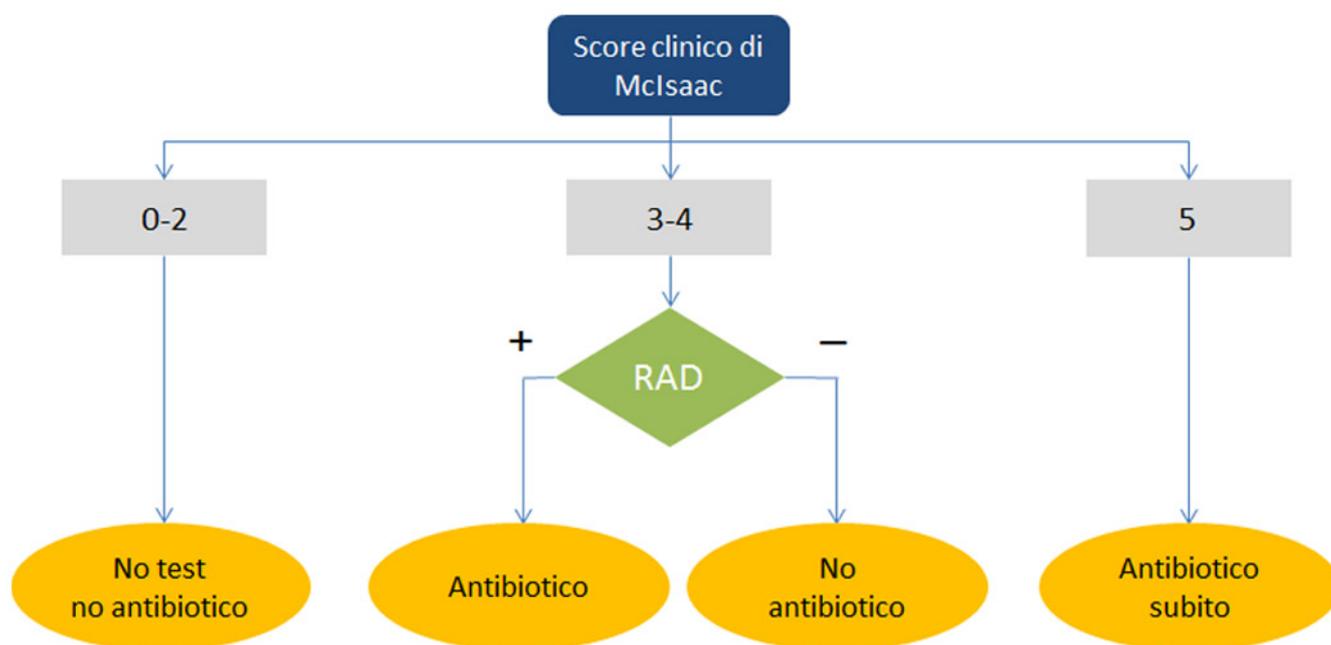




Faringotonsillite in età pediatrica

Linea guida regionale



Rischio infettivo

Faringotonsillite in età pediatrica

Linea guida regionale

La redazione del volume è a cura di

- Simona Di Mario** Servizio Assistenza distrettuale, medicina generale, pianificazione e sviluppo dei servizi sanitari, Direzione generale Sanità e politiche sociali
- Carlo Gagliotti** Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna
- Maria Luisa Moro** Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna

In copertina

immagini tratte dalla campagna 2014-2015 promossa dal Servizio sanitario regionale della Regione Emilia-Romagna per l'uso responsabile di antibiotici *Antibiotici. È un peccato usarli male*

La collana Dossier è curata dall'Area di programma Sviluppo delle professionalità per l'assistenza e la salute dell'Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna

responsabile Corrado Ruozi

redazione e impaginazione Federica Sarti

Stampa Bologna, maggio 2015

Copia del volume può essere richiesta a

Federica Sarti - Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna
viale Aldo Moro 21 - 40127 Bologna
e-mail fsarti@regione.emilia-romagna.it

oppure può essere scaricata dal sito Internet

<http://assr.regione.emilia-romagna.it/it/servizi/pubblicazioni/dossier/doss253>

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

Comitato tecnico-scientifico regionale "Progetto ProBA 2014"

- Stefano Alboresi** pediatra di famiglia, Azienda USL di Bologna
- Sergio Amarri** pediatra ospedaliero, Azienda ospedaliera di Reggio Emilia
- Mara Asciano** pediatra di comunità, Azienda USL della Romagna - Rimini
- Filippo Bernardi** pediatra ospedaliero
Azienda ospedaliero-universitaria di Bologna
- Vincenzo Calabrese** specialista ORL ospedaliero, Azienda USL di Rimini
- Sergio Capobianco** pediatra di famiglia, Azienda USL di Parma
- Tiziano Dall'Osso** pediatra di famiglia, Azienda USL di Bologna
- Chiara Di Girolamo** epidemiologa
Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna
- Simona Di Mario** pediatra, Servizio Assistenza distrettuale, medicina generale, pianificazione e sviluppo dei servizi sanitari, Direzione generale Sanità e politiche sociali
- Icilio Dodi** pediatra ospedaliero
Azienda ospedaliero-universitaria di Parma
- Alfredo Ferrari** pediatra di famiglia, Azienda USL di Modena
- Sara Forti** pediatra ospedaliero
Azienda ospedaliero-universitaria di Bologna
- Carlo Gagliotti** epidemiologo
Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna
- Giuseppe Gregori** pediatra di famiglia, Azienda USL di Piacenza
- Massimo Magnani** specialista ORL ospedaliero, Azienda USL di Cesena
- Federico Marchetti** pediatra ospedaliero, Azienda USL di Ravenna
- Franco Mazzini** pediatra di famiglia, Azienda USL di Cesena
- Maria Luisa Moro** epidemiologa
Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna
- Maria Grazia Pascucci** pediatra, Servizio Sanità pubblica, Direzione generale Sanità e politiche sociali
- Lamberto Reggiani** pediatra di famiglia, Azienda USL di Imola
- Domenico Saggese** specialista ORL ospedaliero,
Azienda ospedaliero-universitaria di Bologna
- Anna Tomesani** pediatra,
Dipartimento Cure primarie, Azienda USL di Bologna

Il documento è stato rivisto e condiviso dai seguenti esperti

- Aldo Agnetti** Direttore Scuola di specializzazione di pediatria di Parma
- Maurizio Bonati** Responsabile Laboratorio per la salute materno infantile, Dipartimento di salute pubblica, IRCCS Istituto di ricerche farmacologiche Mario Negri, Milano
- Vincenzo Calia** pediatra di famiglia, Azienda USL Roma C
- Antonio Clavenna** Responsabile Unità di farmacoepidemiologia, Laboratorio per la salute materno infantile, Dipartimento di salute pubblica, IRCCS Istituto di ricerche farmacologiche Mario Negri, Milano
- Daniele De Brasi** pediatra, Azienda ospedaliera pediatrica Santobono Pausilipon, Napoli
- Vittorio De Micheli** Responsabile Servizio di epidemiologia, Azienda USL di Alessandria
- Lorenzo Iughetti** Direttore Scuola di specializzazione di pediatria, Azienda ospedaliero-universitaria di Modena
- Marcello Lanari** Direttore UOC pediatria-neonatologia, Azienda USL di Imola
- Anna Maria Marata** farmacologa clinica, Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna
- Annalisa Pantosti** Dipartimento di malattie infettive, parassitarie ed immunomediate, Istituto superiore di sanità, Roma
- Serena Pastore** pediatra, IRCCS Burlo Garofolo, Trieste
- Paolo Siani** Direttore UOC pediatria, Azienda ospedaliera pediatrica Santobono Pausilipon, Napoli
- Alberto G. Ugazio** Coordinatore Dipartimento di medicina pediatrica, IRCCS Bambin Gesù, Roma

Si ringrazia Barbara Paltrinieri, Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna, per lo sviluppo del questionario *online* sulle conoscenze dei genitori sulle infezioni respiratorie.

Indice

Sommario	7
<i>Abstract</i>	9
Glossario epidemiologico statistico	11
Glossario microbiologico clinico	17
Riassunto delle raccomandazioni	19
1. Introduzione	23
1.1. Razionale	23
1.2. Obiettivo	25
1.3. A chi si rivolge	25
1.4. Popolazione <i>target</i>	26
2. Metodologia	27
2.1. Strategia di ricerca delle prove di efficacia	27
2.2. Livello delle prove di efficacia e grado delle raccomandazioni	29
3. Epidemiologia e prevenzione	31
Quesito 1. Quali misure preventive possono essere implementate per ridurre l'incidenza di faringite nella popolazione pediatrica?	31
4. Diagnosi	35
Quesito 2. In un bambino con faringodinia, qual è l'approccio più corretto per identificare le faringiti streptococciche?	35
Quesito 3. In caso di RAD negativo è necessaria la coltura da tampone faringeo di conferma (strepto coltura)?	37
5. Trattamento	41
Quesito 4. In un bambino con faringite streptococcica qual è la terapia antibiotica indicata?	43
Quesito 5. In caso di faringotonsillite streptococcica è necessario eseguire l'esame di controllo a fine terapia?	46

(continua)

6. Il portatore cronico di <i>Streptococcus pyogenes</i>	47
Quesito 6. Quando sospettare lo stato di portatore cronico di <i>Streptococcus pyogenes</i> ?	47
Quesito 7. Quando trattare il portatore cronico di <i>Streptococcus pyogenes</i> ?	48
Quesito 8. È necessario eradicare il piogene nel portatore cronico?	49
7. Altri aspetti della gestione delle faringotonsilliti	51
Quesito 9. In un bambino con faringotonsillite quali terapie di supporto possono essere utili?	51
Quesito 10. Che cosa e come comunicare ai genitori di un bambino con faringotonsillite streptococcica?	51
8. Implementazione della linea guida e monitoraggio	53
8.1. Strumenti	53
8.2. Monitoraggio	54
Referenze	55
Allegati	61
Allegato 1. Campagna informativa sull'uso responsabile degli antibiotici	63
Allegato 2. Aspetti della linea guida non condivisi con i revisori esterni	65
Allegato 3. Questionario <i>online</i> rivolto ai genitori	69
Allegato 4. Modulo di dichiarazione di interessi	73
Allegato 5. Strategia di ricerca della letteratura	75
Allegato 6. Curve di crescita dell'Organizzazione mondiale della sanità per i bambini prevalentemente alimentati con latte materno	77
Allegato 7. Sensibilità, specificità, valore predittivo positivo, valore predittivo negativo	79
Allegato 8. Valutazione costo-efficacia dell'algoritmo diagnostico-terapeutico	83

Sommario

La linea guida regionale *Faringotonsillite in età pediatrica* aggiorna le raccomandazioni del 2007 (Di Mario *et al.*, 2007) per la gestione di questa comune patologia pediatrica, causa di ripetute visite in ambulatorio, di accesso in Pronto soccorso e di prescrizione di antibiotici.

Le raccomandazioni diagnostico-terapeutiche si basano sull'applicazione dello *score* clinico di McIsaac e, quando necessario, sull'esecuzione di un test rapido (RAD). Nei casi che necessitano di trattamento viene raccomandata la prescrizione di amoxicillina.

Le novità di questa edizione riguardano soprattutto l'algoritmo diagnostico-terapeutico. Si passa dall'algoritmo del 2007, caratterizzato da un esteso ricorso al RAD associato alla conferma colturale di una parte dei risultati negativi (*Figura A*) a un algoritmo semplificato, in cui il RAD viene eseguito solo nei punteggi di McIsaac pari a 3 o 4, la coltura di conferma non è prevista e il punteggio 2 non richiede alcun test né trattamento (*Figura B*).

Figura A. Algoritmo contenuto nelle linee guida del 2007

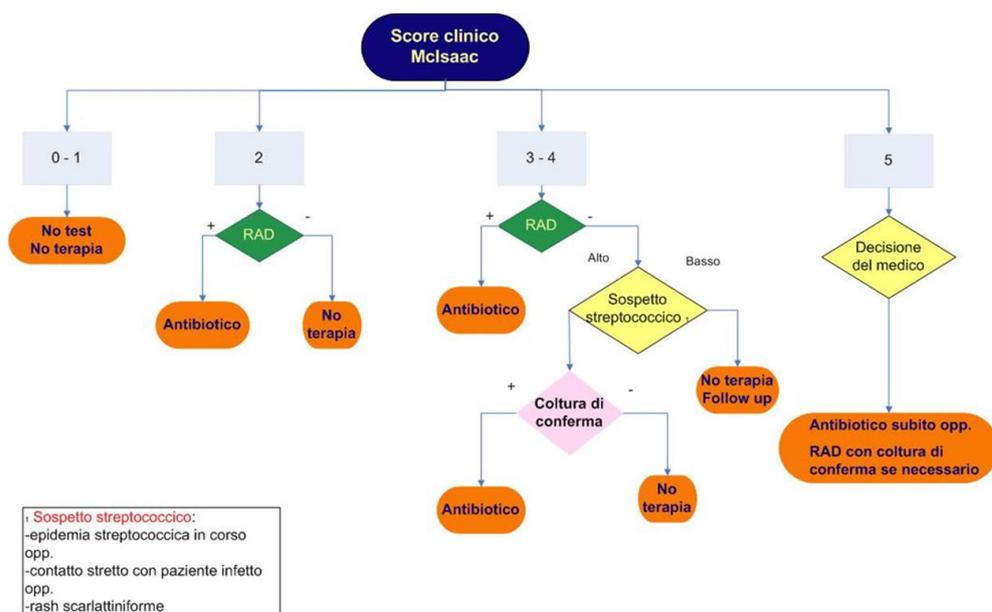
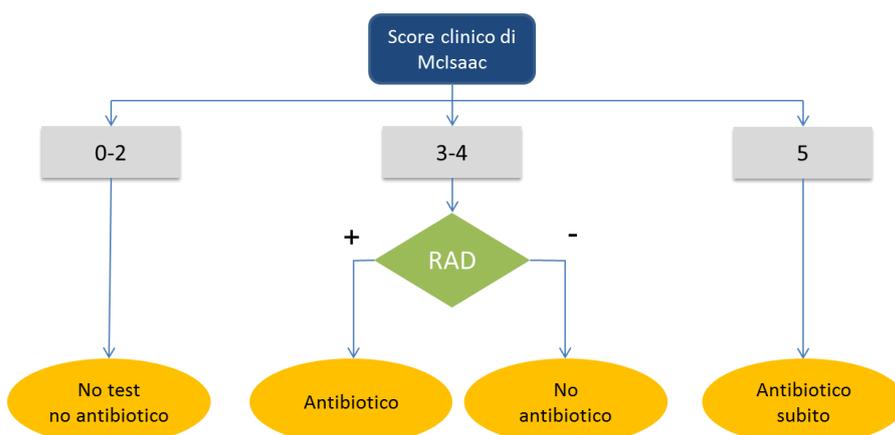


Figura B. Algoritmo contenuto nella versione aggiornata delle linee guida

In virtù delle semplificazioni introdotte, il nuovo algoritmo si configura come uno strumento utile per migliorare l'adesione dei professionisti alle raccomandazioni contenute nelle linee guida. Come si evince anche dalla valutazione costo-efficacia effettuata (*Allegato 8*), l'algoritmo semplificato ha infatti una accuratezza diagnostica simile a quello proposto nella precedente versione della linea guida ed è allo stesso tempo più pratico, più rapido (non prevede la coltura e i relativi tempi per il risultato) e meno costoso. Il miglioramento dell'adesione alle raccomandazioni da parte dei professionisti risulta infatti un obiettivo tuttora prioritario: l'analisi dei dati regionali mostra che le prescrizioni di antibiotici in Emilia-Romagna sono ancora elevate. Per supportare i professionisti nell'applicazione del protocollo diagnostico-terapeutico proposto è stato sviluppato un gestionale, inserito nelle cartelle elettroniche pediatriche utilizzate in regione. Per ogni paziente valutato per sospetta faringotonsillite streptococcica, tale gestionale permette il calcolo automatico dello *score* di McIsaac e suggerisce i passi successivi da intraprendere.

La struttura della linea guida è stata rinnovata: con una barra verticale rossa sono evidenziate le novità rispetto alla precedente edizione (Di Mario *et al.*, 2007) e le differenze con altre linee guida conosciute dai pediatri; con una barra verticale verde sono segnalati i contenuti di interesse pratico per i professionisti.

Inoltre, nell'ottica di aumentare la fruibilità del documento, sono stati inseriti negli allegati alcuni strumenti pratici per il *counselling* e la prevenzione.

Infine, per ridurre le dimensioni del documento e renderne più facile la consultazione, le tabelle di sintesi sulle evidenze di letteratura utilizzate per formulare le raccomandazioni sono state scorporate dal documento cartaceo e sono disponibili *online* sul sito dell'Agenzia sanitaria e sociale dell'Emilia-Romagna.¹

Il testo è stato prodotto secondo la metodologia GRADE da un gruppo di professionisti della Regione ed è stato rivisto da un panel di esperti nazionali.

¹ <http://assr.regione.emilia-romagna.it/it/servizi/pubblicazioni/dossier/doss253>
(ultimo accesso maggio 2015)

Abstract

Acute pharyngitis in childhood. Regional guideline

This guideline on Acute pharyngitis in childhood updates the guideline published by Emilia-Romagna Region in 2007. Acute pharyngitis is a frequent condition in childhood, causing repeated clinical visits, emergency department visits, and inappropriate antibiotic prescribing.

For the management of pharyngitis, it recommends the use of the McIsaac clinical score associated, in selected patients, with the rapid antigen detection test (RADT) and the prescription of amoxicillin when an antibiotic treatment is needed.

Changes from 2007 guideline mainly refer to the diagnostic algorithm. In 2007 RAD use was extensively recommended and a confirmatory throat swab culture was requested in some instances (Figure A). In the new algorithm RAD is recommended only for intermediate scores (3 or 4), confirmatory throat swab culture is never requested and for children with McIsaac score equal to 2 neither the test nor the treatment are recommended (Figure B).

