la manifestazione clinica ritardata, potrebbe essere raccomandato un TPO di tolleranza con cefalosporine con catena laterale diversa.

Allo stato attuale delle nostre conoscenze non vi è un orientamento univoco nelle differenti linee guida allergologiche, su quale sia il comportamento più adeguato da adottare per stabilire se un paziente con allergia alle penicilline possa o meno assumere una cefalosporina con catene laterali diverse "normalmente" o a seguito di Test di Tolleranza.

Certamente, tuttavia, il work up allergologico di fronte ad un paziente con allergia alla penicillina, dovrebbe concludersi con delle raccomandazioni riguardanti l'utilizzo possibile o meno di altri  $\beta$ -lattamici, in particolare le cefalosporine. Tale raccomandazione, di possibile utilizzo o meno, costituisce l'indicazione cui il pediatra di famiglia deve attenersi in futuro nella sua pratica di prescrizione terapeutica.

La terapia con macrolidi si è dimostrata in alcuni studi già riportati negli altri quesiti non inferiore rispetto alla terapia antibiotica con  $\beta$ -lattamici in termini di fallimento terapeutico<sup>25,28</sup>. Inoltre, come riportato dagli studi di Roord et al. e di Block et al., sarebbe efficace nel trattamento della polmonite acquisita in comunità<sup>63,64</sup>.

Nello studio randomizzato controllato di Bradley et al., del 2007, che coinvolge 728 pazienti con CAP lieve-moderata, la terapia con levofloxacina si è dimostrata non inferiore rispetto alla terapia con  $\beta$ -lattamici o macrolidi nella guarigione clinica e non ha mostrato differenze per quanto riguarda la percentuale di eventi occorsi durante il trattamento antibiotico<sup>61</sup>.

#### Sintesi della letteratura e considerazioni del panel di esperti

Sulla base delle poche evidenze scientifiche trovate, i bambini con polmonite acquisita in comunità con allergia alle penicilline, sia IgE che non IgE mediata, possono essere trattati con cefalosporine con catene laterali diverse (cefuroxime, cefpodoxima proxetil) solo dopo che un adeguato work up allergologico che ne abbia valutato il possibile impiego. In alternativa è possibile

utilizzare la clindamicina, la claritromicina o nei bambini più grandi la levofloxacina a seconda della prevalenza locale di resistenze dello pneumococco alla specifica classe di farmaci.

Seppur infatti gli studi di Roord e di Block dimostrino una buona efficacia dei macrolidi nel trattamento delle polmoniti di comunità, va ricordato che tali studi sono stati condotti all'inizio degli anni '90, quando la prevalenza di pneumococchi resistenti ai macrolidi era molto più bassa rispetto a quella dei giorni nostri.

#### **Raccomandazioni**

**60. Nei pazienti con polmonite di comunità con sospetta allergia all'amoxicillina, che non hanno effettuato un work up allergologico, la scelta dell'antibiotico in alternativa (cefalosporine di 3° generazione o macrolide) deve essere effettuata sulla base di un'attenta stratificazione del rischio. (Qualità delle evidenze molto bassa. Opinione di esperti. Raccomandazione forte a favore dell'intervento). Nei pazienti con polmonite di comunità con sospetta allergia all'amoxicillina e con basso rischio di reazione allergica, si dovrebbe raccomandare, come terapia alternativa, una cefalosporina di 3° generazione (cefuroxime, cefpodoxima proxetil) per 5 giorni, limitando l'uso dei macrolidi (claritromicina) e di clindamicina ai pazienti ad alto rischio di reazione allergica e di levofloxacina ai bambini più grandi (Qualità delle evidenze molto bassa. Opinione di esperti. Raccomandazione debole a favore dell'intervento).**

QUESITO 4.8: quale deve essere il dosaggio ottimale di amoxicillina nel trattamento di CAP batteriche in forma lieve-moderata?

Per quanto riguarda il dosaggio ottimale di amoxicillina nel trattamento delle polmoniti acquisite in comunità in forma lieve-moderata, è stato trovato un solo studio randomizzato controllato condotto in Inghilterra e Irlanda (Barrat et al.)<sup>66</sup>. Tale studio pone a confronto la terapia antibiotica con amoxicillina a 35-50 mg/kg/die con quella al dosaggio di 70-90 mg/kg/die somministrata in due dosi giornaliere senza riscontrare alcuna differenza nel rischio di fallimento terapeutico tra i due gruppi sia a 14 che a 30 giorni (differenza, 0.2% [1-sided 95% CI -∞ to 4.0%]). Il gruppo di bambini trattati con alte dosi di amoxicillina non hanno mostrato un aumento nel numero degli effetti avversi legati alla terapia antibiotica rispetto al gruppo dei bambini trattati con antibiotico a spettro ristretto. Lo studio valutava inoltre l'incidenza di ceppi di *S. pneumoniae* resistenti alla penicillina e all'amoxicillina prima dell'avvio della terapia antibiotica e l'eventuale sviluppo successivo di resistenze, evidenziando una bassa prevalenza di pneumococchi resistenti, senza riscontrare un aumento di resistenze post terapia antibiotica nei due gruppi.