Figure A. Algorithm included in the 2007 regional guidelines

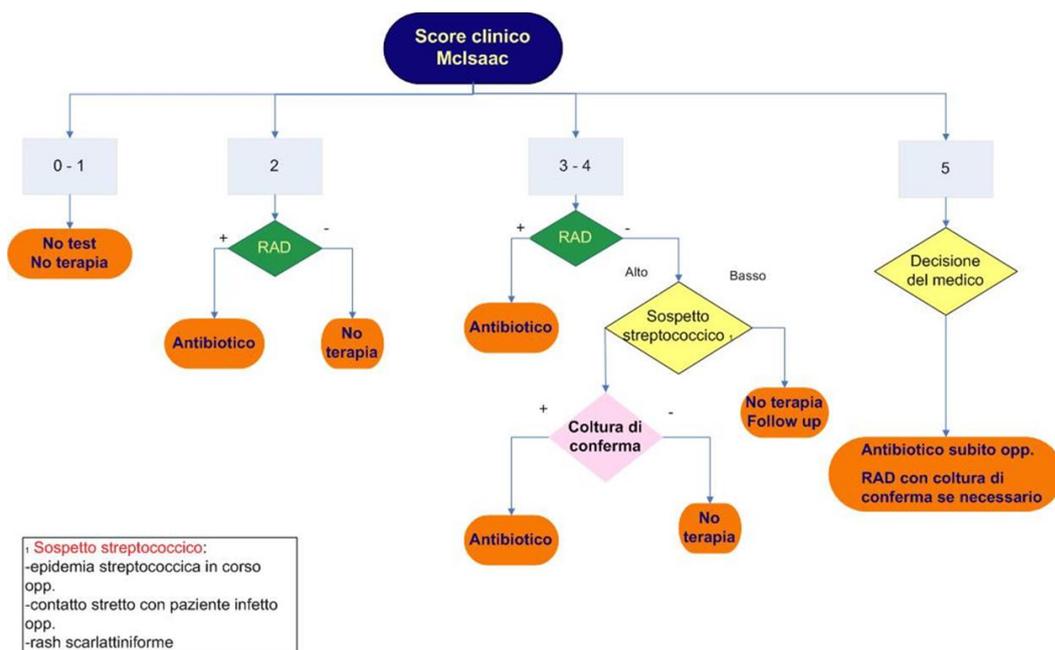
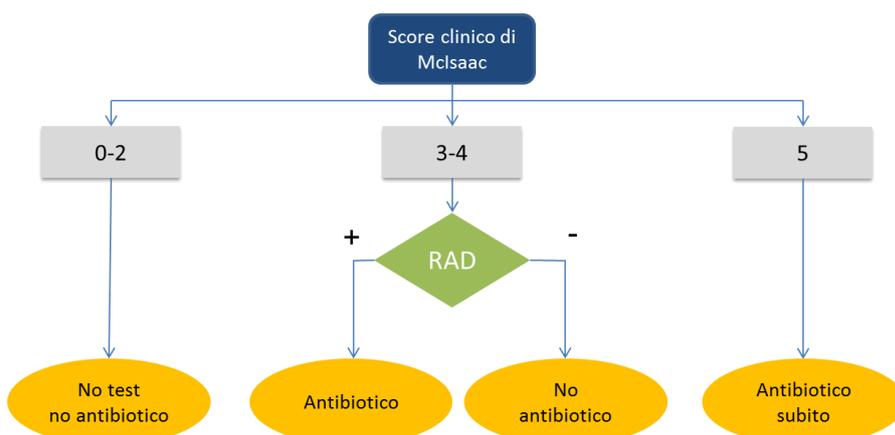


Figure B. *New algorithm included in the updated version of the regional guidelines*

The new algorithm has been simplified to achieve a widely implementation by health professionals working in the Emilia-Romagna region. It confers a similar accuracy to the diagnostic process than the previous one but it is more cost-effective, as it results in the cost-effective analysis reported in Annex 8. The aim of the regional guideline is to improve the attitude toward correct antibiotic prescribing among health professionals, an area where there is room for improvement.

In addition, a simple software to improve case management and to increase compliance to recommendations by health professionals has been developed. The software automatically provides the McIsaac score based on symptoms and signs registered, and suggests the correct clinical decision.

The structure of the guideline is also renewed: a red vertical bar highlights changes from the previous version of the regional guideline and differences from other guidelines on the same topic, a green vertical bar indicates contents of practical interest for health professionals.

To increase the usability of the guideline tools for counselling and prevention are included in the Annexes.

Finally, to make the main document concise and user-friendly, the tables of evidence of selected studies are available only as online material.²

The guideline, based on the GRADE methodology, was developed by a multi-professional group of regional experts and was externally revised.

² <http://assr.regione.emilia-romagna.it/it/servizi/pubblicazioni/dossier/doss253>
(last access May 2015)

Glossario epidemiologico statistico

Bias

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

Evento

esito dicotomico (ad esempio vivo/morto, migliorato/peggiorato).

Falso negativo

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

Falso positivo

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

Gruppo di controllo

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

Incidenza

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

Intervallo di confidenza (limiti di confidenza)

generalmente espresso al 95% e indicato come IC95%, viene usato nella presentazione dei risultati per esprimere il grado di incertezza nella stima della frequenza dell'esito o della misura di associazione che si vuole quantificare. L'intervallo di confidenza può essere definito come il *range* di valori entro cui è contenuto, con una probabilità del 95%, il valore reale che si vuole stimare nella popolazione a cui si è interessati. Se in uno studio gli intervalli di confidenza attorno alla stima puntuale (espressa come incidenza, prevalenza, differenza del rischio assoluto, rischio relativo, *odds ratio*) sono molto ampi, questo indica che lo studio non fornisce una stima precisa della frequenza dell'evento o della relazione trattamento/risultato o esposizione/malattia. In questi casi bisogna sempre considerare con molta cautela i risultati dello studio.

Metanalisi

in una revisione sistematica [vedi *Revisione sistematica*] è la combinazione quantitativa dei dati provenienti da diversi studi, utilizzando specifiche tecniche statistiche. Questa combinazione non avviene sommando i risultati dei singoli studi come se fossero un unico esperimento, ma salvaguardando l'individualità delle stime ottenute nel singolo studio e dando a queste stime un peso proporzionale alla numerosità del campione (gli studi più

grandi hanno un peso maggiore degli studi più piccoli). La conduzione di una metanalisi deve essere supportata da un protocollo dettagliato che precisi obiettivi, criteri di inclusione e di esclusione degli studi, metodi per la valutazione della loro qualità, criteri per l'estrazione dei dati, metodi statistici utilizzati.

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

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

Numero di casi da trattare - per un esito avverso (*number needed to harm, NNH*)

misura indiretta della nocività di un intervento. Indica il numero di pazienti che devono ricevere uno specifico intervento (diagnostico o terapeutico) prima che uno di loro sperimenti un effetto avverso. Più grande è il valore di NNH, minore è la pericolosità di quell'intervento e viceversa.

Odds

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

Odds ratio (OR)

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

Prevalenza

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

Raccomandazione forte

una raccomandazione positiva (fare) o negativa (non fare) che, sulla base delle prove di efficacia, della rilevanza clinica dell'esito considerato, del bilancio rischi/benefici e della fattibilità della raccomandazione è "sicuramente da fare" o "sicuramente da non fare".

Raccomandazione debole

una raccomandazione positiva (fare) o negativa (non fare) che, sulla base delle prove di efficacia, della rilevanza clinica dell'esito considerato, del bilancio rischi/benefici e della fattibilità della raccomandazione è "probabilmente da fare" o "probabilmente da non fare".

Rapporto di verosimiglianza (RV o *likelihood ratio*, LR)

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

Revisione sistematica

valutazione critica comparata di tutta la letteratura disponibile su un determinato argomento. Il termine sistematico si riferisce al fatto che la revisione deve essere pianificata come un vero e proprio studio preparando un protocollo che espliciti obiettivi della revisione, modalità di ricerca, reperimento, valutazione critica e sintesi di tutti gli studi eleggibili per la revisione. Nell'ambito di una revisione sistematica può (se sussistono le condizioni di similarità tra tipi di pazienti, trattamenti indagati ed esiti considerati) venire realizzata una metanalisi [vedi *Metanalysis*].

Rischio relativo (*relative risk*, RR)

rapporto tra l'incidenza di un evento negli individui esposti a un determinato fattore di rischio/trattamento e quella negli individui non esposti. Anche usato come sinonimo di *risk ratio* o *rate ratio*. Esprime il numero di volte in più o in meno che un evento/malattia si verifica in un gruppo rispetto all'altro. Un RR >1 indica che nel gruppo degli esposti/trattati il rischio del verificarsi dell'evento è superiore rispetto al gruppo di controllo. Un RR di 1 indica che il rischio che si verifichi l'evento nei 2 gruppi è uguale. Un RR <1 indica che il rischio nel gruppo degli esposti/trattati è inferiore rispetto al gruppo di controllo.

Sensibilità

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

Specificità

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

Spectrum bias

quando un test presenta sensibilità e specificità variabili in base alle manifestazioni cliniche, o alla loro intensità, della malattia diagnosticata da quel test.

Statisticamente significativo

in uno studio indica una bassa probabilità che la misurazione dell'associazione stimata nel campione osservato sia dovuta al caso. Convenzionalmente si fa riferimento come valore soglia al livello di significatività del 5% ($p < 0,05$), che significa che la probabilità che il risultato osservato sia dovuto al caso si presenterebbe una volta su 20 (5%). Il livello di significatività scelto come soglia può essere anche inferiore e dipenderà dal grado di certezza con cui si vuole escludere che l'associazione stimata sia attribuibile al caso.

Studio caso-controllo

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

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

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

Studio di coorte

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

Studio sperimentale

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

Survey

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

Valore predittivo negativo (VPN)

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

Valore predittivo positivo (VPP)

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

Vero negativo

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

Vero positivo

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

Glossario microbiologico clinico

Amoxicillina

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

Esame colturale

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

Faringotonsillite streptococcica

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

Febbre reumatica

sinonimo: malattia reumatica, reumatismo articolare acuto; usati indifferentemente nella linea guida. Complicanza non suppurativa delle infezioni da *Streptococcus pyogenes* caratterizzata da lesioni infiammatorie focali multiple a genesi autoimmune che interessano il cuore (cardite reumatica), il sistema nervoso centrale (corea), le articolazioni (poliartrite migrante) e la cute (noduli sottocutanei ed eritema marginato). Dopo la fase acuta possono residuare danni cardiaci permanenti soprattutto a carico delle valvole mitralica e/o aortica. I segni di malattia sono classificati secondo Jones in criteri maggiori (poliartrite migrante, cardite, eritema marginato, noduli sottocutanei e corea) e minori (febbre, artralgie, indici infiammatori, allungamento dell'intervallo PR all'ECG, insufficienza mitralica o aortica all'ecocardiogramma): la diagnosi si basa sulla presenza di due criteri maggiori o di uno maggiore e due minori associati all'evidenza di pregressa infezione da *S. pyogenes* (TAS elevato o tampone faringeo positivo)

RAD

test rapidi per il rilevamento degli antigeni streptococcici (*Rapid Antigen Detection test*). Sono test di facile utilizzo, che possono essere eseguiti in ambulatorio e che, utilizzando diverse metodiche (agglutinazione su latex, metodiche immunoenzimatiche - EIA, metodiche immuno-ottiche - OIA), riescono in pochi minuti a dare una risposta sulla presenza dello

Streptococcus pyogenes nel faringe del paziente. Si basano sul prelievo del materiale tramite tampone. Attualmente i più diffusi sono gli EIA, anche detti RAD di seconda generazione.

Rash scarlattiniforme

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

Streptococcus

un genere batterico di cocchi gram-positivi che si presentano in coppie o catene. Esistono molte specie di streptococchi commensali dell'uomo o degli animali; alcune di queste possono essere altamente patogene.

Streptococcus pyogenes (*S. pyogenes*)

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

Streptococchi viridanti

un gruppo ampio ed eterogeneo principalmente costituito da streptococchi alfa-emolitici. Tali microrganismi colonizzano alla nascita le vie respiratorie e presentano di solito un basso grado di patogenicità. Questo gruppo di microrganismi include molte specie tra cui: *Streptococcus mitis*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus sobrinus* e il gruppo dello *Streptococcus anginosus*.

Titolo antistreptolisinico (TAS)

test laboratoristico eseguito sul sangue in cui vengono ricercati e dosati gli anticorpi antistreptolisina-O al fine di diagnosticare infezioni pregresse o recenti da Streptococchi beta-emolitici di gruppo A. Un TAS elevato non permette da solo la diagnosi di infezione in atto o recente, che è invece indicata da un incremento significativo del titolo in due misurazioni successive, effettuate con un intervallo di 10-14 giorni. Non è un esame indicato nella diagnosi eziologica della faringotonsillite.

Riassunto delle raccomandazioni

Prevenzione

RACCOMANDAZIONE FORTE	<p>Per proteggere il bambino dal rischio di sviluppare infezioni respiratorie, fra cui anche la faringotonsillite, si raccomanda:</p> <ul style="list-style-type: none">• l'allattamento al seno prolungato ed esclusivo per 6 mesi• la non esposizione al fumo di sigaretta• che il bambino si lavi le mani con acqua e sapone dopo l'uso del bagno, prima di mangiare e quando le mani sono evidentemente sporche
------------------------------	---

OPINIONE DEL PANEL	<p>È utile informare i genitori, anche tramite materiale scritto, delle risorse disponibili nel territorio (Aziende sanitarie, Enti locali, settore del volontariato/gruppi di auto-mutuo-aiuto) a sostegno dell'allattamento al seno e per la cessazione della dipendenza da tabacco.</p> <p>È utile diffondere il materiale per il lavaggio delle mani.</p>
---------------------------	---

Diagnosi

RACCOMANDAZIONE FORTE	<p>In un bambino di età superiore ai due anni con faringodinia e sospetta faringite streptococcica è raccomandato il seguente approccio diagnostico, caratterizzato da maggiore appropriatezza in termini di efficacia, fattibilità e costo:</p> <ul style="list-style-type: none">• valutazione clinica con <i>score</i> di McIsaac (punteggio da 0 a 5)• decisione di prescrivere o meno l'antibiotico o di effettuare un approfondimento diagnostico con test rapido (RAD) in base al punteggio ottenuto:<ul style="list-style-type: none">- punteggio ≤ 2: la diagnosi è ragionevolmente esclusa, non vi è indicazione a eseguire il RAD né a prescrivere l'antibiotico- punteggio 3 o 4: è indicata l'esecuzione del RAD utilizzando un test di nuova generazione; l'antibiotico viene prescritto ai positivi al RAD- punteggio 5: la diagnosi è molto probabile, è indicata la prescrizione dell'antibiotico senza eseguire il RAD <p>In questa linea guida i RAD di nuova generazione sono preferiti alla coltura del tampone faringeo perché riducono i tempi di attesa, hanno un'accuratezza diagnostica simile e hanno costi minori.</p>
------------------------------	---

Trattamento

RACCOMANDAZIONE FORTE

Per la terapia della faringotonsillite streptococcica l'antibiotico raccomandato è **amoxicillina**. *Streptococcus pyogenes* è sempre sensibile a questo antibiotico.

RACCOMANDAZIONE FORTE

Per la terapia della faringotonsillite streptococcica si raccomanda di somministrare **amoxicillina** al dosaggio di **50 mg/Kg/die** suddivisa **in due dosi al giorno** (ogni 12 ore) **per 6 giorni**.

RACCOMANDAZIONE DEBOLE

In caso di pregressa e **accertata reazione allergica di tipo I** alle penicilline si suggerisce di utilizzare **macrolidi**; le resistenze di *Streptococcus pyogenes* ai macrolidi in Emilia-Romagna, pur in significativa riduzione, sono ancora presenti ed è quindi necessario un attento *follow up* dei bambini trattati con questi antibiotici.

Se la precedente reazione allergica alle penicilline **non era di tipo I**, è possibile utilizzare una **cefalosporina**.

RACCOMANDAZIONE FORTE

Dopo un episodio di faringotonsillite si raccomanda di **non eseguire l'esame di "controllo" a fine terapia** (RAD, esame colturale).

Questo è inutile e può generare la prescrizione di trattamenti inappropriati.

Gestione del portatore cronico di *Streptococcus pyogenes*

RACCOMANDAZIONE FORTE

Si raccomanda di **sospettare lo stato di portatore cronico** di piogene quando:

- non si osservi una pronta risposta (dopo 24-48 ore) alla terapia antibiotica pur in presenza di clinica suggestiva e RAD positivo
- si manifestino frequenti episodi di faringotonsillite con RAD positivo (tre o più episodi in 12 mesi)
- si ottenga un RAD positivo in fase di benessere del bambino

RACCOMANDAZIONE DEBOLE

Si suggerisce di **trattare il portatore cronico** di piogene con mal di gola **solo** in caso di sintomatologia francamente suggestiva di infezione da piogene (*score* di McIsaac pari a 4-5).

In assenza di un netto miglioramento clinico dopo 24-48 ore dall'inizio del trattamento, si consiglia di sospenderlo.

**RACCOMANDAZIONE
FORTE**

Il **trattamento** del portatore cronico al fine di eradicare il piogene **non è raccomandato di routine**.

**RACCOMANDAZIONE
DEBOLE**

Potrebbe essere indicato il trattamento del portatore cronico per **eradicare** il piogene nei **seguenti casi**:

- convivenza con persona affetta da reumatismo articolare acuto
- ripetute infezioni da piogene in famiglia
- epidemia di malattia reumatica o di infezioni invasive da piogene in una comunità ristretta

**RACCOMANDAZIONE
DEBOLE**

In caso ci sia l'indicazione a **eradicare** lo *Streptococcus pyogenes*, si suggerisce di utilizzare la **clindamicina**.

Altri aspetti della gestione delle faringotonsilliti streptococciche

**RACCOMANDAZIONE
FORTE**

In caso di faringotonsillite la prescrizione di paracetamolo o di ibuprofene è raccomandata per la riduzione dei **sintomi acuti**.

**RACCOMANDAZIONE
FORTE**

Si raccomanda di fornire sistematicamente ai genitori di bambini con faringotonsillite streptococcica l'**informazione** relativa a prevenzione, storia naturale dell'infezione, terapia antibiotica e *follow up*, e di verificarne la comprensione.

L'uso di materiale scritto può aumentare l'adesione alle scelte terapeutiche proposte e soddisfare le attese dei genitori.

1. Introduzione

1.1. Razionale

Le ragioni espresse nel 2007 per istituire un gruppo di lavoro regionale sulla gestione delle faringotonsilliti in età pediatrica sono tutt'ora valide: le faringotonsilliti sono frequenti fra i bambini, causano ripetute visite in ambulatorio e in Pronto soccorso e si associano a prescrizioni inappropriate di antibiotici.

Le faringiti infatti, come altre infezioni delle alte vie respiratorie comuni in età pediatrica, sono spesso causate da virus e solo in un terzo circa dei casi sono dovute a infezione da Streptococco beta emolitico di gruppo A (Michigan Quality Improvement Consortium, 2013; De Martino *et al.*, 2012; SIGN, 2010). La difficoltà nel distinguere clinicamente le infezioni di origine virale da quelle batteriche è una delle cause di inappropriata prescrizione antibiotica (Hersh *et al.*, 2013; Sih, Bricks, 2008). L'eccessivo uso di antibiotici è un problema che si associa a:

- effetti collaterali,
- visite ambulatoriali e accessi inappropriati in Pronto soccorso,
- aumento delle resistenze batteriche agli antibiotici.