Gli altri studi inclusi in questo consensus (SAFER randomized control trial, l'RCT di Greenberg, lo studio before and after di Donà)<sup>13,17,67</sup> riportano principalmente l'utilizzo di amoxicillina ad alte dosi in 3 somministrazioni per il trattamento della polmonite acquisita in comunità, pur non facendo confronti fra differenti dosaggi in termini di efficacia terapeutica e rischio di effetti avversi.

Sintesi della letteratura e considerazioni del panel di esperti

I dati a disposizione rispetto al dosaggio ottimale di amoxicillina per il trattamento della polmonite comunitaria sono molto pochi. Lo studio di Barrat et al. sembrerebbe riportare una non inferiorità della terapia a basso dosaggio rispetto alla terapia ad alto dosaggio somministrando l'antibiotico due volte al giorno invece che tre, tuttavia in un setting con una bassa prevalenza di pneumococchi resistenti a penicillina e amoxicillina. Inoltre, come specificato dagli autori stessi, non era possibile stabilire con assoluta certezza quanti dei bambini arruolati avessero una polmonite batterica e quanti una polmonite virale che avrebbe potuto andare incontro a risoluzione spontanea senza necessità di terapia antibiotica, nonostante bambini con broncospasmo acuto ma senza franchi segni di polmonite siano stati esclusi per cercare di limitare questo bias.

Poiché la resistenza dello pneumococco alle penicilline non è dovuta alla produzione di β-lattamasi, come è invece per *Haemophilus influenzae*, ma alle penicillin-binding-protein (PBP) che vanno a saturare i siti a cui normalmente si legherebbero le penicilline, per superare questo meccanismo di resistenza è necessario aumentare il dosaggio delle penicilline in modo da saturare i siti di legame.

È quindi possibile che in aree con una bassa prevalenza di resistenza, la terapia con amoxicillina a dosi ridotte possa essere altrettanto efficace rispetto a dosi più elevate. Tuttavia, considerando il meccanismo specifico di resistenza e in attesa di ulteriori studi con evidenze scienti-

fiche più solide, la scelta del panel è stata di continuare a raccomandare, nel nostro territorio, la terapia con amoxicillina ad alte dosi (90 mg/kg/die), suddivisa in tre somministrazioni giornaliere. Esiste la possibilità di ridurre il numero di somministrazioni giornaliere a due anziché tre per favorire l'aderenza alla terapia antibiotica nelle polmoniti lievi, con uno stretto monitoraggio clinico.

**Raccomandazioni**

**61. Per il trattamento delle polmoniti batteriche acquisite in comunità in forma lieve-moderata si raccomanda un dosaggio di amoxicillina pari a 80-90 mg/kg/die in 3 somministrazioni (massimo 1 gr per 3 volte al giorno). È possibile eventualmente ridurre il numero di somministrazioni giornaliere a 2 invece che 3 per favorire la compliance alla terapia antibiotica nelle polmoniti lievi con uno stretto follow-up clinico. (Qualità dell'evidenza moderata. Raccomandazione debole a favore dell'intervento)**

QUESITO 4.9. Quale deve essere la durata ottimale della terapia con amoxicillina nel trattamento di CAP batteriche in forma lieve-moderata?

Sono stati trovati 8 studi di qualità bassa-moderata che hanno riportato il confronto fra diversi tipi di antibiotico per il trattamento della polmonite comunitaria lieve tra i bambini non vaccinati valutando i differenti outcome: fallimento terapeutico, reazioni avverse e comparsa di resistenze: 2 review, di cui una con metanalisi comprendente 4 studi randomizzati controllati (3

in USA e 1 in Israele), uno studio *before and after* condotto in Italia, ed uno studio osservazione retrospettivo condotto in USA.

Lo studio randomizzato controllato di non inferiorità in cieco di Pernica (SAFER *Randomized Clinical Trial*) confronta 5 giorni di terapia con amoxicillina ad alte dosi con 10 giorni di terapia, senza riscontrare differenze in termini di fallimento terapeutico, inteso come necessità di ospedalizzazione o di nuova prescrizione di antibiotici. Valutando inoltre il rischio di ricorrenza di episodio analogo entro i 30 giorni dalla prima prescrizione di antibiotici, non è stato riscontrato un aumento nel numero di ricadute nel gruppo con la terapia breve rispetto a quello con la terapia lunga. Infine, per quanto riguarda il rischio di reazioni avverse, non sono riportate differenze nel numero di reazioni avverse tra i due gruppi<sup>67</sup>.

Risultati analoghi sono riportati dallo studio randomizzato controllato in cieco di Williams et al. (SCOUT-CAP *Randomized Clinical Trial*) che confronta 5 giorni di terapia antibiotica (Amoxicillina, amoxicillina-acido clavulanico, cefalosporina) a 10 giorni. La terapia antibiotica breve si è dimostrata parimenti efficace in termini di rischio di fallimento terapeutico inteso come necessità di ospedalizzazione o di nuova prescrizione di antibiotici sia entro 10 giorni dalla prima prescrizione che entro 25 giorni. Per quanto riguarda il rischio di reazioni avverse, non sono riportate differenze nel confronto tra i due gruppi, neanche per le reazioni avverse lievi-moderate<sup>68</sup>. Lo studio randomizzato controllato di non inferiorità in cieco di Barratt et al. (CAP-IT *Randomized Clinical Trial*) confronta 3 giorni di terapia

con amoxicillina a 7 giorni di terapia, senza riscontrare anche in questo caso differenze in termini di fallimento terapeutico inteso come necessità di nuova prescrizione di antibiotici entro 28 giorni. Per quanto riguarda il rischio di reazioni avverse, lo studio non riporta differenze tra i due gruppi a confronto così come non vengono evidenziate differenze per quanto riguarda lo sviluppo di resistenze agli antibiotici<sup>66</sup>.

Il quarto studio randomizzato controllato incluso è lo studio di Greenberg et al. che dapprima confrontava la terapia antibiotica ad alte dosi con amoxicillina per 3 giorni versus la terapia antibiotica per 10 giorni, tuttavia, dato l'elevato numero di fallimenti terapeutici nel gruppo trattato per soli 3 giorni, il trial è stato sospeso ed è stato successivamente riavviato confrontando 5 giorni di terapia versus 10 giorni di terapia senza riscontrare differenze nel numero di fallimenti terapeutici<sup>13</sup>.

Questi 4 RCT sono riassunti e analizzati nella review con metanalisi di Kuitunen et al. pubblicata nel 2022, che riporta come la terapia antibiotica breve (3-5 giorni) sia ugualmente efficace e sicura alla terapia più lunga (7-10 giorni) in termini di fallimento terapeutico (inteso come necessità di nuova prescrizione di antibiotici o di ospedalizzazione) nei bambini con polmonite acquisita in comunità con più di 6 mesi [RD= -0.00, 95%CI: -0.03-0.02; I<sup>2</sup> = 0%], definendo la qualità delle evidenze alta e il rischio di bias basso. Per quanto riguarda il rischio di reazioni avverse invece, poiché solo 3 studi riportavano il numero di reazioni avverse, ed 1 di questi studi solo le reazioni avverse severe, pur non osservando differenze tra i

due gruppi la qualità delle evidenze è stata declassata a moderata e definito il rischio di bias come "some concern"<sup>69</sup>.

Lo studio *before and after* di Donà et al., che prevedeva l'implementazione di Clinical Pathways per la gestione della terapia antibiotica nella CAP consigliando 7 giorni di terapia totali, non ha mostrato aumento nel numero di fallimenti terapeutici nel gruppo post implementazione rispetto al gruppo pre, in cui la durata media si attestava intorno ai 10 giorni<sup>17</sup>.

Lo studio retrospettivo di Shapiro et al., pubblicato nel 2021, coinvolge 121.846 bambini con polmonite acquisita in comunità lieve-moderata proveniente da 11 diversi Stati degli Stati Uniti, trattati con terapia antibiotica per 5-9 giorni (solo 10.5% della popolazione totale) o 10-14 giorni. Gli autori non riportano differenze statisticamente significative nel rischio di fallimento terapeutico, inteso come necessità di ospedalizzazione [aOR=1.16, 95% CI: 0.8 - 1.66]. Per quanto riguarda il rischio di fallimento terapeutico inteso come necessità di nuova prescrizione di antibiotici entro 14 giorni dall'avvio della terapia antibiotica, viene riportata una riduzione seppure non statisticamente significativa del rischio nel gruppo della terapia breve rispetto al gruppo con terapia prolungata. Nelle sensitivity analysis, nei pazienti sotto i 5 anni viene riportata una riduzione del rischio di necessità di nuova prescrizione antibiotica nei bambini con la terapia breve rispetto ai bambini con la terapia lunga [OR=0.90, 95% CI 0.81 - 0.99], mentre non vengono riportate differenze tra i bambini con più di 5 anni<sup>70</sup>.

Sintesi della letteratura e considerazioni del panel di esperti

Dalle analisi delle evidenze scientifiche è stato dimostrato che la *short-therapy* non è inferiore alla *long-therapy* nel trattamento della CAP lieve-moderata.

In particolare, la *long-therapy*, di 10 o più giorni, non sembrerebbe avere alcun beneficio in termini di riduzione del numero di fallimenti terapeutici rispetto alla terapia più breve, pertanto non è raccomandato prescrivere terapia antibiotiche così prolungate per bambini precedentemente sani con polmonite acquisita in comunità lieve-moderata, salvo eventuale esito patologico dei controlli al follow up.

Per quanto riguarda la *short therapy*, la durata è variabile tra i diversi studi e va da 3 a 7 giorni. Dei 4 RCT compresi nella revisione di Kuitunen, 3 identificano la *short therapy* come 5 giorni di terapia, uno solo come 3 giorni. L'unico altro trial che prevedeva i 3 giorni di terapia è stato sospeso per aumento dei fallimenti terapeutici.