In particolare l'aumento delle resistenze dei batteri agli antibiotici di uso comune è un pericolo per il singolo e per la comunità, dal momento che induce il ricorso ad antibiotici ad ampio spettro, più costosi e che a loro volta inducono ancora più resistenze (Vodicka *et al.*, 2013).

Alcuni criteri epidemiologici, come l'età, possono essere utilizzati per ridurre l'uso indiscriminato di antibiotici nel corso di episodi di faringodinia. La probabilità che la faringite sia causata da *Streptococcus pyogenes* è infatti trascurabile nei bambini fino ai due anni (De Martino *et al.*, 2012; IDSA, 2012; Shaikh *et al.*, 2012): in questi pazienti l'esecuzione di test diagnostici porta facilmente a sovradiagnosi (test falsamente positivi) e non andrebbe quindi eseguita.

In Emilia-Romagna nel 2004 il tasso di prescrizione di antibiotici era pari a 1.192 per 1.000 bambini-anno (0-14 anni) e il tasso di trattamento (insieme di prescrizioni comprese nell'arco di 10 giorni) era pari a 1.055 per 1.000 bambini-anno (Gagliotti *et al.*, 2006), con un picco evidente nel gruppo 1-6 anni, che coincide con il picco di frequenza delle comuni patologie infettive respiratorie. Nel 2013 questi dati sono rispettivamente pari a 1.063 prescrizioni per 1.000 bambini-anno e 935 trattamenti per 1.000 bambini-anno (Gagliotti *et al.*, 2014), evidenziando quindi un lieve calo rispetto agli anni precedenti (*Tabella 1*).

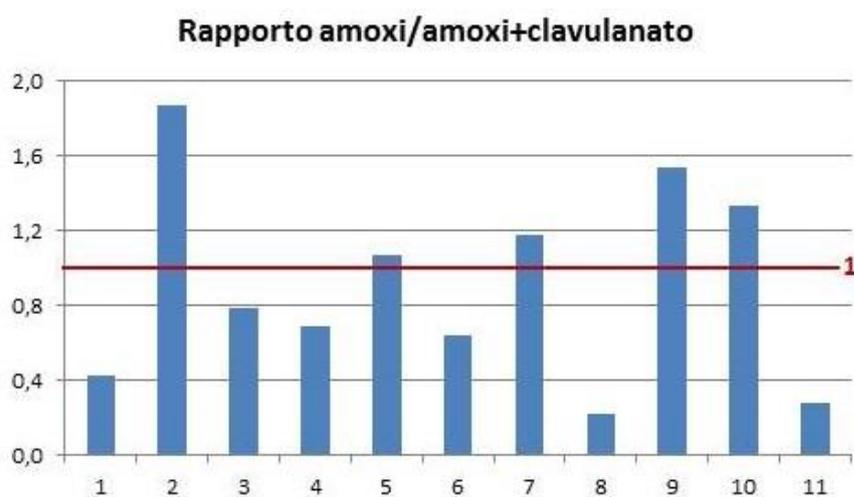
Tabella 1. Tasso di prescrizioni e trattamenti (per 1.000 bambini-anno) in età pediatrica (0-14 anni) in Emilia-Romagna, 2004-2013

	2004	2013	Differenza assoluta
Tasso di prescrizioni	1.192	1.063	-129
Tasso di trattamenti	1.055	935	-120

Non è noto se questo calo sia associato a una gestione delle faringotonsilliti più appropriata; è però possibile dedurre che la modalità prescrittiva di antibiotici in età pediatrica è ancora molto sbilanciata. Amoxicillina, antibiotico di prima scelta nella gran parte delle infezioni batteriche in età pediatrica comprese le faringotonsilliti, è ancora poco prescritta rispetto all'associazione amoxicillina-acido clavulanico: in Emilia-Romagna il rapporto fra le due molecole (amoxicillina/amoxicillina-acido clavulanico) in termini di prescrizione è pari a 0,77 con ampie variazioni fra Aziende sanitarie: solo 5 delle 11 Aziende³ della Regione hanno un rapporto amoxicillina/amoxicillina+acido clavulanico superiore a 1 (*Figura 1*).

A titolo di confronto, nei Paesi europei caratterizzati da un più basso tasso di prescrizioni di antibiotici in età pediatrica (300-500 prescrizioni/1.000 bambini-anno) e livelli di antibioticoresistenza decisamente meno preoccupanti di quelli presenti in Emilia-Romagna il rapporto è inverso: si prescrive amoxicillina in quantità doppia o tripla rispetto all'associazione amoxicillina-acido clavulanico (Lass *et al.*, 2013).

Figura 1. Rapporto fra prescrizioni di amoxicillina e prescrizioni di amoxicillina-acido clavulanico in età pediatrica (0-14 anni) in Emilia-Romagna, per Azienda, dati 2013



³ I dati, riferiti al 2013, considerano l'Azienda USL della Romagna suddivisa in 4 Aziende: Ravenna, Forlì, Cesena e Rimini.

1.2. Obiettivo

Obiettivo di questa linea guida è migliorare la gestione degli episodi di faringotonsillite in età pediatrica riducendo l'utilizzo eccessivo e improprio degli antibiotici e aumentando le conoscenze delle famiglie in relazione a questa condizione. In particolare questa linea guida risponde ai seguenti quesiti clinici.

- Quesito 1. Quali misure preventive possono essere implementate per ridurre l'incidenza di faringite nella popolazione pediatrica?
- Quesito 2. In un bambino con faringodinia qual è l'approccio più corretto per identificare le faringiti streptococciche?
- Quesito 3. In caso di RAD negativo è necessaria la coltura da tampone faringeo di conferma (strepto coltura)?
- Quesito 4. In un bambino con faringotonsillite streptococcica qual è la terapia antibiotica indicata?

Inoltre, vengono ripresi i quesiti già affrontati nella precedente versione (Di Mario *et al.*, 2007).

- Quesito 5. In caso di faringotonsillite streptococcica è necessario eseguire l'esame di controllo a fine terapia?
- Quesito 6. Quando sospettare lo stato di portatore cronico di *Streptococcus pyogenes*?
- Quesito 7. Quando trattare il portatore cronico di *Streptococcus pyogenes*?
- Quesito 8. È necessario eradicare il piogene nel portatore cronico?
- Quesito 9. In un bambino con faringotonsillite quali terapie di supporto possono essere utili?
- Quesito 10. Che cosa e come comunicare ai genitori di un bambino con faringotonsillite streptococcica?

1.3. A chi si rivolge

Questa linea guida si rivolge ai professionisti che assistono i bambini, quindi pediatri di libera scelta, pediatri ospedalieri - in particolare quelli che operano nei Dipartimenti di emergenza -, specialisti in otorinolaringoiatria, pediatri di comunità, medici di medicina generale che possono avere in carico pazienti di età uguale o superiore ai sei anni, medici di guardia medica, infermieri pediatrici.

Una campagna informativa sull'uso appropriato degli antibiotici predisposta specificatamente per i cittadini sarà inoltre realizzata tramite i professionisti e le scuole nel periodo di diffusione di questa linee guida (*Allegato 1*).

1.4. Popolazione *target*

In questa linea guida vengono fornite indicazioni basate su prove di efficacia per la gestione dei casi di faringite in pazienti di età compresa fra 3 e 14 anni: al di fuori di questa fascia di età l'infezione da *Streptococcus pyogenes* è, come detto, rara.

La linea guida non è applicabile a bambini con patologie di base gravi o con precedenti episodi di malattia reumatica.

La linea guida non affronta il tema delle faringotonsilliti ricorrenti e dell'indicazione alla tonsillectomia.

2. Metodologia

La linea guida, sviluppata da un gruppo multidisciplinare (pediatri, otorinolaringoiatri ed epidemiologi) della Regione Emilia-Romagna, aggiorna la prima edizione della linea guida del 2007 (Di Mario *et al.*, 2007). Il gruppo di professionisti coinvolti è responsabile di:

- identificare i quesiti clinici rilevanti nella gestione e trattamento della faringotonsillite;
- cercare e valutare le prove di efficacia;
- formulare e votare le raccomandazioni;
- collaborare all'implementazione delle raccomandazioni.

La linea guida - elaborata all'interno del progetto ProBA (Progetto Bambini e Antibiotici) promosso dall'Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna⁴ sulla base di prove di efficacia - è stata valutata da un gruppo di revisori esterni; i suggerimenti dei revisori non accolti perché in contrasto con gli studi identificati o con le decisioni prese dal gruppo di lavoro regionale sono riportati e commentati in un Allegato (*Allegato 2*).

È stato sviluppato e pubblicato un breve questionario *online* rivolto ai genitori per condividere l'iniziativa, raccogliere il loro giudizio sulla fattibilità delle raccomandazioni principali e capirne i bisogni informativi su questa patologia, così comune in età pediatrica (*Allegato 3*).

Conflitto di interessi: formalmente interpellati (vedi modulo della dichiarazione in *Allegato 4*), i componenti del gruppo di lavoro hanno dichiarato l'assenza di conflitto di interessi.

2.1. Strategia di ricerca delle prove di efficacia

La linea guida si basa su una revisione sistematica in letteratura di prove di efficacia atte a fornire risposte ai quesiti clinici individuati dal gruppo di lavoro; questa revisione aggiorna la precedente ricerca effettuata per la linea guida pubblicata nel 2007 (nuovi limiti temporali 1/5/2007-31/7/2013, strategia di ricerca in *Allegato 5*); una seconda ricognizione della letteratura per valutare le più recenti pubblicazioni è stata svolta prima della stesura definitiva delle linee guida nel luglio 2014.

Come per le precedente versione si segue il principio di saturazione teoretica (Khan, Coomarasamy, 2004; Lilford *et al.*, 2001) selezionando - sulla base di criteri di qualità (Grilli, 2002) - le linee guida identificate. Le linee guida utilizzate come riferimento nella stesura di questo documento sono:

- National Institute for Health and Clinical Excellence. Centre for Clinical Practice. *Respiratory tract infections - antibiotic prescribing. Prescribing of antibiotics for self-limiting respiratory tract infections in adults and children in primary care* (Clinical guideline, n. 69). Londra (UK), luglio 2008, ribadita nel 2012 (NICE, 2008)

⁴ http://assr.regione.emilia-romagna.it/it/aree_attivita/rischio-infettivo/progetti/progetto-proba (ultimo accesso maggio 2015)

- Scottish Intercollegiate Guidelines Network. *Management of sore throat and indications for tonsillectomy. A national clinical guideline*, n. 117. Aprile 2010 (SIGN, 2010)
- Infectious Diseases Society of America. Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, Gerber MA, Kaplan EL, Lee G, Martin JM, Van Beneden C. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2012; 55: e86-102 (IDSA, 2012)
- De Martino M, Mansi N, Principi N, Serra A. *Gestione della faringotonsillite in età pediatrica*. Dipartimento di scienze per la salute della donna e del bambino, Università degli studi di Firenze, Azienda ospedaliero-universitaria Anna Meyer, Firenze (De Martino *et al.*, 2012)
- Institute for Clinical Systems Improvement. Snellman L, Adams W, Anderson G, Godfrey A, Gravley A, Johnson K, Marshall P, Myers C, Nesse R, Short S. *Diagnosis and Treatment of Respiratory Illness in Children and Adults*. Updated January 2013 (ICSI, 2013)
- Michigan Quality Improvement Consortium Guideline 2013. *Acute pharyngitis in children 2-18 years old*. Southfield (MI), Michigan Quality Improvement Consortium Guideline; gennaio 2013 (Michigan, 2013)

La ricerca è poi proseguita con l'identificazione di studi primari e secondari (a partire da quelli caratterizzati da maggiore forza, come le revisioni sistematiche di studi controllati randomizzati - RCT - e singoli RCT), per aggiornare le evidenze contenute nelle linee guida di riferimento e dare risposte ai quesiti clinici identificati dal gruppo di lavoro ma non affrontati nelle linee guida considerate.

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

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

Questa linea guida è il risultato del processo di aggiornamento della precedente linea guida del 2007. La linea guida verrà aggiornata qualora compaiano sostanziali novità che ne alterino la validità; ogni aggiornamento significativo del documento sarà segnalato sul sito dell'Agenzia sanitaria e sociale regionale.⁶

⁵ <http://assr.regione.emilia-romagna.it/it/servizi/pubblicazioni/dossier/doss253>
(ultimo accesso maggio 2015)

⁶ <http://assr.regione.emilia-romagna.it/> (ultimo accesso maggio 2015)

2.2. Livello delle prove di efficacia e grado delle raccomandazioni

Coerentemente con la precedente versione, si è fatto riferimento ai principi adottati dal gruppo di lavoro del GRADE - *Grades of Recommendation Assessment, Development and Evaluation* (Atkins *et al.*, 2004), che includono la semplicità (due gradi di raccomandazioni, forte o debole) e la trasparenza delle valutazioni alla base dell'attribuzione del livello delle prove di efficacia e del grado delle raccomandazioni. L'aspetto caratterizzante del GRADE è che esso non assume una corrispondenza diretta ed esclusiva fra il disegno dello studio, il livello di prova di efficacia e il grado di raccomandazione. In questa linea guida, nell'attribuire il livello delle evidenze e il grado delle raccomandazioni, si è utilizzata una versione semplificata del GRADE (Guyatt *et al.*, 2006) che prevede:

- l'uso di tre livelli per definire la qualità delle prove di efficacia;
- la definizione di raccomandazione forte (che corrisponde a "sicuramente da fare" o "sicuramente da non fare") e raccomandazione debole ("probabilmente da fare" o "probabilmente da non fare").

Sempre per coerenza con la precedente versione delle linee guida e per non complicare la lettura delle raccomandazioni si è deciso di non riportare la cosiddetta "direzione della raccomandazione" (positiva o negativa), che viene però chiaramente esplicitata nel testo della raccomandazione (si raccomanda di fare: direzione positiva; si raccomanda di non fare: direzione negativa).

Il livello delle prove di efficacia (qualità elevata, moderata, bassa) viene attribuito a partire dal disegno dello studio (RCT: qualità elevata; studio osservazionale: qualità bassa).

Si considerano inoltre la presenza di *bias*, eterogeneità, validità esterna e dimensione del campione degli studi considerati (tutti fattori negativi che possono ridurre la qualità delle prove di efficacia, per esempio un RCT con due o più limiti può essere classificato come prova di efficacia di qualità bassa) e la presenza di un'associazione molto forte, di un effetto dose-risposta, di *bias* che vanno nella direzione di sottostimare la forza dell'associazione (tutti fattori positivi che incrementano la qualità delle prove di efficacia, per esempio uno studio osservazionale con due o più di queste caratteristiche può essere classificato come prova di efficacia di qualità elevata). Prove di efficacia derivanti da opinione di esperti vengono sempre classificate come bassa qualità.

Il grado della raccomandazione (forte o debole) è un giudizio finale basato sulla valutazione di diverse componenti il cui valore è esplicitato contestualmente alla raccomandazione (Guyatt *et al.*, 2006). In questa linea guida si è deciso di presentare il livello delle prove di efficacia nel Paragrafo che correda la raccomandazione e che descrive le componenti che hanno portato al giudizio finale. Queste componenti sono:

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

- bilancio rischi/benefici;
- fattibilità della raccomandazione.

Infine per ogni raccomandazione viene riportato il risultato della votazione dei componenti del panel regionale (D'accordo xx/xx).

La struttura della linea guida è stata rinnovata: con una barra verticale rossa sono evidenziate le novità rispetto alla precedente edizione (Di Mario *et al.*, 2007) e le differenze con altre linee guida conosciute dai pediatri; con una barra verticale verde sono segnalati i contenuti di interesse pratico per i professionisti.

Inoltre, nell'ottica di aumentare la fruibilità del documento, sono stati inseriti negli allegati alcuni strumenti pratici per il *counselling* e la prevenzione. Infine, per ridurre le dimensioni del documento e renderne più facile la consultazione, le tabelle di sintesi sulle evidenze di letteratura utilizzate per formulare le raccomandazioni sono state scorporate dal documento cartaceo e sono disponibili *online* sul sito dell'Agenzia sanitaria e sociale dell'Emilia-Romagna.⁷

⁷ <http://assr.regione.emilia-romagna.it/it/servizi/pubblicazioni/dossier/doss253>
(ultimo accesso maggio 2015)

3. Epidemiologia e prevenzione

Le faringitotonsilliti sono comunemente causate da infezioni virali, spesso da *Adenovirus*: queste infezioni sono destinate a risolversi spontaneamente. In un terzo circa dei casi, invece, l'infezione è causata da *Streptococcus pyogenes*, un batterio che deve essere trattato con antibiotici. L'infezione da streptococco piogene può infatti associarsi a complicanze di tipo suppurativo - otite, sinusite, ascesso peritonsillare - e non suppurativo - tradizionalmente la glomerulonefrite post-streptococcica e la malattia reumatica. Quest'ultima è talmente rara oggi che non sono disponibili evidenze che dimostrino la possibilità di prevenirla trattando la faringite streptococcica (De Martino *et al.*, 2012; ICSI, 2013; Michigan, 2013; SIGN, 2010).

Dati internazionali indicano che l'infezione *Streptococcus pyogenes* è rara nei bambini fino ai due anni, è più frequente nel periodo autunno-invernale (De Martino *et al.*, 2012; ICSI, 2013; Michigan, 2013; SIGN, 2010) e in presenza di sintomi clinici tipici (Fine *et al.*, 2012).

Una metanalisi di 29 studi riporta una prevalenza di infezione da streptococco piogene fra i bambini di tutte le età con faringite pari a 37% (IC 95% 32-43%); la prevalenza nei bambini di età minore di 5 anni è inferiore, pari a 24% (IC 95% 21-26%) (Shaikh *et al.*, 2010).

Non sono stati reperiti dati italiani recenti sull'incidenza di faringite streptococcica. Una rilevazione condotta in un anno nella provincia di Modena (dati raccolti nel 2012) coinvolgendo tutti i pediatri di libera scelta dell'Azienda sanitaria indica un'incidenza di sospetta faringite streptococcica (casi di faringodinia in cui il PLS utilizza lo *score* di McIsaac e il test rapido RAD) pari a 39,5 casi ogni 1.000 bambini/anno. Di questi, il 47,4% ha un'infezione streptococcica (RAD positivo) (Ferrari, comunicazione personale).

Quesito 1.