Considerata l'impossibilità di stabilire con assoluta certezza quanti dei bambini arruolati nei diversi studi avessero una polmonite batterica e quanti una polmonite virale che avrebbe potuto andare incontro a risoluzione spontanea senza necessità di terapia antibiotica, è indicato mantenere uno stretto follow-up a distanza di 72 ore dall'avvio della terapia antibiotica per valutare la necessità di prolungare la terapia antibiotica stessa in caso di non completa risoluzione dei sintomi.

Pertanto, in attesa di ulteriori studi con evidenze scientifiche più robuste che confrontino la durata della terapia di 3 e di 5 giorni, la

decisione del panel è di prescrivere la terapia antibiotica per 5 giorni a bambini con polmonite acquisita in comunità non complicata con stretto follow-up clinico e rivalutazione a circa 72 ore dall'inizio della terapia antibiotica, per valutare la risoluzione dei sintomi o l'eventuale prosecuzione fino a 7 giorni in caso contrario.

**Raccomandazioni**

**62. Per il trattamento delle polmoniti batteriche acquisite in comunità in forma lieve-moderata si raccomanda una durata di terapia antibiotica con amoxicillina di 5 giorni, con stretto follow up clinico e rivalutazione a circa 72 ore dall'inizio della terapia antibiotica, per valutare la risoluzione dei sintomi o l'eventuale prosecuzione fino a 7 giorni in caso contrario. (Qualità dell'evidenza moderata. Raccomandazione forte a favore dell'intervento)**

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

Per quanto riguarda la terapia antibiotica più adeguata in bambini con peggioramento clinico dopo 48 ore dalla terapia di prima linea, è stato trovato un unico studio di qualità moderata, condotto in Israele, che arruolava bambini che venivano ricoverati per polmonite non complicata dopo fallimento della terapia per os<sup>14</sup>. Tale studio retrospettivo pone a confronto bambini trattati con terapia antibiotica a spettro ristretto (penicillina, ampicillina, amoxicillina), a bambini trattati con

terapia antibiotica ad ampio spettro (ceftriaxone, cefuroxime, cefazolina) riscontrando una riduzione statisticamente significativa nella durata della febbre e dell'ospedalizzazione sia sopra che sotto i 6 anni nei bambini trattati con antibiotici ad ampio spettro. Non venivano invece riportate differenze statisticamente significative nel rischio di nuova prescrizione di antibiotici tra i due gruppi di bambini. Il tipo di terapia antibiotica per os assunta prima dell'ospedalizzazione (penicillina, macrolide o cefalosporina) non sembrerebbe essere associata a nessuno degli outcome maggiori o minori riportati dall'articolo.

Sintesi della letteratura e considerazioni del panel di esperti

Dalla ricerca in letteratura non sono stati trovati articoli riguardanti la terapia di seconda linea da utilizzare sul territorio in caso di fallimento terapeutico e peggioramento clinico. Non è stato possibile includere ulteriori studi riguardanti il confronto tra terapia ad ampio spettro e a spettro ristretto nei bambini ospedalizzati per polmonite acquisita in comunità per vari motivi. Innanzitutto, molti di questi studi comprendeva anche bambini con polmonite complicata, popolazione che non rientrava in questo consensus. Inoltre, in questi studi spesso non era riportato se il motivo del ricovero e dell'avvio di una terapia antibiotica parenterale ad ampio spettro fosse dovuta ad un fallimento terapeutico di una precedente terapia per via orale oppure solo alle condizioni cliniche del bambino. Ciò rendeva pertanto difficile capire se i bambini che non erano migliorati con la terapia per via orale fossero stati

trattati con una terapia a spettro ristretto o una terapia ad ampio spettro e che evoluzione avessero avuto in termini di miglioramento clinico. Pertanto, in attesa di ulteriori studi con evidenze scientifiche più robuste che possano permettere di consigliare una terapia antibiotica per via orale in caso di fallimento terapeutico associato a peggioramento clinico, è indicata l'ospedalizzazione del bambino e il trattamento con antibiotici ad ampio spettro per via endovenosa.

### Raccomandazioni

**63. Nei bambini con peggioramento clinico dopo 48 ore dall'avvio della terapia di prima linea, si raccomanda l'ospedalizzazione del bambino e il trattamento con antibiotici ad ampio spettro. (Qualità dell'evidenza molto bassa. Raccomandazione debole a favore dell'intervento)**

### Bibliografia

- Liu, L. et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet* 9832, 2151–2161 (2012).
- Walker, C. et al. Global burden of childhood pneumonia and diarrhoea. *Lancet* 381, 1405–16. (2013).
- Zar, H. & T, F. The global burden of respiratory disease-impact on child health. *Pediatr Pulmonol* 49, 430–434 (2014).
- WHO. World Health Statistics. World Health Organization; 2015. <https://www.who.int/docs/default-source/gho-documents/world-health-statistic-reports/world-health-statistics-2015.pdf> available, (2015).
- Bianchini S, Argentiero A, Camilloni B, Silvestri E, Alunno A, E. S. Vaccination against paediatric respiratory pathogens. *Vaccines* 7, (2019).
- Madhi SA, Wals PD, Grijalva CG, Grimwood K, Grossman R, Ishiwada N, et al. The Burden of Childhood Pneumonia in the Developed World. *Pediatr Infect Dis J* 32, e119-127 (2013).
- Moriyama M, Hugentobler WJ, I. A. Seasonality of Respiratory Viral Infections. *Annu Rev Virol.* 7, 83–101 (2020).
- Green GM, C. D. The depressant effect of cigarette smoke on the in vitro antibacterial activity of alveolar macrophages. *N Engl J Med.* 276, 421–7 (1967).
- Jokinen C, Heiskanen L, Juvonen H, Kallinen S, Karkola K, Korppi M, Kurki S, Rönberg PR, Sepä A, Soimakallio S, et al. Incidence of community-acquired pneumonia in the population of four municipalities in eastern Finland. *Am J Epidemiol.* 137, 977–88 (1993).
- Principi N, E. S. Management of severe community-acquired pneumonia of children in developing and developed countries. *Thorax* 66, 815–22 (2011).
- Ben-Shimol, S. et al. Early impact of sequential introduction of 7-valent and 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on IPD in Israeli children <5 years: An active prospective nationwide surveillance. *Vaccine* 32, 3452–3459 (2014).
- Bamberger, E. E. et al. Pediatric invasive haemophilus influenzae infections in israel in the era of haemophilus influenzae type b vaccine: A nationwide prospective study. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 33, 477–481 (2014).
- Greenberg, D. et al. Short-course antibiotic treatment for community-acquired alveolar pneumonia in ambulatory children: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 33, 136–142 (2014).
- Breuer, O. et al. Antibiotic treatment for children hospitalized with community-acquired pneumonia after oral therapy. *Pediatr. Pulmonol.* 50, 495–502 (2015).
- Dinur-Schejter, Y. et al. Antibiotic treatment of children with community-acquired pneumonia: Comparison of penicillin or ampicillin versus cefuroxime. *Pediatr. Pulmonol.* 48, 52–58 (2013).
- CNESPS, I. S. di S. Dati e evidenze disponibili per l' utilizzo dei vaccini anti-pneumococchi nei soggetti a rischio di qualsiasi età e per l' eventuale ampliamento dell' offerta ai soggetti anziani. 66 (2013).
- Donà, D. et al. Effects of clinical pathway implementation on antibiotic prescriptions for pediatric community-acquired pneumonia. *PLoS One* 13, 1–15 (2018).
- Hill, H. A., Elam-Evans, L. D., Yankey, D., Singleton, J. A. & Kang, Y. Vaccination Coverage Among Children Aged 19–35 Months — United States, 2017. *MMWR. Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 67, 1123–1128 (2018).
- Elam-Evans, L. D., Yankey, D., Singleton, J. A. & Kolasa, M. National, State, and Selected Local Area Vaccination Coverage Among Children Aged 19–35 Months — United States, 2013. *MMWR. Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 63, 741–748 (2014).
- Hill, H. A., Elam-Evans, L. D., Yankey, D., Singleton, J. A. & Kolasa, M. National, State, and Selected Local Area Vaccination Coverage Among Children Aged 19–35 Months — United States, 2014. *MMWR. Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 64, 890 (2015).
- Black, C. L., Yankey, D., Kolasa, M., Immunization Services Div & National Center for Immunization and Respiratory Diseases, C. National, State, and Local Area Vaccination Coverage Among Children Aged 19–35 Months — United States, 2012. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 62, 733–740 (2013).
- Black, C. L. et al. National and State Vaccination Coverage Among Children Aged 19–35 Months — United States, 2010. *MMWR. Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 60, 1157–1163 (2011).
- KG Wooten et al. National, State, and Local Area Vaccination Coverage Among Children Aged 19–35 Months — United States, 2009. *Mmwr Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 59, 1171–1177 (2010).
- Hill, H. A., Elam-Evans, L. D., Yankey, D., Singleton, J. A. & Kolasa, M. National, State, and Local Area Vaccination Coverage Among Children Aged 19–35 Months — United States, 2008. *MMWR. Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 58, 921–926 (2009).
- Ambroggio, L. et al. Comparative Effectiveness of Beta-lactam vs. Macrolide monotherapy in Children with Pneumonia Diagnosed in the Outpatient Setting. *Pediatr Infect Dis J.* 2015 34, 839–842 (2015).
- Ambroggio, L. et al. Beta-Lactam Versus Beta-Lactam/Macrolide Therapy in Pediatric Outpatient Pneumonia. *Pediatr Pulmonol.* 51, 541–548148 (2016).
- Newman, R. E. et al. Impact of a guideline on management of children hospitalized with community-acquired pneumonia. *Pediatrics* 129, (2012).
- Lipsett, S. C. et al. Antibiotic Choice and Clinical Outcomes in Ambulatory Children with Community-Acquired Pneumonia. *J. Pediatr.* 229, 207-215. e1 (2021).
- Lodha, R., Kabra, S. K. & Pandey, R. M. Antibiotics for community-acquired pneumonia in children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013, (2013).
- McIntosh, K. Community-acquired pneumonia in children. *N Engl J Med.* 346, 429–37. (2002).
- Cherian T, John TJ, Simoes E, Steinhoff MC, J. M. Evaluation of simple clinical signs for the diagnosis of acute lower respiratory tract infection. *Lancet* 2, 125–128 (1988).
- Mulholland EK, Simoes EA, Costales MO, McGrath EJ, Manalac EM, G. S. Standardized diagnosis of pneumonia in developing countries. *Pediatr Infect Dis J.* 11, 77–81 (1992).
- Harari M, Shann F, Spooner V, Meisner S, Carney M, de C. J. Clinical signs of pneumonia in children. *Lancet.* 338, 928–930 (1991).
- Lynch T, Platt R, Gouin S, Larson C, P.Y. Can we predict which children with clinically suspected pneumonia will have the presence of focal infiltrates on chest radiographs? *Pediatr.* 2004;113e186–e189. 113, e186-189 (2004).
- Neuman ML, Scully KJ, Kim D, Shah S, B. R. Physician assessment of the likelihood of pneumonia in a pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care* 26, 817–822 (2010).
- Rothrock SG, Green SM, Fanelli JM, Cruzen E, Costanzo KA, P. J. Do published guidelines predict pneumonia in children presenting to an urban ED? *Pediatr Emerg Care* 17, 240–243 (2001).
- Shamo'on H, Hawamdah A, Haddadin R, J. S. Detection of pneumonia among children under six years by clinical evaluation. *East Mediterr Heal. J.* 10, 482–487 (2004).
- Bilkis MD, Gorgal N, Carbone M, Vazquez M, Albanese P, Branda MC, et al. Validation and development of a clinical prediction rule in clinically suspected community-acquired pneumonia. *Pediatr Emerg Care.* 26, 399–405 (2010).
- Campbell H, Byass P, Lamont AC, Forgie IM, O'Neill KP, Lloyd-Evans N, et al. Assessment of clinical criteria for identification of severe acute lower respiratory tract infections in children. *Lancet.* 1, 297–299 (1989).