Quali misure preventive possono essere implementate per ridurre l'incidenza di faringite nella popolazione pediatrica?

Solo una delle linee guida consultate (ICSI, 2013) si sofferma sulla prevenzione della faringite e delle infezioni delle alte vie respiratorie identificando, sulla base di molteplici studi osservazionali sia retrospettivi sia prospettici, i seguenti fattori protettivi modificabili:

- allattamento al seno prolungato ed esclusivo per i primi sei mesi;
- lavaggio delle mani.

Studi primari e secondari a ulteriore sostegno di queste raccomandazioni sono presentati di seguito, suddivisi per intervento preventivo considerato.

Allattamento al seno

Una revisione sistematica di studi di coorte condotta dall'American Academy of Pediatrics ha rilevato che il rischio di infezione respiratoria nei bambini che prendono solo latte di formula è significativamente aumentato (+63% di incremento assoluto del rischio) rispetto ai bambini che sono stati allattati esclusivamente al seno per 6 mesi, anche nei Paesi occidentali (AAP, 2012). La coerenza degli studi, la plausibilità biologica, l'effetto dose-risposta (più è prolungato ed esclusivo l'allattamento al seno, maggiori sono i benefici riscontrati) aumentano la forza delle prove di efficacia.

A sostegno della raccomandazione sull'allattamento si riporta in Allegato 6 uno strumento ancora poco diffuso: le curve per la valutazione della crescita basate sullo standard dei bambini allattati al seno (WHO, 2009). Può capitare infatti che l'allattamento al seno esclusivo venga precocemente interrotto con l'integrazione di latte artificiale nell'errata convinzione che il bambino stia crescendo poco; può invece trattarsi della normale crescita del lattante nutrito al seno, che ha una curva diversa e meno ripida di quella dei bambini nutriti in prevalenza con latte artificiale, la cui crescita è rappresentata nelle curve non WHO comunemente in uso fra i pediatri.

Una copia cartacea delle curve di crescita verrà inoltre distribuita ai pediatri di libera scelta della Regione Emilia-Romagna insieme alla versione breve della linea guida.

Lavaggio delle mani

Si stima che l'80% delle comuni infezioni vengano diffuse attraverso le mani. Il lavaggio delle mani con acqua e sapone sia dei bambini sia delle persone che se ne prendono cura è il modo migliore per prevenire la diffusione di infezioni delle vie respiratorie.⁸ Per la prevenzione delle infezioni in comunità è necessario lavare le mani con acqua e sapone (lavaggio sociale) per almeno 20 secondi, strofinando energicamente le mani, sciacquando con abbondante acqua per evitare che i residui di sapone irritino la cute e asciugando accuratamente con una salviettina usa e getta. Il lavaggio dovrebbe avvenire prima di mangiare, dopo essere stato in bagno e quando le mani sono evidentemente sporche.

Una revisione sistematica di 67 studi di diverso disegno pubblicati fra il 1980 e il 2010 ha valutato l'efficacia di metodi non farmacologici nel ridurre la diffusione di infezioni respiratorie (Jefferson *et al.*, 2011). Fra gli studi riportati, 7 osservazionali di tipo caso-controllo e di bassa qualità hanno rilevato un dimezzamento del rischio di infezione in presenza di frequente lavaggio delle mani con acqua e sapone (OR 0.54; IC95% 0,44-0,67); un *trial* controllato di alta qualità ha rilevato nei bambini fino a 24 mesi di vita una riduzione significativa delle infezioni respiratorie grazie al lavaggio delle mani (RR 0.90; IC95% 0,83-0,97). Un'altra revisione sistematica di 16 studi di diverso disegno pubblicati fra il 1997 e il 2011 ha confermato l'effetto protettivo del lavaggio delle mani nel ridurre le infezioni respiratorie, soprattutto nei bambini che frequentano la scuola e i centri per l'infanzia (Warren-Gash *et al.*, 2013). Prove indirette dell'efficacia del lavaggio delle mani e di campagne che promuovono questa pratica sono state

⁸ Per approfondimenti si veda il sito canadese *Do Bugs Need Drugs?*
<http://www.dobugsneeddrugs.org/> (ultimo accesso maggio 2015)

raccolte in Svezia nel corso della pandemia influenzale del 2009: si è registrata una significativa riduzione dell'utilizzo di antibiotici in tutte le fasce di età, compresa quella dei bambini fra 0-6 anni (da 330 prescrizioni/1.000 bambini nel 2008 a 298 prescrizioni/1.000 bambini nel 2009 in questa fascia di età), associata a un calo delle assenze scolastiche del 12% e delle assenze dal lavoro dei genitori per assistere i bambini malati del 7%. Una possibile spiegazione è che le ripetute campagne di promozione del lavaggio delle mani condotte in occasione della pandemia abbiano contribuito a tale riduzione (STRAMA, 2009).

Fumo di sigaretta

L'associazione fra fumo di sigaretta e più frequenti episodi di faringiti e tonsilliti è stata studiata e confermata già in passato (Hinton *et al.*, 1993; Peters *et al.*, 1996; Willatt, 1986). Possibili meccanismi eziologici sono la modifica della flora orofaringea, la disfunzione mucociliare e la maggiore frequenza di cross-infezioni nei fumatori e in chi è esposto al fumo passivo. Pur non essendo citato da alcuna linea guida relativa alla faringotonsillite, è ragionevole raccomandare ai genitori di non esporre il proprio bambino al fumo di sigaretta, non solo per la prevenzione delle faringotonsilliti ma anche per gli innumerevoli vantaggi che questo comporta. Evitare l'esposizione al fumo di sigaretta si associa a vantaggi per la salute di tutta la famiglia e va quindi raccomandato sempre.

Studi condotti fra il 2009 e il 2013 in Scozia hanno misurato la presenza di particolato fine (PM 2.5, lo stesso prodotto dai gas di scarico degli autoveicoli) qualora ci sia una persona che fuma dentro casa: il livello è 31 mcg/m³, contro i 3 mcg/m³ nelle case in cui nessuno fuma. Considerando che la mortalità per malattie cardiovascolari aumenta del 5-10% ogni 10 mcg/m³ di incremento di particolato fine, è evidente la necessità di evitare di fumare in ambienti chiusi in cui siano presenti altre persone (come le case o le automobili) (Semple *et al.*, 2014).

Fra le altre misure preventive studiate si cita, perché spesso presentato ai pediatri, l'uso dei probiotici orali. Un unico studio italiano ha valutato l'efficacia del probiotico orale *Streptococcus salivarius K12* (Bactoblis) - ritenuto un antagonista di batteri patogeni - nel prevenire le otiti medie acute e le faringotonsilliti ricorrenti: la qualità dello studio è bassa (campione piccolo - 82 bambini - di cui non sono descritti i criteri di inclusione ed esclusione; il gruppo di controllo non riceve alcun placebo; confronto non eseguito fra gruppo di intervento e gruppo di controllo) (Di Pierro *et al.*, 2012). Sulla base delle attuali prove di efficacia non è quindi possibile raccomandare l'uso dei probiotici orali nella prevenzione delle faringotonsilliti.

RACCOMANDAZIONE FORTE

Per proteggere il bambino dal rischio di sviluppare infezioni respiratorie, fra cui anche la faringotonsillite, si raccomanda:

- **l'allattamento al seno** prolungato ed esclusivo per 6 mesi
- la **non** esposizione al **fumo di sigaretta**
- che il **bambino si lavi le mani** con acqua e sapone dopo l'uso del bagno, prima di mangiare e quando le mani sono evidentemente sporche

Raccomandazione basata su studi osservazionali di diversa qualità, coerenti nei risultati, trasferibili alla popolazione di interesse. Gli interventi preventivi proposti sono fattibili e utili anche per la promozione del benessere generale del bambino e della sua famiglia. Il bilancio rischi/benefici è a favore dell'implementazione della raccomandazione.

D'accordo 19/19

Per facilitare l'implementazione della precedente raccomandazione si suggerisce ai professionisti di dotarsi di una lista delle risorse presenti nel territorio attive nel settore della promozione dell'allattamento al seno (Spazi mamme e ambulatori dell'allattamento presenti nei Consultori e in alcuni Punti nascita) e del sostegno per la cessazione della dipendenza dal tabacco (Centri antifumo aziendali, ambulatori tabagismo, piattaforme *online*,⁹ iniziative quali *Scommetti che smetti?*) i cui dettagli sono reperibili nella Guida ai Servizi della Regione Emilia-Romagna¹⁰ e nel sito dei Consultori.¹¹

In Emilia-Romagna¹² è inoltre attiva una rete di gruppi di auto-mutuo-aiuto (gruppi AMA) che collabora con le Aziende sanitarie anche su questi temi; i riferimenti sono reperibili agli indirizzi:

- <http://mami.org> - per il sostegno all'allattamento
- <http://www.automutuoaiuto.it/>
<http://www.amalo.it/cerca-gruppi-regione/5/Emilia-Romagna/> - per i gruppi di fumatori

Materiale sul lavaggio delle mani rivolto ai bambini è disponibile sul sito della Regione http://salute.regione.emilia-romagna.it/documentazione/materiale-informativo/locandine/A3_CMYK_locandina_sapone.pdf

OPINIONE DEL PANEL

È utile informare i genitori, anche tramite materiale scritto, delle **risorse disponibili nel territorio** (Aziende sanitarie, Enti locali, settore del volontariato/gruppi di auto-mutuo-aiuto) a sostegno dell'allattamento al seno e per la cessazione della dipendenza da tabacco.

È utile diffondere il materiale per il lavaggio delle mani.

Raccomandazione basata sul parere del gruppo. Gli interventi preventivi proposti sono fattibili e utili. Il bilancio rischi/benefici è a favore dell'implementazione della raccomandazione.

D'accordo 19/19

⁹ <http://www.exsmokers.eu/it-it/icoach> (ultimo accesso maggio 2015)

¹⁰ <http://salute.regione.emilia-romagna.it/> [digitare "Centri antifumo" e "Ambulatori tabagismo" nel box "Guida ai servizi" in alto a sinistra] (ultimo accesso maggio 2015)

¹¹ http://www.consultoriemiliaromagna.it/prestazioni_dei_consultori_familiari.html (ultimo accesso maggio 2015)

¹² Tutti gli indirizzi indicati sono stati verificati a maggio 2015.

4. Diagnosi

La faringotonsillite streptococcica è solitamente caratterizzata da:

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

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

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

La presenza di sintomi di infezione virale come tosse, congiuntivite e raffreddore riducono la probabilità che la faringotonsillite sia streptococcica (Piñeiro Pérez *et al.*, 2011).

Quesito 2.

In un bambino con faringodinia qual è l'approccio più corretto per identificare le faringiti streptococciche?

La sintomatologia della faringotonsillite non differisce in maniera significativa in relazione ai diversi agenti patogeni; per questo motivo le linee guida internazionali escludono la possibilità di eseguire una diagnosi basata esclusivamente sull'esame clinico (De Martino *et al.*, 2012; ICSI, 2013; IDSA, 2012; Michigan, 2013; SIGN, 2010).

Esistono diversi *score* clinici per valutare i sintomi correlati all'infezione streptococcica: negli adulti è utilizzato lo *score* di Centor, nei bambini la sua versione modificata, nota anche come *score* di McIsaac (*Tabella 2*).

Tabella 2. *Score* clinico di McIsaac per il sospetto di faringotonsillite streptococcica

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

In una popolazione pediatrica (64.789 bambini fra 3 e 14 anni di età) con sintomi di faringite la frequenza di isolamento del piogene aumenta al crescere del punteggio: da 17% nei bambini con *score* pari a 1 fino a 68% nei bambini con *score* pari a 5 (*Tabella 3*) (Fine *et al.*, 2012).

Tabella 3. Correlazione fra *score* clinico e presenza di *Streptococcus pyogenes* (modificata da Fine *et al.*, 2012)

McIsaac <i>score</i>	Isolamento di <i>S. pyogenes</i>
1	17%
2	23%
3	34%
4	50%
5	68%
<i>totale</i>	<i>37%</i>

Occorre peraltro tenere presente che in un soggetto con faringite il rilevamento del piogene tramite RAD o coltura non è in grado di differenziare se si è in presenza di un'infezione acuta o di un portatore cronico (Hill, 2010) (*Capitolo 6*).

Una revisione sistematica della letteratura (BET, 2010) ha incluso 6 studi di validazione dei segni/sintomi per identificare l'infezione da piogene: la revisione conferma l'inadeguatezza della sola diagnosi clinica, anche quando basata sull'insieme di segni e sintomi; lo *score* di McIsaac associato all'uso dei test rapidi ha invece una maggiore accuratezza predittiva.

L'accuratezza del RAD dipende da vari fattori, alcuni intrinseci al test, altri relativi all'esperienza di chi lo esegue (Lean *et al.*, 2014; MHRA, 2005).

Per evitare risultati falsamente positivi il tampone deve toccare esclusivamente le tonsille e il retrofaringe, evitando la lingua; il tampone va sfregato energicamente per ridurre la quota dei falsi negativi, sempre possibili non esistendo test rapidi con sensibilità pari al 100%. La sensibilità e la specificità del RAD in comparazione alla coltura, utilizzata negli studi come *gold standard*, è modificata dalla probabilità pre-test di malattia (fenomeno noto come *spectrum bias*). In presenza di un'infezione da piogene, la capacità del test rapido di rilevarla non è infatti sempre la stessa. Uno studio prospettico su 1.848 pazienti di età compresa fra 3 e 18 anni con faringodinia identifica due variabili indipendenti che influenzano la sensibilità e la specificità del RAD di rilevare l'infezione da streptococco piogene: l'età del soggetto valutato (la probabilità che il test sia positivo è massima nei soggetti fra 5 e 9 anni di età, falsi positivi sono frequenti nei pazienti fino a 2 anni) e il punteggio clinico dei sintomi (più è elevato lo *score* di McIsaac più è probabile che il test rilevi un'infezione da piogene quando presente) (Tanz *et al.*, 2009).

Quesito 3.

In caso di RAD negativo è necessaria la coltura da tampone faringeo di conferma (strepto coltura)?

Sensibilità del RAD

Gli studi sulla validità dei RAD nella diagnosi di faringotonsillite streptococcica in età pediatrica si riferiscono a test con specificità superiore al 95% e sensibilità inferiore al 95% (Hall *et al.*, 2004; MHRA, 2005; Tanz *et al.*, 2009), anche se uno studio del 2001 evidenziava già che per quadri clinici con *score* di McIsaac pari a 5 la sensibilità del RAD nel diagnosticare la faringotonsillite da piogene è pari al 97% (Dimatteo *et al.*, 2001). Tre delle linee guida identificate raccomandano, in caso di sospetto clinico e di RAD negativo, l'esecuzione di una coltura da tampone faringeo nei bambini, ma non negli adulti, in cui l'infezione da piogene è più rara (ICSI, 2013; IDSA, 2012; Michigan, 2013). Soltanto una linea guida, valutando che la sensibilità dei RAD attualmente disponibili e della coltura è sostanzialmente sovrapponibile e che tempi e costi della coltura possono essere elementi critici nella gestione del paziente, raccomanda di non eseguire nei bambini la coltura di conferma dopo RAD negativo (De Martino *et al.*, 2012). In Allegato 7 è riportato un approfondimento sulle caratteristiche dei test (sensibilità, specificità, valore predittivo positivo e negativo)

I RAD attualmente in uso fra i pediatri di libera scelta della Regione Emilia-Romagna hanno valori di sensibilità superiori al 95% (valori riferiti dalle ditte produttrici).

Portatori cronici

Si definisce portatore cronico di *Streptococcus pyogenes* un soggetto che, pur albergando il piogene in gola, non ha un'infezione in corso, cioè non presenta un aumento del titolo antistreptolisinico in due rilevazioni successive (Johnson *et al.*, 2010).

Gli studi hanno dimostrato che alla base dello stato di portatore cronico vi è una delezione genica che riduce la virulenza dello streptococco modificandone la capsula e ne determina il fenotipo portatore (Blandino *et al.*, 2011; Flores *et al.*, 2013, 2014). Questa stessa modifica è responsabile della scarsa o nulla capacità di diffondere l'infezione e di sviluppare complicanze suppurative e non suppurative del soggetto portatore cronico (Hill, 2010; Johnson *et al.*, 2010).

Come detto, né il RAD né la coltura sono in grado di differenziare un portatore cronico da un soggetto con infezione acuta da piogene.

La quota di portatori cronici in età pediatrica è stata variamente stimata: fra il 10% e il 25% nella linea guida statunitense (ICSI, 2013) e fino al 40% in quella scozzese (SIGN, 2010). Quindi è possibile che una quota di pazienti sintomatici, positivi a RAD o a coltura, sia portatore cronico di piogene con una faringite virale in atto (*Capitolo 6*).

Coltura di conferma

La coltura da tampone faringeo, considerata *gold standard* per l'isolamento del piogene e raccomandata da alcune linee guida (ICSI, 2013; IDSA, 2012; Michigan, 2013) in caso di paziente sintomatico con RAD negativo, oltre a non distinguere il portatore cronico dall'infecto può avere dei limiti pratici. In Emilia-Romagna, infatti, alcuni laboratori non prevedono l'esecuzione della coltura senza antibiogramma: i due esami (coltura + antibiogramma) sono costosi (circa 21 Euro). Inoltre, i tempi di attesa per avere la risposta sono generalmente di 48 ore, essendo difficilmente compatibili con una coltura ben fatta tempi di risposta inferiori.

Valutazione costo-efficacia

Sulla base di queste considerazioni, utilizzando i dati regionali è stata condotta la valutazione costo-efficacia delle diverse strategie diagnostiche (*score* clinico, *score* clinico + RAD, *score* clinico + coltura) per scegliere quella più appropriata e proporre un algoritmo diagnostico-terapeutico (*Allegato 8*).

Sono state definite gestioni appropriate il trattamento dei bambini veri positivi e il non trattamento dei veri negativi. Sono stati considerati soltanto i costi diretti (del test rapido, della coltura e della terapia antibiotica).

Si è partiti dall'osservazione che per punteggi bassi dello *score* clinico (da 0 a 2) il rischio di infezione da *S. pyogenes* è basso; l'eventuale positività del RAD potrebbe in una quota consistente di casi essere legata allo stato di portatore cronico. L'esecuzione del RAD e la terapia antibiotica non sono quindi indicati per questi punteggi.