40. Mahabee-Gittens EM, Grupp-Phelan J, Brody AS, Donnelly LF, Bracey SE, Duma EM, et al. Identifying children with pneumonia in the emergency department. *Clin Pediatr* 44, 427–435 (2005).
41. Modi P, Munyaneza RB, Goldberg E, Choy G, Shailam R, Sagar P, Westra SJ, Nyakubya S, Gakwerere M, Wolfman V, Vinograd A, Moore M, L. A. Oxygen saturation can predict pediatric pneumonia in a resource-limited setting. *J Emerg Med* 45, 752–760 (2013).
42. Bradley, J. S. et al. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: Clinical practice guidelines by the pediatric infectious diseases society and the infectious diseases society of America. *Clin. Infect. Dis.* 53, 25–76 (2011).
43. Harris, M. et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax* 66, ii1–ii23 (2011).
44. Michelow, I. C. et al. Epidemiology and clinical characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children. *Pediatrics* 113, 701–7 (2004).
45. Esposito S, Daleno C, Prunotto G, et al. Impact of viral infections in children with community-acquired pneumonia: results of a study of 17 respiratory viruses. *Influ. Other Respir Viruses* 7, 18–26 (2013).
46. Falade AG, A. A. Epidemiology, aetiology and management of childhood acute community-acquired pneumonia in developing countries—a review. *Afr J Med Med Sci* 40, 293–308 (2011).
47. Esposito, S. & Principi, N. Defining the aetiology of paediatric community-acquired pneumonia: an unsolved problem. *Expert Rev Respir Med.* 13, 153–161 (2019).
48. Esposito, S. & Principi, N. Emerging problems in the treatment of pediatric community-acquired pneumonia. *Expert Rev Respir Med* 12, 595–603 (2018).
49. Queen, M. A. et al. Comparative effectiveness of empiric antibiotics for community-acquired pneumonia. *Pediatrics* 133, (2014).
50. Williams, D. J. et al. Narrow vs broad-spectrum antimicrobial therapy for children hospitalized with pneumonia. *Pediatrics* 132, (2013).
51. Biondi, E. et al. Treatment of mycoplasma pneumonia: A systematic review. *Pediatrics* 133, 1081–1090 (2014).
52. Gardiner, S. J., Gavranich, J. B. & Chang, A. B. Antibiotics for community-acquired lower respiratory tract infections secondary to *Mycoplasma pneumoniae* in children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015, (2015).
53. Hazir, T. et al. Comparison of standard versus double dose of amoxicillin in the treatment of non-severe pneumonia in children aged 2–59 months: A multi-centre, double blind, randomised controlled trial in Pakistan. *Arch. Dis. Child.* 92, 291–297 (2007).
54. Bradley, J. S., Garonzik, S. M., Forrest, A. & Bhavnani, S. M. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Monte Carlo Simulation Selecting the Best Antimicrobial Dose to Treat an Infection. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 29, 1043–1046
55. Kyaw, M. H. et al. Effect of Introduction of the Pneumococcal Conjugate Vaccine on Drug-Resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N. Engl. J. Med.* 355, 11–20 (2006).
56. Harrison, C. J., Woods, C., Stout, G., Martin, B. & Selvarangan, R. Susceptibilities of *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, including serotype 19A, and *Moraxella catarrhalis* paediatric isolates from 2005 to 2007 to commonly used antibiotics. *J. Antimicrob. Chemother.* 63, 511–519 (2009).
57. Ambroggio, L. et al. Comparative effectiveness of empiric  $\beta$ -lactam monotherapy and  $\beta$ -lactam-macrolide combination therapy in children hospitalized with community-acquired pneumonia. *J. Pediatr.* 161, 1097–1103.e1 (2012).
58. Williams, D. J. et al. Effectiveness of  $\beta$ -lactam monotherapy vs macrolide combination therapy for children hospitalized with pneumonia. *JAMA Pediatr.* 171, 1184–1191 (2017).
59. J R Rasch & Mogabgab, W. J. Therapeutic effect of erythromycin on *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother (Bethesda)* 5, (1965).
60. Plouffe, J. F. Importance of atypical pathogens of community-acquired pneumonia. *Clin. Infect. Dis.* 31, 35–39 (2000).
61. Bradley, J. S. et al. Comparative study of levofloxacin in the treatment of children with community-acquired pneumonia. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 26, 868–878 (2007).
62. Atkinson, M. et al. Comparison of oral amoxicillin and intravenous benzyl penicillin for community acquired pneumonia in children (PIVOT trial): A multicentre pragmatic randomised controlled equivalence trial. *Thorax* 62, 1102–1106 (2007).
63. Roord, J. J., Wolf, B. H. M., Goossens, M. M. H. T. & Kimpfen, J. L. L. 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. *Antimicrob. Agents Chemother.* 40, 2765–2768 (1996).
64. Block, S., Hedrick, J., Hammerschlag, M. R., Cassell, G. H. & Craft, C. *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in pediatric community-acquired pneumonia: comparative efficacy and safety of clarithromycin vs. erythromycin ethylsuccinate. *Pediatr* 14, 471–477 (1995).
65. Pichichero, M. E. Use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a paradigm shift [Diagnostic Microbiology and Infectious Disease 57, S13–S18, 2007] [DOI:10.1016/j.diagmicrobio.2006.12.004]. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 57, S13–S18 (2008).
66. Barratt, S. et al. Amoxicillin duration and dose for community-acquired pneumonia in children: The cap-it factorial non-inferiority RCT. *Health Technol. Assess. (Rockv).* 25, 1–72 (2021).
67. Pernica, J. M. et al. Short-Course Antimicrobial Therapy for Pediatric Community-Acquired Pneumonia: The SAFER Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr.* 175, 475–482 (2021).
68. Williams, D. J. et al. Short-vs Standard-Course Outpatient Antibiotic Therapy for Community-Acquired Pneumonia in Children: The SCOUT-CAP Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr.* 176, 253–261 (2022).
69. Kuitunen, I., Jääskeläinen, J., Korppi, M. & Renko, M. Antibiotic treatment duration for community acquired pneumonia in outpatient children in high-income countries – a systematic review and meta-analysis. *Clin. Infect. Dis.* 1–6 (2022). doi:10.1093/cid/ciac374
70. Shapiro, N. I. et al. A prospective, multi-centre US clinical trial to determine accuracy of FebriDx point-of-care testing for acute upper respiratory infections with and without a confirmed fever. *Ann. Med.* 50, 420–429 (2018).

## CONCLUSIONI

Le malattie delle vie aeree e le problematiche relative ai trattamenti più efficaci e corretti costituiscono per il pediatra di famiglia un impegno quotidiano, spesso una sfida quando emergono condizioni cliniche particolari, in primis il rischio di reazione allergica agli antibiotici di prima scelta.

L'approccio a queste patologie, che, allo scopo della trattazione, sono state ristrette alle faringotonsilliti, le sinusiti, l'otite media acuta e le polmoniti di lieve e media gravità, è reso impegnativo oltre che dalla frequenza delle condizioni, dalla sostanziale impossibilità di accesso rapido in prima battuta ad eventuali mezzi di approfondimento diagnostico ed alla difficoltà di accesso a consulenze specialistiche nell'attuale stato dell'organizzazione sanitaria del nostro Paese.

Il corposo documento realizzato con rigorosa metodologia di valutazione della letteratura, e con l'ausilio dei massimi esperti italiani del settore relativamente ai quesiti per i quali la qualità delle evidenze era bassa o molto bassa, è stata quindi ampliata rispetto alla pubblicazione del 2014 con delle raccomandazioni che possano essere utili nella scelta anche in scenari territoriali non ottimali, che ci vedono spesso costretti a operare in relativa solitudine.

Proprio la mancanza di supporti diagnostici rende cruciale l'analisi del quadro clinico e del contesto, anche familiare (non ultima, la compliance), per decidere la prescrizione più appropriata, avendo chiarito i dubbi diagnostici nel contesto ambulatoriale.

Ecco perché, per ognuna delle pa-

tologie trattate e come importante complemento alle raccomandazioni, vi è una parte generale che affronta aspetti epidemiologici, clinici, farmacologici. In questo modo si è inteso fornire al pediatra anche gli strumenti interpretativi delle raccomandazioni, poichè, oltre all'esame rigoroso (e tale è stato in questo documento) della letteratura, l'EBM contempla come colonne portanti anche l'esperienza del medico e i valori ed aspettative dei pazienti: ben venga quindi un approfondimento aggiornato delle condizioni da affrontare.