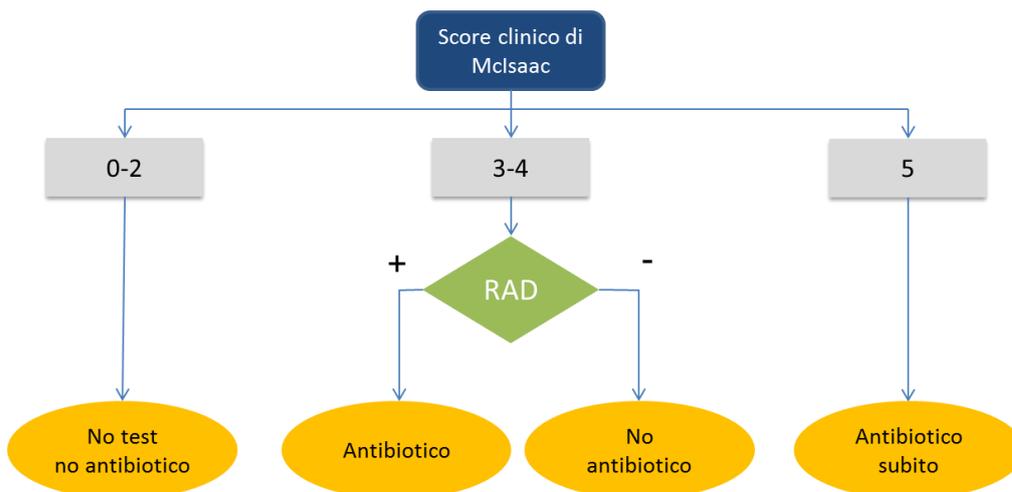
Nei soggetti con un punteggio pari a 5 invece, l'elevato rischio di infezione giustifica il trattamento antibiotico empirico, senza bisogno di ulteriori valutazioni. La quota ristretta di bambini non infetti sarà facilmente identificata in base al decorso clinico: in caso di non risposta dopo 24-48 ore dall'inizio della terapia antibiotica, si avrà la certezza che non si tratta di una infezione streptococcica (si ricorda infatti che lo *Streptococcus pyogenes* è sempre sensibile alle penicilline e la risposta clinica ad amoxicillina è rapida e netta) e si sospenderà il trattamento antibiotico, senza bisogno di ulteriori indagini o terapie antibiotiche.

Per i soggetti con *score* intermedi sono invece possibili diverse alternative:

- trattamento di tutti i bambini con *score* di McIsaac pari a 3-4, senza ulteriori test (sola valutazione clinica);
- trattamento dei bambini con *score* di McIsaac pari a 3-4 e RAD positivo (*score* + RAD);
- trattamento dei bambini con *score* di McIsaac pari a 3-4 e coltura positiva (*score* + coltura).

In base ai risultati dell'analisi condotta, il modello gestionale *score* di McIsaac associato a test rapido (*Figura 2*) è preferibile alla gestione fondata sulla sola valutazione clinica, sia in termini di efficacia che di costo-efficacia. Questo modello permette inoltre un livello di appropriatezza nella gestione della faringotonsillite in età pediatrica comparabile a quello ottenuto con il modello *score* di McIsaac associato a coltura, ma, rispetto a quello, risulta più facilmente implementabile nella *routine* clinica delle cure primarie pediatriche in Emilia-Romagna e meno costoso.

Figura 2. Algoritmo diagnostico-terapeutico per la faringotonsillite pediatrica



Rispetto alla versione precedente della linea guida regionale l'algoritmo proposto è semplificato: estende la raccomandazione a non eseguire ulteriori test al punteggio pari a 2, nei punteggi pari a 3-4 elimina la valutazione del rischio streptococcico e la coltura di conferma, per punteggi pari a 5 indica con maggiore chiarezza di eseguire la terapia empirica senza test di conferma. La semplicità dell'albero decisionale, basato sui dati della letteratura e sulla valutazione costo-efficacia, dovrebbe facilitare l'adesione dei professionisti alle raccomandazioni proposte.

RACCOMANDAZIONE FORTE

In un bambino di età superiore ai due anni con faringodinia e sospetta faringite streptococcica è raccomandato il seguente approccio diagnostico, caratterizzato da maggiore appropriatezza in termini di efficacia, fattibilità e costo:

- valutazione clinica con *score* di McIsaac (punteggio da 0 a 5)
- decisione di prescrivere o meno l'antibiotico o di effettuare un approfondimento diagnostico con test rapido (RAD) in base al punteggio ottenuto:
 - punteggio ≤ 2 : la diagnosi è ragionevolmente esclusa, non vi è indicazione a eseguire il RAD né a prescrivere l'antibiotico
 - punteggio 3 o 4: è indicata l'esecuzione del RAD utilizzando un test di nuova generazione; l'antibiotico viene prescritto ai positivi al RAD
 - punteggio 5: la diagnosi è molto probabile, è indicata la prescrizione dell'antibiotico senza eseguire il RAD

In questa linea guida i RAD di nuova generazione sono preferiti alla coltura del tampone faringeo perché riducono i tempi di attesa, hanno un'accuratezza diagnostica simile e hanno costi minori.

Raccomandazione basata su studi di qualità buona-moderata, coerenti nei risultati e trasferibili alla popolazione di interesse. Nella maggior parte dei contesti operativi della Regione Emilia-Romagna l'utilizzo della coltura di conferma implica costi elevati e tempi di attesa non conciliabili con una buona gestione dei bambini con faringite. L'uso di RAD con elevata sensibilità rende la raccomandazione applicabile; bilancio costi-efficacia favorevole.

D'accordo 19/19

5. Trattamento

Il trattamento della faringotonsillite ha avuto classicamente fra i suoi obiettivi la prevenzione della malattia reumatica, temibile complicanza non suppurativa dell'infezione da piogene con possibile interessamento cardiaco, articolare e neurologico.

Gli studi che hanno dimostrato l'efficacia dell'antibiotico terapia in corso di faringotonsillite streptococcica nella prevenzione della malattia reumatica, raccolti in una metanalisi (Spinks *et al.*, 2013), risalgono agli anni '50 del secolo scorso e sono stati condotti su reclute delle forze armate statunitensi. Solo uno studio del 1961 includeva bambini: su 1.213 bambini osservati si sono avuti 2 casi di malattia reumatica (Siegel *et al.*, 1961). Recenti osservazioni di malattia reumatica sono riportate in una revisione sistematica (Altamimi *et al.*, 2012): si tratta di 3 casi in una popolazione di 8.135 bambini. La rarità dell'evento nei Paesi occidentali, caratterizzati da buone condizioni socio-economiche, fa sì che in alcune linee guida (NICE, 2008; SIGN, 2010) la prevenzione di questa complicanza non sia più considerata come obiettivo primario della terapia della faringotonsillite.

L'incidenza della malattia reumatica è infatti da anni notevolmente ridotta nei Paesi occidentali. Al contrario, una recente revisione non sistematica della letteratura (Essop, Peters, 2014) suggerirebbe che in Italia i casi di malattia reumatica stiano aumentando. Lo studio italiano a cui gli autori fanno riferimento (Pastore *et al.*, 2011) descrive un aumento locale (area di Trieste) dei casi di malattia reumatica in soggetti di età compresa fra 5 e 15 anni registrato negli anni 2007 e 2008. L'incidenza annuale passa da un valore medio di 4/100.000 nei dieci anni precedenti a 23-27/100.000 negli anni 2007 e 2008. Nella revisione di Essop e Peters non viene però riferito che negli anni successivi l'incidenza dei casi di malattia reumatica nella zona di Trieste è tornata ai livelli pre-epidemici (4/100.000) (Pastore, dati ottenuti contattando direttamente gli autori dello studio), smentendo quindi l'esistenza di un reale problema di incremento della malattia reumatica a Trieste e in Italia.

In Emilia-Romagna i dati relativi ai casi di malattia reumatica con o senza interessamento cardiaco nella popolazione 0-18 anni nel periodo 2000-2014 (dati SDO¹³) mostrano un andamento costante e una bassa incidenza: i casi con interessamento cardiaco variano da 5 a 16 l'anno (incidenza 0,8-2,4/100.000 bambini/anno) (*Figura 3*), i casi senza interessamento cardiaco variano fra 10 e 22 l'anno (incidenza 1,5-3,8/100.000 bambini/anno) (*Figura 4*). Nel 2013 si è registrata una frequenza di malattia reumatica con interessamento cardiaco superiore all'atteso (25 casi, incidenza 3,3/100.000 bambini) con un *cluster* in alcune scuole primarie inferiori e superiori della provincia di Bologna. Dei 25 casi occorsi, una parte non presentava all'anamnesi una precedente faringotonsillite e in diversi casi la faringotonsillite identificata era stata correttamente trattata. Nel 2014 l'andamento non si è ripetuto e il numero di casi con interessamento cardiaco è stato pari a 16, riportando l'incidenza a un valore nella media

¹³ Codici ICD9 inclusi 390-392 e sottocategorie. Condizioni distinte in due gruppi: RAA senza complicanze cardiache; RAA con complicanze cardiache. Criterio di inclusione dei ricoveri: il primo per paziente in ciascun gruppo.

regionale (2,1/100.000 bambini/anno). È possibile quindi che, similmente a quanto occorso a Trieste nel 2007-2008, in Emilia-Romagna nel 2013 sia circolato un ceppo particolarmente reumatogeno di piogene.

Figura 3. Incidenza di malattia reumatica con interessamento cardiaco, Regione Emilia-Romagna, popolazione 0-18 anni, dati SDO

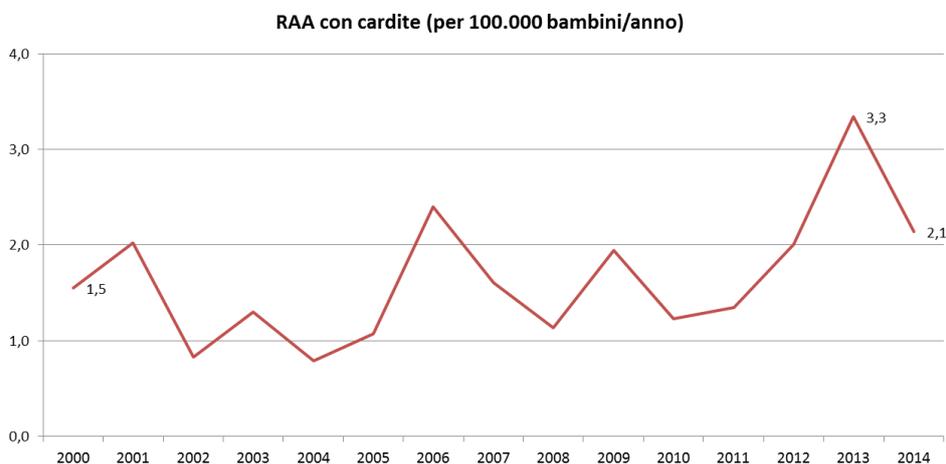
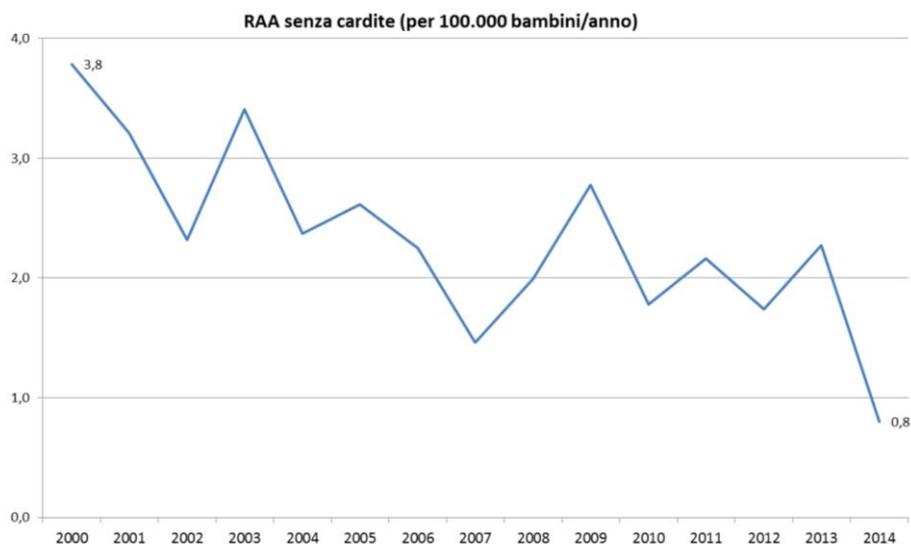


Figura 4. Incidenza di malattia reumatica senza interessamento cardiaco, regione Emilia-Romagna, popolazione 0-18 anni, dati SDO.



Nonostante l'evidente riduzione dei casi di malattia reumatica nei Paesi a maggiore sviluppo economico e la scarsa validità esterna dei dati di efficacia del trattamento antibiotico nella prevenzione delle complicanze non suppurative della faringotonsillite da *S. pyogenes*, ancora molte linee guida - ad esclusione di quelle inglese e scozzese (NICE, 2008; SIGN, 2010) -

raccomandano un trattamento antibiotico per 10 giorni (De Martino *et al.*, 2012; IDSA, 2012; Michigan, 2013) al fine di raggiungere l'eradicazione batterica e prevenire i casi di malattia reumatica.

Su questo tema, al fine di formulare le raccomandazioni relative al trattamento della faringotonsillite, il gruppo regionale ha proceduto coerentemente con la metodologia GRADE, discutendo la rilevanza dei diversi possibili esiti della terapia antibiotica: guarigione clinica, eradicazione batterica, prevenzione del reumatismo articolare acuto.

Dopo una discussione in plenaria che ha preso in considerazione le prove di efficacia relative al trattamento e i dati di prevalenza locali e nazionali della malattia reumatica, si è proceduto con la votazione: i partecipanti potevano esprimere per ogni esito un voto compreso fra 1 e 9 (esito non rilevante: voto da 1 a 3; esito rilevante: voto da 4 a 6; esito cruciale: voto da 7 a 9). I quattordici votanti (tre assenti) hanno concordato che:

- la guarigione clinica è l'esito cruciale della terapia (votazione 8,6);
- l'eradicazione batterica è un esito rilevante (votazione 4,4);
- la prevenzione del reumatismo articolare acuto è un esito non rilevante (votazione 2,6).

Si è quindi proseguito per la stesura delle raccomandazioni relative al trattamento, avendo come obiettivo prioritario la guarigione clinica, coerentemente con quanto votato dal panel.

Quesito 4.

In un bambino con faringotonsillite streptococcica qual è la terapia antibiotica indicata?

Le linee guida indicano l'uso della penicillina orale o intramuscolare o di amoxicillina per la terapia della faringotonsillite streptococcica (De Martino *et al.*, 2012; ICSI, 2013; IDSA, 2012; Michigan, 2013; SIGN, 2010).

Le due revisioni sistematiche sull'argomento (Spinks *et al.*, 2013; Van Driel *et al.*, 2013), pur avendo aggiornato la ricerca della letteratura a metà 2012, non hanno trovato nuovi *trial*; non si aggiunge nulla quindi a quanto riportato nelle precedenti linee guida regionali (Di Mario *et al.*, 2007).

Dal momento che la penicillina orale da anni non è più disponibile nelle farmacie italiane e che *S. pyogenes* risulta sempre sensibile ad amoxicillina (Gagliotti *et al.*, 2014), questa è la molecola da utilizzare nelle faringotonsilliti streptococciche. L'unico studio che mette in discussione l'efficacia di amoxicillina nelle faringotonsilliti streptococciche (Pichichero *et al.*, 2008) è un RCT che ha coinvolto 579 bambini di età compresa fra 6 mesi e 12 anni: il trattamento con amoxicillina somministrata in una dose al giorno per 7 giorni è risultato meno efficace del trattamento con penicillina orale somministrata in quattro dosi al giorno per 10 giorni in termini di guarigione clinica. I limiti dello studio ne inficiano però le conclusioni. La mancanza di identificazione dei portatori cronici nella popolazione dei trattati impedisce di valutare l'efficacia della terapia rispetto alla guarigione clinica e ancora meno all'eradicazione batterica (Pichichero *et al.*, 2008). Inoltre, la somministrazione di una dose al giorno di amoxicillina, pur prevista da alcune linee guida non è lo schema unanimemente consigliato.

**RACCOMANDAZIONE
FORTE**

Per la terapia della faringotonsillite streptococcica l'antibiotico raccomandato è **amoxicillina**. *Streptococcus pyogenes* è sempre sensibile a questo antibiotico.

Raccomandazione basata su studi di buona qualità, coerenti nei risultati e trasferibili alla popolazione di interesse. L'uso di amoxicillina è fattibile, mentre la penicillina orale da anni non è più disponibile; bilancio rischi/benefici favorevole.

D'accordo 19/19

Non c'è coerenza nel numero di somministrazioni giornaliere di amoxicillina indicate dalle linee guida: una dose al giorno (Michigan, 2013), una o due dosi indifferentemente (IDSA, 2012), due o tre dosi (De Martino *et al.*, 2012). Una revisione sistematica di 4 studi (pubblicati fra il 1993 e il 2008) su 1.314 pazienti conclude che amoxicillina somministrata una volta al giorno per 10 giorni non è meno efficace di amoxicillina o penicillina somministrate in più dosi al giorno per 10 giorni in termini di eradicazione batterica (a 14-21 giorni) e guarigione clinica (Llerena Santa Cruz *et al.*, 2011). Studi riportati nella precedente linea guida regionale dimostravano l'efficacia delle due dosi giornaliere di amoxicillina (Aguilar *et al.*, 2000; Clegg *et al.*, 2006). Dal momento che le due dosi giornaliere non presentano problemi di *compliance*, garantiscono una maggiore stabilità nella concentrazione ematica del farmaco e rappresentano una modalità prescrittiva ampiamente condivisa dai professionisti dell'Emilia-Romagna, il tavolo di lavoro ha concordato di indicare le due somministrazioni giornaliere.

Fra le linee guida identificate tre raccomandano che la terapia con amoxicillina sia protratta per 10 giorni (De Martino *et al.*, 2012; IDSA, 2012; Michigan, 2013), una linea guida statunitense non specifica né il numero di somministrazioni né la durata (ICSI, 2013), una segnala la possibilità di terapia breve soltanto quando si utilizzino le cefalosporine (De Martino *et al.*, 2012). Un documento dell'American Heart Association raccomanda la terapia con amoxicillina per 10 giorni (Gerber *et al.*, 2009), ma non indica su quali prove di efficacia basi questa raccomandazione.