Il tema delle resistenze è stato ampiamente inserito sia nella parte generale che nella formulazione delle raccomandazioni, relativamente alle indicazioni degli antibiotici di prima scelta ed al problema dei pazienti con dimostrata o presunta reazione allergica.

**Si conferma il ruolo centrale dell'amoxicillina** nel trattamento di almeno 3 delle patologie trattate (polmonite di gravità media o lieve, faringotonsillite ed otite media acuta), con puntuali raccomandazioni sulle tempistiche, sui dosaggi, sul frazionamento e sulla durata dei trattamenti che sono diversi per le varie condizioni.

Questa fausta condizione ci consente di utilizzare con sicurezza, efficacia, bassi costi, ridotto rischio di selezione di ceppi resistenti questa molecola che mantiene negli anni il suo ruolo centrale, sia pure con continui aggiornamenti che consentono di affinarne l'utilizzo.

Per la sinusite acuta, nella quale l'emergenza di patogeni resistenti all'amoxicillina e di patogeni diversi da quelli usuali, la prima scelta

ricade ormai sull'amoxicillina-acido clavulanico.

È stato affrontato anche l'utilizzo dei macrolidi, gravato da problemi di resistenze in costante aumento e che in alcune regioni posso raggiungere percentuali di alto impatto sull'efficacia terapeutica e clinica. Per ciascuna delle condizioni vi sono raccomandazioni riguardanti i macrolidi, e il tema viene ulteriormente approfondito nelle raccomandazioni relative all'utilizzo della terapia antibiotica nei pazienti allergici ai  $\beta$ -lattamici, per i quali è presente anche un dotto capitolo di approfondimento allergologico con indicazioni operative.

La bassa qualità delle evidenze su questo problema ha portato, per questa sezione, ad un rilevante contributo da parte degli esperti e, per la sostanziale impossibilità di accesso in tempi utili alla decisione terapeutica, lascia di fatto al pediatra di famiglia l'onere di valutare la classe di rischio di reazione allergica, il rischio di progressione da reazione lieve a reazione severa e la scelta dello specialista di riferimento in casi di particolare severità.

Nella sezione apposita sono stati opportunamente inseriti algoritmi per la valutazione del rischio, tenendo come stella polare ideale l'azzeramento dei rischi per il paziente (*primum non nocere*), e su un gradino leggermente più basso le considerazioni farmaco-economiche o organizzative.

L'evoluzione delle evidenze ha comportato anche il maggiore ricorso alla raccomandazione della vigile attesa in alcune forme di otite e di trattamenti antibiotici più brevi nelle polmoniti e nelle otiti: la lette-

ratura più recente consolida la nozione che una discreta percentuale di otiti lievi o medie, soprattutto nei bambini più grandi può migliorare spontaneamente in 48-72 ore e quindi si può attendere ad iniziare la terapia antibiotica, con un sostanziale risparmio nell'utilizzo dei farmaci.

Altrettanto si può fare nei casi di polmonite lieve o moderata nei quali si può abbreviare la durata della terapia dai canonici 10 gg a 5 giorni, integrando questo regime con un'attenta sorveglianza clinica. È cruciale che, sia nella terapia dell'otite media acuta, che per la riduzione della durata della terapia delle polmoniti, la vigile attesa e la

sorveglianza clinica devono essere strette e fisiche (i bambini vanno visitati durante il periodo di sorveglianza) e questo implica un sovraccarico di lavoro per il pediatra, un certo disagio per la famiglia, ed andrà modulato in base all'esperienza clinica del medico, alla disponibilità di eseguire controlli ravvicinati in periodi di elevatissima morbilità stagionale, all'impatto sulla famiglia di visite di controllo frequenti, al carico microbiologico nelle nostre sale di attesa per la presenza di pazienti con malattia infettiva non in trattamento.

Ci sembra che il lavoro eseguito aggravi utilissimi spunti, molte certezze, e strumenti interpretativi ove

le certezze non sono cristalline. Speriamo che i colleghi possano apprezzare il documento e trovarlo utile nella pratica quotidiana per realizzare la medicina complessa (personalizzata, di precisione, attenta alla spesa, all'ambiente, alle precarie e speriamo transitorie difficoltà organizzative delle reti di supporto ospedaliere) che esprimiamo come vocazione da decenni.

Ci auguriamo anche che il documento integri le esigenze e le aspettative che le Società Scientifiche SIPPS - SIP - SITIP - FIMP - SIAIP - SIMRI e FIMMG si erano proposte e che quindi anche questo aspetto sia stato soddisfatto nella forma e nella sostanza.

L'Appendice (Supplementary files) è disponibile al seguente link:  
<https://www.sipps.it/appendice-antibiotici>



Questa Consensus è stata inserita tra i documenti di riferimento per l'area pediatrica che il Ministero della Salute utilizzerà per elaborare il Piano Nazionale di Contrasto all'Antibiotico-Resistenza (PNCAR) del triennio 2022-2025