Nella precedente edizione delle linee guida regionali (Di Mario *et al.*, 2007) era stata raccomandata una terapia con amoxicillina protratta per 6 giorni. Una revisione sistematica di 20 RCT pubblicati fra il 1994 e il 2004 ha comparato la terapia breve della faringotonsillite streptococcica (2-6 giorni) con la terapia standard di 10 giorni (Altamimi *et al.*, 2012): la terapia breve risulta parimenti efficace in termini di guarigione clinica, ricorrenza, eradicazione batterica precoce e tardiva della terapia tradizionale. Anche considerando soltanto i 4 studi che confrontano amoxicillina con penicillina (Adam *et al.*, 2000; Cohen *et al.*, 1996; Gerber *et al.*, 1987; Syrogiannopoulos *et al.*, 2004), i risultati confermano l'efficacia e la migliore *compliance* della terapia breve:

- non *compliance*: OR: 0.30; IC95% 0,17-0,53
- fallimento clinico precoce: OR: 0.83; IC95% 0,66-1,06
- ricorrenza clinica tardiva: OR: 0.86; IC95% 0,73-1,00
- fallimento batteriologico precoce: OR: 1.08; IC95% 0,92-1,27

- ricorrenza batteriologica tardiva: OR: 1.26; IC95% 0,79-2,00
- effetti collaterali: OR: 1.32; IC95% 0,20-8,62
- complicanze: OR: 1.28; IC95% 0,14-11,43

La raccomandazione formulata dal gruppo di lavoro regionale, che conferma quanto affermato nella precedente edizione della linea guida regionale sulla faringotonsillite in età pediatrica (Di Mario *et al.*, 2007) si differenzia quindi dalle raccomandazioni della linee guida statunitensi (IDSA, 2012; Michigan, 2013) e del gruppo toscano (De Martino *et al.*, 2012).

La situazione epidemiologica della malattia reumatica nel contesto della Regione Emilia-Romagna, unitamente alla virtuale assenza di prove sull'efficacia del trattamento prolungato nel prevenire la complicanza non suppurativa dell'infezione da piogene, ha indotto a prediligere la guarigione clinica come esito principale su cui valutare l'efficacia della terapia, similmente a quanto fatto dalle agenzie inglese e scozzese (NICE, 2008; SIGN, 2010).

Inoltre a sostegno della terapia breve vi è l'evidenza di una migliore adesione dei pazienti a terapie antibiotiche di durata inferiore ai 10 giorni (Cals *et al.*, 2008; Llor *et al.*, 2009, 2013).

**RACCOMANDAZIONE
FORTE**

Per la terapia della faringotonsillite streptococcica si raccomanda di somministrare **amoxicillina** al dosaggio di **50 mg/Kg/die** suddivisa **in due dosi al giorno** (ogni 12 ore) **per 6 giorni**.

Raccomandazione basata su studi di moderata-buona qualità, coerenti nei risultati e trasferibili alla popolazione di interesse. Raccomandazione applicabile, con maggiore probabilità di ottenere una buona adesione terapeutica; bilancio rischi/benefici favorevole.

D'accordo 19/19

Negli Stati Uniti circa il 10% dei pazienti riferisce una storia di allergia ai beta lattamici, ma dopo attenta valutazione oltre il 90% di questi non viene confermato (Joint Task Force on Practice Parameters *et al.*, 2010). È quindi necessario verificare i casi di allergia riferiti.

In caso di pregressa e accertata reazione allergica di I tipo o immediata (orticaria o anafilassi), le linee guida raccomandano di utilizzare un macrolide, come claritromicina o azitromicina (De Martino *et al.*, 2012; ICSI, 2013; IDSA, 2012; Michigan, 2013). Se invece la reazione allergica non è di tipo immediato, può essere utilizzata una cefalosporina (ICSI, 2013; IDSA, 2012).

I macrolidi, indicati nei pazienti veramente allergici, possono essere utilizzati nella realtà dell'Emilia-Romagna: il tasso di resistenza all'eritromicina (generalizzabile agli altri macrolidi) è infatti nettamente in calo dal 2007 (era oltre il 20%) e nel 2013 si attesta a 8,9% (Gagliotti *et al.*, 2014).

**RACCOMANDAZIONE
DEBOLE**

In caso di pregressa e **accertata reazione allergica di tipo I** alle penicilline si suggerisce di utilizzare **macrolidi**; le resistenze di *Streptococcus pyogenes* ai macrolidi in Emilia-Romagna, pur in significativa riduzione, sono ancora presenti ed è quindi necessario un attento *follow up* dei bambini trattati con questi antibiotici.

Se la precedente reazione allergica alle penicilline **non era di tipo I**, è possibile utilizzare una **cefalosporina**.

Raccomandazione basata su studi di moderata qualità, parzialmente coerenti nei risultati e trasferibili alla popolazione di interesse. L'intervento è fattibile, anche se richiede un monitoraggio più attento, e ha un bilancio rischi/benefici favorevole.

D'accordo 19/19

Quesito 5.

In caso di faringotonsillite streptococcica è necessario eseguire l'esame di controllo a fine terapia

L'esecuzione dell'esame di controllo (RAD o esame colturale) a fine terapia in caso di faringotonsillite è inutile e può indurre accertamenti diagnostici e comportamento prescrittivi inappropriati: la guarigione va definita sulla base della risposta clinica. L'esame di controllo potrebbe infatti risultare positivo, non perché non si è riusciti a curare un'infezione streptococcica acuta, ma perché si è in presenza di un portatore cronico (De Martino *et al.*, 2012; IDSA, 2012; Michigan, 2013).

**RACCOMANDAZIONE
FORTE**

Dopo un episodio di faringotonsillite si raccomanda di **non eseguire l'esame di "controllo" a fine terapia** (RAD, esame colturale).

Questo è inutile e può generare la prescrizione di trattamenti inappropriati.

Raccomandazione basata su studi di moderata qualità i cui risultati sono coerenti e applicabili alla popolazione di interesse. Il bilancio rischi/benefici è a favore dell'implementazione della raccomandazione che è considerata fattibile.

D'accordo 19/19

6. Il portatore cronico di *Streptococcus pyogenes*

Il portatore cronico di *Streptococcus pyogenes* è un soggetto che, pur albergando il piogene in gola, non ha un'infezione in corso, cioè non presenta un aumento del titolo antistreptolisinico in due rilevazioni successive (Johnson *et al.*, 2010). Alla base dello stato di portatore cronico c'è una delezione genica che riduce la virulenza dello streptococco modificandone la capsula e ne determina il fenotipo portatore (Blandino *et al.*, 2011; Flores *et al.*, 2013, 2014), caratterizzato da scarsa o nulla capacità di diffondere l'infezione e di sviluppare complicanze suppurative e non suppurative (Hill, 2010; Johnson *et al.*, 2010). Né il RAD né la coltura sono in grado di differenziare un portatore cronico da un soggetto con infezione acuta da piogene.

La quota di portatori cronici in età pediatrica è stata variamente stimata: attorno al 10% in singoli studi condotti in Nepal, Portogallo, Etiopia e Cina (Abdissa *et al.*, 2011; Prajapati *et al.*, 2012; Pires *et al.*, 2012; Sha *et al.*, 2010), fra il 10 e il 25% nella linea guida statunitense (ICSI, 2013) e fino al 40% in quella scozzese (SIGN, 2010). Una metanalisi ha identificato 18 studi sulla prevalenza di portatore cronico di piogene, che è risultata pari a 12% (IC95% 9-14) in bambini di tutte le età, nei bambini con meno di 5 anni di età risulta più bassa, attorno a 4% (IC 95% 1-7) (Shaikh *et al.*, 2010).

Nei soggetti asintomatici sottoposti a tonsillectomia per ipertrofia adenotonsillare la prevalenza di portatore è maggiore (37%), così come in quelli tonsillectomizzati per faringiti ricorrenti (33%) (Roberts *et al.*, 2012).

Quesito 6.

Quando sospettare lo stato di portatore cronico di *Streptococcus pyogenes*?

Si sospetta lo stato di portatore cronico quando, durante un episodio di faringite e in presenza di un esame diagnostico positivo per piogene (RAD o coltura), il bambino non presenti un netto miglioramento dei sintomi dopo 24-48 ore dall'istituzione della terapia antibiotica (ICSI, 2013; IDSA, 2012; Michigan, 2013), oppure quando si verificano tre o più episodi di faringite con test positivo in 12 mesi (IDSA, 2012). In questi casi si consiglia di eseguire un test diagnostico (RAD) durante una fase di benessere: se il test risulta positivo, il bambino è un portatore cronico di piogene.

RACCOMANDAZIONE FORTE

Si raccomanda di **sospettare lo stato di portatore cronico** di piogene quando:

- non si osservi una pronta risposta (dopo 24-48 ore) alla terapia antibiotica pur in presenza di clinica suggestiva e RAD positivo
- si manifestino frequenti episodi di faringotonsillite con RAD positivo (tre o più episodi in 12 mesi)
- si ottenga un RAD positivo in fase di benessere del bambino

Raccomandazione basata su studi di moderata qualità i cui risultati sono coerenti e applicabili alla popolazione di interesse. Il bilancio rischi/benefici è a favore dell'implementazione della raccomandazione. Il riconoscimento dello stato di portatore, attualmente sottostimato, contribuirebbe alla riduzione dell'uso improprio di antibiotici e alla rassicurazione della famiglia.

D'accordo 19/19

Quesito 7.**Quando trattare il portatore cronico di *Streptococcus pyogenes*?**

Il portatore cronico di *Streptococcus pyogenes* potrebbe infettarsi con un piogene di un sierotipo differente e sviluppare una vera faringotonsillite streptococcica acuta. In questi casi l'esecuzione del test diagnostico non è di alcun aiuto.

Sulla base di studi osservazionali si suggerisce di sospettare un'infezione acuta in un portatore cronico in presenza di una sintomatologia francamente positiva (*score* di McIsaac pari a 4 o 5). In questi casi si raccomanda di trattare secondo quanto previsto per tutti i casi di faringotonsillite streptococcica (amoxicillina 50 mg/Kg/die in due somministrazioni per 6 giorni). In caso di mancata risposta clinica dopo 24-48 ore di trattamento, sospenderlo.

RACCOMANDAZIONE DEBOLE

Si suggerisce di **trattare il portatore cronico** di piogene con mal di gola **solo** in caso di sintomatologia francamente suggestiva di infezione da piogene (*score* di McIsaac pari a 4-5).

In assenza di un netto miglioramento clinico dopo 24-48 ore dall'inizio del trattamento, si consiglia di sospenderlo.

Raccomandazione basata su studi di scarsa qualità i cui risultati sono coerenti e applicabili alla popolazione di interesse. Il bilancio rischi/benefici non è chiaramente a favore dell'implementazione della raccomandazione (impossibilità di identificare l'infezione acuta in un portatore). La raccomandazione è ragionevole (si rischia di trattare inutilmente alcuni bambini, ma si evita di non trattare quelli che potrebbero trarne giovamento). Misura fattibile.

D'accordo 19/19

Quesito 8.**È necessario eradicare il piogene nel portatore cronico?**

Le linee guida raccomandano di non tentare di eradicare *Streptococcus pyogenes* dal faringe del portatore cronico (De Martino *et al.*, 2012; ICSI, 2013; IDSA, 2012; Michigan, 2013). La virulenza dello streptococco nel portatore è infatti ridotta (Blandino *et al.*, 2011; Flores *et al.*, 2013, 2014), con scarsa o nulla capacità di diffondere l'infezione e di sviluppare complicanze suppurative e non suppurative (Hill, 2010; Johnson *et al.*, 2010).

Le situazioni in cui potrebbe essere opportuno eradicare il piogene dal faringe riportate nelle linee guida e ritenute dal panel pertinenti alla realtà dell'Emilia-Romagna sono poche: convivenza con una persona a rischio di malattia reumatica; verificarsi di ripetute infezioni da piogene in famiglia; occorrenza di un'epidemia di malattia reumatica o di infezioni invasive da piogene all'interno di una comunità ristretta (ICSI, 2013; IDSA, 2012).

RACCOMANDAZIONE FORTE

Il **trattamento** del portatore cronico al fine di eradicare il piogene **non è raccomandato di routine**.

Raccomandazione basata su studi di qualità moderata i cui risultati sono coerenti e applicabili alla popolazione di interesse. Il bilancio rischi/benefici è a favore dell'implementazione della raccomandazione che è considerata fattibile.

D'accordo 19/19

RACCOMANDAZIONE DEBOLE

Potrebbe essere indicato il trattamento del portatore cronico per **eradicare** il piogene nei **seguenti casi**:

- convivenza con persona affetta da reumatismo articolare acuto
- ripetute infezioni da piogene in famiglia
- epidemia di malattia reumatica o di infezioni invasive da piogene in una comunità ristretta

Raccomandazione basata su studi di qualità moderata-scarso i cui risultati sono coerenti e applicabili alla popolazione di interesse. Il bilancio rischi/benefici è a favore dell'implementazione della raccomandazione che è considerata fattibile.

D'accordo 19/19

In caso si decida di eradicare il piogene, i farmaci indicati sono la clindamicina (20 mg/Kg/die in tre somministrazioni per 10 giorni) oppure la penicillina benzatina IM (una dose) associata a rifampicina orale (20 mg/Kg/die in due somministrazioni per 4 giorni) (ICSI, 2013; IDSA, 2012).

Il panel regionale ha concordato di non inserire nella raccomandazione l'associazione che utilizza la rifampicina, dal momento che questo antibiotico va riservato a casi più gravi nei quali rappresenta il farmaco di prima scelta, come nella profilassi dei contatti di un paziente con meningite meningococcica e nella terapia della tubercolosi.

L'uso delle cefalosporine orali nel trattamento dei portatori cronici è discusso nelle sole linee guida italiane (De Martino *et al.*, 2012) sulla base di una metanalisi - il cui obiettivo non era valutare l'efficacia di diversi trattamenti nei portatori cronici ma negli episodi di faringotonsillite (Casey, Pichichero, 2004) - e di un *trial* (Gerber *et al.*, 1999): in assenza di prove di efficacia convincenti, le medesime linee guida non formulano alcuna raccomandazione per il trattamento del portatore (De Martino *et al.*, 2012).

**RACCOMANDAZIONE
DEBOLE**

In caso ci sia l'indicazione a **eradicare** lo *Streptococcus pyogenes*, si suggerisce di utilizzare la **clindamicina**.

Raccomandazione basata su studi di qualità moderata e scarsa i cui risultati sono coerenti e applicabili alla popolazione di interesse. Il bilancio rischi/benefici dipende dai criteri di selezione dei portatori da eradicare; la raccomandazione è fattibile.

D'accordo 19/19

7. Altri aspetti della gestione delle faringotonsilliti

Quesito 9.

In un bambino con faringotonsillite quali terapie di supporto possono essere utili?

Tutte le linee guida considerate concordano nel raccomandare l'utilizzo di farmaci antidolorifici (paracetamolo o ibuprofene, ma non aspirina) per ridurre i sintomi della faringotonsillite (febbre, malessere, faringodinia).

Si ricorda che la terapia antibiotica non è efficace nel dare sollievo immediato al dolore e che quindi l'utilizzo di un antidolorifico va sempre raccomandata nel corso di episodi di mal di gola.

RACCOMANDAZIONE FORTE

In caso di faringotonsillite la prescrizione di paracetamolo o di ibuprofene è raccomandata per la riduzione dei **sintomi acuti**.

Raccomandazione basata su studi di moderata-buona qualità, coerenti nei risultati e trasferibili alla popolazione di interesse. Il bilancio rischi/benefici è favorevole. L'intervento è fattibile e rilevante per il bambino e la famiglia.

D'accordo 19/19

Quesito 10.

Che cosa e come comunicare ai genitori di un bambino con faringotonsillite streptococcica?

Anche se le linee guida consultate non affrontano il tema della modalità di comunicazione con i genitori dei bambini con faringotonsillite, come per altre patologie la comunicazione fra curante, genitori e bambino è cruciale perché il significato del test rapido utilizzato in ambulatorio ai fini della gestione del caso sia chiaro e perché le decisioni conseguenti all'applicazione dell'algoritmo diagnostico-terapeutico siano condivise e accettate.

Diversi studi hanno valutato l'importanza della comunicazione medico-genitori per aumentare l'adesione alle misure preventive e a quelle terapeutiche. Due *survey* finlandesi condotte a 5 anni di distanza hanno confermato il ruolo cruciale del medico come fonte privilegiata e affidabile di informazioni relative alla salute e all'utilizzo di farmaci (Holappa *et al.*, 2012; Närhi, 2007). Strumenti utili a migliorare la comprensione e la comunicazione sono i materiali scritti rivolti ai pazienti, che nelle stesse *survey* sono riconosciuti come fonti affidabili di informazioni in una percentuale molto prossima a quella dei medici, superiore a quella di infermieri e farmacisti (Holappa *et al.*, 2012; Närhi, 2007).

L'importanza dei materiali informativi rivolti ai pazienti è sottolineata da uno studio che valuta le strategie più utilizzate dalle ditte produttrici di farmaci (Schramm *et al.*, 2007): il pieghevole (*leaflet*) è il più frequente. Due studi condotti in Germania valutano l'efficacia di una strategia per ridurre l'uso inappropriato di antibiotici; pieghevoli e poster negli studi dei medici - associati a una buona strategia di comunicazione del curante - risultano efficaci (Altiner *et al.*, 2007), anche presso gruppi di pazienti appartenenti a minoranze etniche (Sahlan *et al.*, 2008). È importante però che il materiale sia scritto con linguaggio semplice: 321 pazienti con varia competenza alfabetica funzionale o *health literacy* (22% del campione aveva bassa *health literacy*) hanno espresso il loro gradimento rispetto a *leaflet* informativi: se il materiale non usa un linguaggio semplice non viene preso in considerazione dal paziente, neppure da quello con buona competenza alfabetica funzionale (Shaw *et al.*, 2009); in questo studio la relazione e la comunicazione diretta fra medico e paziente risultano cruciali per assicurare la comprensione e l'adesione del paziente alle indicazioni ricevute.

Un gruppo di studio regionale ha riscontrato che la cosiddetta "comunicazione efficace" (comunicazione che si conclude con una verifica tramite domande di quanto il paziente ha compreso del messaggio dato dal curante) migliora la *compliance* del paziente e riduce la richiesta di ulteriori chiarimenti e di nuove consulenze.¹⁴

L'attenzione dei professionisti per una comunicazione efficace, anche nei confronti della crescente quota di assistiti la cui prima lingua non sia l'italiano, può essere un aspetto da affrontare nei piani di implementazione locale, tra gruppi di pediatri e di medici di medicina generale.

**RACCOMANDAZIONE
FORTE**

Si raccomanda di fornire sistematicamente ai genitori di bambini con faringotonsillite streptococcica l'**informazione** relativa a prevenzione, storia naturale dell'infezione, terapia antibiotica e *follow up*, e di verificarne la comprensione.

L'uso di materiale scritto può aumentare l'adesione alle scelte terapeutiche proposte e soddisfare le attese dei genitori.

Raccomandazione basata su studi di moderata qualità e opinione di esperti; clinicamente rilevante e fattibile. Il bilancio costi/benefici varia nelle diverse realtà in considerazione delle diverse modalità organizzative, dei costi e della capacità di instaurare una buona comunicazione fra la famiglia, il professionista di riferimento (PLS o MMG) ed eventualmente lo specialista otorinolaringoiatra.

D'accordo 19/19

¹⁴ <http://www.saluter.it/news/newsletter/2013/health-literacy-capirsi-fa-bene-alla-salute>
(ultimo accesso aprile 2015)

8. Implementazione della linea guida e monitoraggio

8.1. Strumenti

La linea guida verrà diffusa fra i professionisti delle Aziende sanitarie secondo un piano di presentazione e discussione dei documenti concordato fra Regione e Aziende sanitarie. Al presente documento si affianca un formato breve per i professionisti contenente le raccomandazioni, i dati aggiornati relativi alle resistenze in Emilia-Romagna e le tabelle con i dosaggi dei farmaci antidolorifici e antibiotici.

Una campagna rivolta specificamente ai pediatri di libera scelta, ai bambini e alle famiglie si svolgerà contemporaneamente tramite la diffusione di materiale scritto (pieghevoli) e l'affissione di poster negli ambulatori pediatrici con messaggi relativi all'uso responsabile di antibiotici. Nelle scuole i poster si concentreranno invece sull'importanza e modalità del lavaggio delle mani. Lo sviluppo di altri possibili strumenti informativi sulle misure preventive è previsto nel corso del prossimo biennio.

Per favorire l'implementazione della linea guida è stato predisposto un applicativo di cartella clinica ProBA all'interno del sistema SOLE utilizzato dai pediatri di libera scelta della Regione. Tale applicativo è uno strumento di raccolta dati semplice per coadiuvare il pediatra nella gestione dei bambini con sospetta faringotonsillite streptococcica e determinare l'appropriatezza di uso dei RAD.

La compilazione della cartella ProBA contenuta nell'applicativo è raccomandata per tutti i bambini con sospetta faringotonsillite streptococcica (non solo per quelli che eseguono il RAD) includendo ciascun episodio di questa infezione anche se ripetuto nello stesso bambino.

Nel corso del 2014, in collaborazione con CUP 2000, l'applicativo ProBA è stato inserito nelle diverse cartelle pediatriche elettroniche in uso nel territorio regionale.

L'applicativo

- va usato durante la visita di bambini di età uguale o maggiore a 2 anni con sospetta faringotonsillite streptococcica;
- consente il calcolo automatico dello *score* di McIsaac;
- suggerisce un eventuale approfondimento diagnostico imperniato sull'utilizzo del RAD;
- suggerisce la decisione terapeutica conseguente.

8.2. Monitoraggio

L'applicazione e l'efficacia delle raccomandazioni contenute nella linea guida saranno monitorate grazie al rilievo dei seguenti indicatori (calcolati in ambito regionale e per singola Azienda sanitaria):

- proporzione di pediatri di libera scelta che hanno raggiunto lo standard minimo di cartelle ProBA (applicativo SOLE) compilate in un anno;
- proporzione di bambini con mal di gola valutati dal PLS per i quali il RAD è stato utilizzato in accordo alle raccomandazioni contenute in questa linea guida;
- proporzione di bambini con mal di gola valutati dal pediatra di libera scelta per i quali la prescrizione/non prescrizione dell'antibiotico è stata fatta in accordo alle raccomandazioni contenute in questa linea guida;
- proporzione di faringotonsilliti streptococciche trattate dal PLS con amoxicillina;
- tasso di prescrizione di antibiotici in età pediatrica.

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

- utilizzo dei RAD e prescrizione di antibiotici nei pazienti con sospetta faringotonsillite streptococcica in accordo all'algoritmo proposto da questa linea guida;
- riduzione del tasso di prescrizione di antibiotici;
- aumento del rapporto fra prescrizioni di amoxicillina e amoxicillina associata ad acido clavulanico.

Il rilievo dei dati di prescrizione è assicurato dal sistema di controllo delle prescrizioni in Emilia-Romagna, con pubblicazione annuale del rapporto regionale (Gagliotti *et al.*, 2014).

L'uso dei RAD e l'adesione all'algoritmo proposto è assicurato dai gestionali in uso negli ambulatori pediatrici (applicativo ProBA).

Referenze

- AAP - American Academy of Pediatrics. Section on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics*, 129: e827-e841, 2012.
- Abdissa A, Asrat D, Kronvall G, Shitu B, Achiko D, Zeidan M, Yamuah LK, Aseffa A. Throat carriage rate and antimicrobial susceptibility pattern of group A Streptococci (GAS) in healthy Ethiopian school children. *Ethiop Med J*, 49: 125-130, 2011.
- Adam D, Schoz H, Helmerking M. Short-course antibiotic treatment of 4782 culture-proven cases of group A streptococcal tonsillopharyngitis and incidence of poststreptococcal sequelae. *Journal of Infectious Diseases*, 182: 509-516, 2000.
- Aguilar A, Tinoco JC, Macias M, Huicho L, Levy J, Trujillo H, Lopez P, Pereira M, Maqbool S, Bhutta ZA, Sacy RA, Deacon S. Clinical and bacteriologic efficacy of amoxicillin b.d. (45 mg/kg/day) versus amoxycillin t.d.s (40 mg/kg/day) in children with group A beta-hemolytic streptococcal tonsillopharyngitis. *J Chemother*, 12: 396-405, 2000.
- 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 of Systematic Reviews*, 2012, Issue 8. Art. No.: CD004872. DOI: 10.1002/14651858.CD004872.pub3
- Altiner A, Brockmann S, Sielk M, Wilm S, Wegscheider K, Abholz HH. Reducing antibiotic prescriptions for acute cough by motivating GPs to change their attitudes to communication and empowering patients: a cluster-randomized intervention study. *J Antimicrob Chemother*, 60: 638-644, 2007.
- Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT, Haugh MC, Henry D, Hill S, Jaeschke R, Leng G, Liberati A, Magrini N, Mason J, Middleton P, Mrukowicz J, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schunemann HJ, Edejer TT, Varonen H, Vist GE, Williams JW Jr, Zaza S; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*, 328: 1490, 2007.
- BET - Best evidence topic reports. BET 3: Can throat examination distinguish between bacterial and viral infective agents? *Emerg Med J*, 27: 790-792, 2010.
- Bisno AL. Are cephalosporins superior to penicillin for treatment of acute streptococcal pharyngitis? *Clin Infect Dis*, 38: 1535-1537, 2004.
- Blandino G, Puglisi S, Speciale A, Musumeci R. Streptococcus pyogenes emm types and subtypes of isolates from paediatric asymptomatic carriers and children with pharyngitis. *New Microbiol*, 34: 101-104, 2011.
- Cals JW, Hopstaken RM, Le Doux PH, Driessen GA, Nelemans PJ, Dinant GJ. Dose timing and patient compliance with two antibiotic treatment regimens for lower respiratory tract infections in primary care. *Int J Antimicrob Agents*, 31: 531-536, 2008.
- Casey JR, Pichichero ME. Meta-analysis of cephalosporin versus penicillin treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis in children. *Pediatrics*, 113: 866-882, 2004.

- Clegg HW, Ryan AG, Dallas SD, Kaplan EL, Johnson DR, Norton HJ, Roddey OF, Martin ES, Swetenburg RL, Koonce EW, Felkner MM, Giftos PM. Treatment of streptococcal pharyngitis with once-daily compared with twice-daily amoxicillin: a noninferiority trial. *Pediatr Infect Dis J*, 25: 761-767, 2006.
- Cohen R, Levy C, Doit C, De La Rocque F, Boucherat M, Fitoussi F, Langue J, Bingen E. Six-day amoxicillin vs ten-day penicillin V therapy for group A streptococcal tonsillopharyngitis. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 15: 678-682, 1996.
- De Martino M, Mansi N, Principi N, Serra A. *Gestione della faringotonsillite in età pediatrica*. Dipartimento di scienze per la salute della donna e del bambino, Università degli studi di Firenze, Azienda ospedaliero-universitaria Anna Meyer, Firenze, 2012.
http://www.snlg-iss.it/cms/files/LG_faringotonsillite.pdf (ultimo accesso maggio 2015)
- Di Mario S, Gagliotti C, Asciano M, Alboresi S, Bernardi F, Reggiani L, Tomesani A, Moro ML. *Faringotonsillite in età pediatrica. Linea guida regionale*. Dossier n. 153. Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna, Bologna, luglio 2007.
<http://assr.regione.emilia-romagna.it/it/servizi/pubblicazioni/dossier/doss153> (ultimo accesso maggio 2015)
- Dimatteo LA, Lowenstein SR, Brimhall B, Reiquam W, Gonzales R. The relationship between the clinical features of pharyngitis and the sensitivity of a rapid antigen test: evidence of spectrum bias. *Ann Emerg Med*, 38: 648-652, 2001.
- Di Pierro F, Donato G, Fomia F, Adami T, Careddu D, Cassandro C, Albera R. Preliminary pediatric clinical evaluation of the oral probiotic *Streptococcus salivarius* K12 in preventing recurrent pharyngitis and/or tonsillitis caused by *Streptococcus pyogenes* and recurrent acute otitis media. *Int J Gen Med*, 5: 991-997, 2012.
- Essop MR, Peters F. Contemporary issues in rheumatic fever and chronic rheumatic heart disease. *Circulation*, 130: 2181-2188, 2014.
- Fine AM, Nizet V, Mandl KD. Large-scale validation of the Centor and McIsaac scores to predict group A streptococcal pharyngitis. *Arch Intern Med*, 172: 847-852, 2012.
- Flores AR, Olsen RJ, Wunsche A, Kumaraswami M, Shelburne SA 3rd, Carroll RK, Musser JM. Natural variation in the promoter of the gene encoding the Mga regulator alters host-pathogen interactions in group a *Streptococcus* carrier strains. *Infect Immun*, 81: 4128-4138, 2013.
- Flores AR, Jewell BE, Olsen RJ, Shelburne SA, Fittipaldi N, Beres SB, Musser JM. Asymptomatic carriage of group A streptococcus is associated with elimination of capsule production. *Infect Immun*, 82: 3958-3967, 2014.
- Gagliotti C, Buttazzi R, Nobilio L, Tomesani A, Alboresi S, Moro ML. Uso di antibiotici sistemici e resistenze antibiotiche nella popolazione pediatrica dell'Emilia-Romagna. Rapporto. Regione Emilia-Romagna, Bologna, ottobre 2006.
<http://assr.regione.emilia-romagna.it/it/servizi/pubblicazioni/rapporti-documenti/i/uso-antibiotici-popolazione-pediatrica-2006> (ultimo accesso maggio 2015)
- Gagliotti C, Buttazzi R, Moro ML, Di Mario S. Uso di antibiotici e resistenze antimicrobiche in età pediatrica. Rapporto Emilia-Romagna 2013. Bologna. Agenzia sanitaria e sociale dell'Emilia-Romagna, luglio 2014.

<http://assr.regione.emilia-romagna.it/it/servizi/pubblicazioni/rapporti-documenti/uso-antibiotici-resistenze-eta-pediatria-2013> (ultimo accesso maggio 2015)

- Gerber MA, Randolph MF, Chanatry J, Wright LL, De Meo K, Kaplan EL. Five versus ten days of penicillin V therapy for streptococcal pharyngitis. *American Journal of Diseases in Children*, 141: 224–227, 1987.
- Gerber MA, Tanz RR, Kabat W, Bell GL, Siddiqui Bp, Lerer TJ, Lepow ML, Kaplan EL, Shulman ST. Potential mechanisms for failure to eradicate group A streptococci from the pharynx. *Pediatrics*, 104: 911-917, 1999.
- Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB, Gewitz M, Rowley AH, Shulman ST, Taubert KA. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute Streptococcal pharyngitis: a scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation*, 119: 1541-1551, 2009.
- Grilli R. *AGREE. Uno strumento per la valutazione della qualità delle linee guida*. Dossier n. 60. Agenzia sanitaria regionale dell'Emilia-Romagna, Bologna, 2002.
<http://assr.regione.emilia-romagna.it/it/servizi/pubblicazioni/dossier/doss060>
(ultimo accesso maggio 2015)
- Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, Addrizzo-Harris D, Hylek EM, Phillips B, Raskob G, Lewis SZ, Schunemann H. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an American college of chest physicians task force. *Chest*, 129: 174-181, 2006.
- Hall MC, Kieke B, Gonzales R, Belongia EA. Spectrum bias of a rapid antigen detection test for group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis in a pediatric population. *Pediatrics*, 114: 182-186, 2004.
- Hersh AL, Jackson MA, Hicks LA; American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Principles of judicious antibiotic prescribing for upper respiratory tract infections in pediatrics. *Pediatrics*, 132: 1146-1154, 2013.
- Hill HR. Group A streptococcal carrier versus acute infection: the continuing dilemma. *Clin Infect Dis*, 50: 491-492, 2010.
- Hinton AE, Herdman RC, Martin-Hirsch D, Saeed SR. Parental cigarette smoking and tonsillectomy in children. *Clin Otolaryngol Allied Sci*, 18: 178-180, 1993.
- Holappa M, Ahonen R, Vainio K, Hämeen-Anttila K. Information sources used by parents to learn about medications they are giving their children. *Res Social Adm Pharm*, 8: 579-584, 2012.
- ICSI - Institute for Clinical Systems Improvement. Snellman L, Adams W, Anderson G, Godfrey A, Gravley A, Johnson K, Marshall P, Myers C, Nesse R, Short S. *Diagnosis and Treatment of Respiratory Illness in Children and Adults*. Updated January 2013.

- IDSA - Infectious Diseases Society of America. Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, Gerber MA, Kaplan EL, Lee G, Martin JM, Van Beneden C; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, 55: e86-e102, 2012.
- Jefferson T, Del Mar CB, Dooley L, Ferroni E, Al-Ansary LA, Bawazeer GA, van Driel ML, Nair S, Jones MA, Thorning S, Conly JM. Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2011, Jul 6; (7):CD006207.
- Johnson DR, Kurlan R, Leckman J, Kaplan EL. The human immune response to streptococcal extracellular antigens: clinical, diagnostic, and potential pathogenetic implications. *Clin Infect Dis*, 50: 481-490, 2010.
- Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Drug allergy: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 105: 259-273, 2010.
- Khan KS, Coomarasamy A. Searching for evidence to inform clinical practice. *Current Obstetrics and Gynaecology*, 14: 142-146, 2004.
- Lass J, Odlind V, Irs A, Lutsar I. Antibiotic prescription preferences in paediatric outpatient setting in Estonia and Sweden. *Springerplus*, 2: 124, 2013.
- Lean WL, Arnup S, Danchin M, Steer AC. Rapid diagnostic tests for group A streptococcal pharyngitis: a meta-analysis. *Pediatrics*, 134: 771-781, 2014.
- Lilford RJ, Richardson A, Stevens A, Fitzpatrick R, Edwards S, Rock F, Hutton JL. Issues in methodological research: perspectives from researchers and commissioners. *Health Technol Assess*, 5: 1-57, 2001.
- Llerena Santa Cruz ED, Buñuel Álvarez JC, Porcar Farrán D, Solà Pou J, Fortea Gimeno E, Cortés Marina RB, Mayol Canals L. [Treatment of streptococcal tonsillitis with once-a-day amoxicillin: a meta-analysis]. *An Pediatr (Barc)*, 75: 298-306, 2011.
- Llor C, Sierra N, Hernández S, Moragas A, Hernández M, Bayona C, Miravittles M. The higher the number of daily doses of antibiotic treatment in lower respiratory tract infection the worse the compliance. *J Antimicrob Chemother*, 63: 396-399, 2009.
- Llor C, Hernández S, Bayona C, Moragas A, Sierra N, Hernández M, Miravittles M. A study of adherence to antibiotic treatment in ambulatory respiratory infections. *Int J Infect Dis*, 17: e168-e172, 2013.
- MHRA - Medicine and Healthcare products Regulatory Agency. *Group A streptococcus rapid antigen detection kits: a review of evaluation literature*. Department of health. Jan 2005.
- Michigan Quality Improvement Consortium Guideline 2013. Acute pharyngitis in children 2-18 years old. Southfield (MI): Michigan Quality Improvement Consortium Guideline, Jan 2013.
- Närhi U. Sources of medicine information and their reliability evaluated by medicine users. *Pharm World Sci*, 29: 688-694, 2007.
- NICE - National Institute for Health and Clinical Excellence. Centre for Clinical Practice. Respiratory tract infections - antibiotic prescribing. *Prescribing of antibiotics for self-limiting*

respiratory tract infections in adults and children in primary care (Clinical guideline, n. 69). Londra (UK), luglio 2008, ribadita nel 2012.

- Pastore S, De Cunto A, Benettoni A, Berton E, Taddio A, Lepore L. The resurgence of rheumatic fever in a developed country area: the role of echocardiography. *Rheumatology* (Oxford), 50: 396-400, 2011.
- Peters J, Hedley AJ, Wong CM, Lam TH, Ong SG, Liu J, Spiegelhalter DJ. Effects of an ambient air pollution intervention and environmental tobacco smoke on children's respiratory health in Hong Kong. *Int J Epidemiol*, 25: 821-828, 1996.
- Pichichero ME, Casey JR, Block SL, Guttendorf R, Flanner H, Markowitz D, Clausen S. Pharmacodynamic analysis and clinical trial of amoxicillin sprinkle administered once daily for 7 days compared to penicillin V potassium administered four times daily for 10 days in the treatment of tonsillopharyngitis due to *Streptococcus pyogenes* in children. *Antimicrob Agents Chemother*, 52: 2512-2520, 2008.
- Piñeiro Pérez R, Hijano Bandera F, Alvez González F, Fernández Landaluce A, Silva Rico JC, Pérez Cánovas C, Calvo Rey C, Cilleruelo Ortega MJ. [Consensus document on the diagnosis and treatment of acute tonsillopharyngitis]. *An Pediatr* (Barc), 75: 342.e1-13, 2011.
- Pires R, Rolo D, Morais A, Brito-Avô A, Johansson C, Henriques-Normark B, Gonçalves-Marques J, Santos-Sanches I. Description of macrolide-resistant and potential virulent clones of *Streptococcus pyogenes* causing asymptomatic colonization during 2000-2006 in the Lisbon area. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 31: 849-857, 2012.
- Prajapati A, Rai SK, Mukhiya RK, Karki AB. Study on carrier rate of *Streptococcus pyogenes* among the school children and antimicrobial susceptibility pattern of isolates. *Nepal Med Coll J*, 14: 169-171, 2012.
- Roberts AL, Connolly KL, Kirse DJ, Evans AK, Poehling KA, Peters TR, Reid SD. Detection of group A *Streptococcus* in tonsils from pediatric patients reveals high rate of asymptomatic streptococcal carriage. *BMC Pediatr*, 12: 3, 2012.
- Sahlan S, Wollny A, Brockmann S, Fuchs A, Altiner A. Reducing unnecessary prescriptions of antibiotics for acute cough: adaptation of a leaflet aimed at Turkish immigrants in Germany. *BMC Fam Pract*, 9: 57, 2008.
- Schramm J, Andersen M, Vach K, Kragstrup J, Kampmann JP, Søndergaard J. Promotional methods used by representatives of drug companies: a prospective survey in general practice. *Scand J Prim Health Care*, 25: 93-97, 2007.
- Semple S, Apsley A, Ibrahim T, Turner S, Cherrie J. Fine particulate matter concentrations in smoking households: just how much secondhand smoke do you breathe in if you live with a smoker who smokes indoors? *Tob Control*, October 2014-051635 (Epub ahead of print).
- Sha K, Xu PR, Duo LK, Gu LB, Gao XM, Ji P. [Prevalence of upper respiratory tract group A *Streptococcus* carriage in school-age children from Tulufan City and Buerjin County of Xinjiang Province]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*, 12: 616-618, 2010.
- Shaikh N, Leonard E, Martin JM. Prevalence of streptococcal pharyngitis and streptococcal carriage in children: a meta-analysis. *Pediatrics*, 126: e557-e564, 2010.

- Shaikh N, Swaminathan N, Hooper EG. Accuracy and precision of the signs and symptoms of streptococcal pharyngitis in children: a systematic review. *J Pediatr*, 160: 487-493.e3, 2012.
- Shaw A, Ibrahim S, Reid F, Ussher M, Rowlands G. Patients' perspectives of the doctor-patient relationship and information giving across a range of literacy levels. *Patient Educ Couns*, 75: 114-120, 2009.
- Shulman ST, Gerber MA. So what's wrong with penicillin for strep throat? *Pediatrics*, 113: 1816-1819, 2004.
- Siegel EE, Stollerman GH. Controlled studies of streptococcal pharyngitis in a pediatric population. *New England Journal of Medicine*, 265: 559-565, 1961.
- SIGN - Scottish Intercollegiate Guidelines Network. *Management of sore throat and indications for tonsillectomy*. A national clinical guideline, n. 117. April 2010.
- Sih TM, Bricks LF. Optimizing the management of the main acute infections in pediatric ORL: tonsillitis, sinusitis, otitis media. *Braz J Otorhinolaryngol*, 74: 755-762, 2008.
- Spinks A, Glasziou PP, DelMar CB. Antibiotics for sore throat. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013, Issue 11. Art. No.: CD000023. DOI: 10.1002/14651858.CD000023.pub4
- STRAMA, Smittskiddsinstitutet. Swedres 2009. *A Report on Swedish Antimicrobial Utilisation and Resistance in Human Medicine*. 2009.
<http://www.strama.se/uploads/docs/Swedres%202009%20final%20version.pdf>
(ultimo accesso maggio 2015)
- Syrogiannopoulos G. Two dosages of clarithromycin for five days, amoxicillin/clavulanate for five days or penicillin V for ten days in acute group A streptococcal tonsillopharyngitis. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 23: 857-865, 2004.
- Tanz RR, Gerber MA, Kabat W, Rippe J, Seshadri R, Shulman ST. Performance of a rapid antigen-detection test and throat culture in community pediatric offices: implications for management of pharyngitis. *Pediatrics*, 123: 437-444, 2009.
- Van Driel ML, De Sutter AIM, KeberN, HabrakenH, Christiaens T. Different antibiotic treatments for group A streptococcal pharyngitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013, Issue 4. Art. No.: CD004406. DOI: 10.1002/14651858.CD004406.pub3.
- Vodicka TA, Thompson M, Lucas P, Heneghan C, Blair PS, Buckley DI, Redmond N, Hay AD; TARGET Programme team. Reducing antibiotic prescribing for children with respiratory tract infections in primary care: a systematic review. *Br J Gen Pract*, 63: e445-e454, 2013.
- Warren-Gash C, Fragaszy E, Hayward AC. Hand hygiene to reduce community transmission of influenza and acute respiratory tract infection: a systematic review. *Influenza Other Respir Viruses*, 7: 738-749, 2013.
- WHO-World Health Organization. *The WHO Child Growth Standards*. Ginevra 2009.
<http://www.who.int/childgrowth/standards/en/> (ultimo accesso maggio 2015)
- Willatt DJ. Children's sore throats related to parental smoking. *Clin Otolaryngol Allied Sci*, 11: 317-321, 1986.

Allegati

Allegato 1.

Campagna informativa sull'uso responsabile degli antibiotici



Ulteriori materiali sono scaricabili all'indirizzo

<http://salute.regione.emilia-romagna.it/campagne/antibiotici.-e-un-peccato-usarli-male-efficaci-se-necessari-dannosi-se-ne-abusi> (ultimo accesso maggio 2015)

Allegato 2.

Aspetti della linea guida non condivisi con i revisori esterni

Il processo di revisione della linea guida regionale *Faringotonsillite in età pediatrica* ha impegnato 13 revisori esterni, in larga parte pediatri (ospedalieri - universitari e non, e di libera scelta), ma anche epidemiologi, farmacologi e microbiologi. I commenti e suggerimenti di modifiche sono stati in larga parte inseriti nella versione finale della linea guida.

I suggerimenti dei revisori non accettati dal gruppo di lavoro regionale sono riportati di seguito.

Esame colturale

È stato suggerito (Agnetti) che in caso di RAD negativo e contemporanea presenza di segni clinici suggestivi di infezione streptococcica potesse essere utile eseguire una coltura da tampone faringeo di conferma.

La precedente versione delle linee guida regionali prevedeva questa possibilità. Il confronto avuto con i componenti del gruppo di lavoro ha fatto propendere per una semplificazione dell'algoritmo dal momento che:

- la coltura da tampone faringeo ha tempi lunghi (48 ore almeno) se fatta correttamente, spesso non conciliabili con la gestione soddisfacente del caso;
- è costosa per la famiglia; spesso infatti, per questioni di automatismo del laboratorio, viene eseguito assieme alla coltura anche l'antibiogramma, inutile di *routine* dal momento che *Streptococcus pyogenes* è sempre sensibile ad amoxicillina, ma costoso;
- la valutazione costi/efficacia dell'algoritmo diagnostico terapeutico per i punteggi intermedi (*Allegato 8*) - in cui si compara la gestione solo su base clinica (*score* McIsaac), quella che utilizza *score* clinico + coltura e quella basata su *score* clinico + RAD - suggerisce che l'opzione migliore sia l'associazione dello *score* clinico di McIsaac con il RAD nei punteggi intermedi (pari a 3 e 4). L'esecuzione aggiuntiva dell'esame colturale incide solo marginalmente sull'appropriatezza terapeutica (trattare tutti i bambini con infezione da *S. pyogenes* e non trattare tutti quelli senza infezione da *S. pyogenes*).

In presenza di forte sospetto di infezione il clinico è comunque libero di usare il suo giudizio e iniziare una terapia antibiotica empirica se questa decisione è chiaramente motivata. La non risposta dopo 24-48 ore deporrà per una eziologia diversa da quella streptococcica e si potrà sospendere il trattamento antibiotico.

Score di McIsaac pari a 5

È stato suggerito (Calia, Ugazio) di raccomandare l'uso del test rapido (RAD) nei bambini con *score* pari a 5 per evitare di trattare inutilmente bambini con infezione non streptococcica.

La scelta di trattare direttamente tutti i bambini con *score* pari a 5, senza bisogno di alcun test diagnostico (RAD e/o coltura) si basa sulle seguenti considerazioni tratte dalla letteratura e riportate nel testo della linea guida e nell'Allegato 8:

- il punteggio pari a 5 si ha in meno del 10% dei bambini con faringodinia;
- di questo 10%, almeno 2/3 avranno l'infezione;
- dei possibili RAD negativi (se si usasse il RAD) ci sarebbe sempre una quota, anche se piccola, di falsi negativi da verificare quindi con coltura di conferma. La coltura, come sopra riportato, è stata ritenuta un'opzione da non seguire di *routine* per i problemi già discussi.

Considerando il numero limitato di *score* 5, ci si aspetta una bassa frequenza di falsi positivi, per i quali rimane comunque valido il consiglio di sospendere il trattamento se dopo 24-48 ore non si ha un netto miglioramento della sintomatologia, sempre presente in caso di infezione streptococcica.

Il progetto regionale prevede inoltre un monitoraggio della gestione dei bambini con sospetta faringotonsillite: un *software* inserito nelle cartelle cliniche dei pediatri consentirà di raccogliere dati sull'applicazione dell'algoritmo e sulle scelte diagnostiche-terapeutiche (RAD sì o no, antibiotico sì o no, eventuale richiesta di coltura), permettendo di valutare l'impatto delle indicazioni fornite e la quota di pazienti trattati per ciascun punteggio.

Durata del trattamento antibiotico

È stato suggerito (Agnetti) che la terapia di 6 giorni non sia in grado di eradicare lo streptococco altrettanto efficacemente della terapia di 10 giorni, o che le prove a sostegno di questa raccomandazione non siano sufficientemente affidabili (Ugazio).

Il panel regionale ritiene non adatta alla realtà regionale l'indicazione dei 10 giorni di terapia antibiotica per i seguenti motivi:

- una revisione sistematica sull'efficacia della terapia breve in corso di faringotonsillite (Altamimi *et al.*, 2012) dimostra la non inferiorità della terapia breve rispetto alla convenzionale di 10 giorni in termini di guarigione clinica, eradicazione batterica, e la superiorità della terapia breve in termini di adesione alla terapia e di minori effetti collaterali (quindi prove di efficacia di qualità elevata);
- l'efficacia della terapia con penicillina nella prevenzione della malattia reumatica non si basa su terapie di 10 giorni. I *trial* sull'argomento risalgono agli anni '50 del secolo scorso, e valutavano l'efficacia della profilassi (tutte le reclute statunitensi ricevevano periodicamente penicillina benzatina G intramuscolo) o l'efficacia nella terapia dell'episodio acuto (penicillina G sodica, intramuscolo in due somministrazioni al giorno per 4-6 giorni) in una popolazione e in condizioni non comparabili con quelle attuali (reclute americane degli anni '50 che vivevano in condizioni di sovraffollamento). Studi successivi (dagli anni '60 in poi) non sono riusciti a valutare l'efficacia della terapia nella prevenzione della malattia reumatica dal momento che i casi sono diventati estremamente rari nei Paesi occidentali;

- gli studi che suggeriscono la non efficacia della terapia breve con penicillina (Casey, Pichichero, 2004; Pichichero, 2008) hanno limiti metodologici che ne inficiano le conclusioni (Bisno, 2004; Schulman, Gerber, 2004). L'esito considerato (eradicazione di *Streptococcus pyogenes* dal faringe) è influenzato dalla presenza dei portatori cronici di streptococco. Per le caratteristiche degli studi inclusi nella metanalisi (Casey, Pichichero, 2004) e della popolazione osservata nel *trial* (Pichichero, 2008) non è possibile eliminare la quota di portatori, in cui, come noto, lo *S. pyogenes* non viene eradicato dal trattamento con la sola penicillina. Dal punto di vista clinico è peraltro nota la scarsa capacità di contagio e di sviluppo di complicanze suppurative e non suppurative dei portatori cronici;
- è nota e descritta in letteratura la scarsa adesione a terapie antibiotiche protratte oltre i 6-7 giorni (Cals *et al.*, 2008; Llor *et al.*, 2009, 2013);
- il gruppo regionale ha votato seguendo la modalità del GRADE l'esito cruciale da prevenire con la terapia: secondo il panel l'obiettivo del trattamento è la guarigione clinica e non la prevenzione della malattia reumatica, coerentemente con quanto indicato anche da altre linee guida internazionali (SIGN e NICE).

Rilevanza dell'esito prevenzione della malattia reumatica

È stato suggerito (Agnetti, Iughetti) che la prevenzione della malattia reumatica debba essere considerata un esito cruciale della terapia della faringite streptococcica dal momento che sono segnalati casi di recrudescenza della malattia reumatica in Italia, soprattutto in pazienti di origine straniera.

I dati regionali (fonte dati SDO) evidenziano che in Emilia-Romagna ci sono da 5 a 16 casi/anno di malattia reumatica con interessamento cardiaco nei pazienti 0-18 anni. A parte un *cluster* epidemico occorso nel 2013 (25 casi identificati in Regione), il fenomeno permane stabilmente a livelli bassi.

È possibile che in bambini provenienti da Paesi con risorse più scarse il problema possa avere una diffusione maggiore, e quindi nel tempo si potrebbe avere un aumento della prevalenza delle complicanze cardiache della malattia reumatica ma non un aumento dei nuovi casi. Quindi la maggiore durata del trattamento delle faringotonsilliti acute non modificherà il quadro di chi ha già sviluppato la cardite.

Rispetto alla malattia reumatica, basandosi sui dati regionali relativi al *cluster* epidemico del 2013 e confortati dalla letteratura (Olivier *et al.*, 1999), è noto che:

- da 1/3 a metà dei casi di malattia reumatica non ha un precedente anamnestico di faringotonsillite;
- da 1/3 a metà di quelli che aveva avuto un episodio di faringotonsillite riceve la corretta terapia antibiotica, e ciononostante sviluppa la malattia reumatica.

Quindi la malattia reumatica sembra essere il risultato di un ceppo di *S. pyogenes* particolarmente reumatogeno, come quello circolato nel 2013, che incontra una persona con una predisposizione genetica a sviluppare la complicanza non suppurativa, con un rischio che sembra modificato dalle condizioni socioeconomiche del soggetto che si infetta, più che l'esito di una faringotonsillite streptococcica non opportunamente trattata.

Lo studio di Essop e Peters (2014), indicato da uno dei revisori (e che è stato inserito nel testo del documento), suggerirebbe che in Italia l'incidenza di malattia reumatica sta aumentando. Cita a questo riguardo i dati di Pastore *et al.* (2011) relativi a un *cluster* epidemico osservato nell'area di Trieste negli anni 2007 e 2008 (anche questa referenza è stato inserita nel documento). È stata contattata la dott.ssa Pastore che ha confermato che i dati di incidenza di malattia reumatica sono tornati ai normali livelli pre-epidemia successivamente a quella data (incidenza annuale pari a 2-4/100.000). L'ipotesi del ritorno della malattia reumatica nel Paese, sostenuta da Essop e Peters, è quindi per il momento non confermata. La sorveglianza rimane d'obbligo.

Eradicazione del portatore cronico di *S. pyogenes*

È stato suggerito (De Brasi) di indicare per l'eradicazione di *Streptococcus pyogenes* dal portatore cronico anche l'associazione rifampicina + penicillina benzatina IM, come segnalato da diverse linee guida, per la maggiore consuetudine dei pediatri con la rifampicina rispetto alla clindamicina e per l'uso elettivo della clindamicina in alcune situazioni quali il trattamento della toxoplasmosi cerebrale e della polmonite da *Pneumocystis* in pazienti immunocompromessi.

La scelta di non indicare l'associazione rifampicina + penicillina benzatina IM ma di limitarsi, per quei rari casi in cui effettivamente è necessario eradicare il germe, all'uso della clindamicina risiede nel desiderio di preservare un antibiotico prezioso come la rifampicina, utilizzato nella profilassi dei contatti di un paziente con meningite meningococcica e nella terapia della tubercolosi, casi in cui questo farmaco è di prima scelta. Queste condizioni sono più frequenti di quelle indicate per l'utilizzo della clindamicina. Inoltre, si sottolinea la scarsa accettabilità della somministrazione IM di penicillina, che comunque dovrebbe essere associata alla rifampicina.

Allegato 3.

Questionario *online* rivolto ai genitori



Febbre e tosse nei bambini: chiuso il questionario

Si è chiuso il questionario proposto on line: le risposte arrivate permetteranno di dare ai pediatri indicazioni, all'interno del progetto PROBA

Si tratta di un questionario di 9 domande (8 a risposta multipla e 1 a risposta aperta) pubblicato sul sito dell'Agenzia sanitaria e sociale regionale dell' Emilia-Romagna il 18 febbraio 2015 e rimasto attivo per 3 settimane.

165 persone (134 residenti in Emilia-Romagna) hanno compilato il questionario; 159 hanno risposto a tutte le domande, 6 ad alcune. Le percentuali sono state calcolate sul totale delle persone che hanno risposto a ciascuna domanda.

In evidenza le risposte corrette (laddove appropriato).

1. Vivi in regione Emilia-Romagna?

- sì 81%
- no 19%

2. Per evitare influenza, raffreddore, mal di gola, virus gastrointestinali, ecc. è utile

- lavarsi le mani con acqua e sapone dopo essere andati in bagno, prima di mangiare e quando sono sporche 75%
- lavarsi le mani con un sapone antibatterico dopo essere andati in bagno, prima di mangiare e quando sono sporche 19%
- nessuna di queste 6%

3. Allattare al seno (in modo esclusivo, cioè senza aggiungere nulla, nemmeno acqua) per i primi sei mesi di vita del bambino

- è un'alimentazione sana e completa 29%
- è un'alimentazione sana e completa e protegge dalle malattie infettive 70%
- nessuna delle risposte precedenti 1%

4. Se i bambini non respirano il fumo di sigaretta si ammalano meno di

- malattie respiratorie che non dipendono da virus e batteri (come l'asma) 20%
- malattie respiratorie dovute a virus e batteri (bronchite, mal di gola, ...) 3%
- tutte le malattie respiratorie 73%
- nessuna delle risposte precedenti 4%

5. Ti è mai capitato che il pediatra abbia consigliato di aspettare due o tre giorni prima di prescrivere un antibiotico quando il tuo bimbo aveva febbre, tosse, mal di gola o mal di orecchi?

- | | |
|---------------|-----|
| • sì | 84% |
| • no | 10% |
| • non ricordo | 6% |

6. Quando il tuo bimbo ha febbre e tosse, il pediatra prescrive un antibiotico?

- | | |
|-----------------|-----|
| • sì sempre | 4% |
| • no mai | 24% |
| • qualche volta | 72% |

7. Che cosa fai quando il bambino deve prendere l'antibiotico ma non lo vuole?

- | | |
|---|------|
| • sospendo la terapia e smetto di dargli l'antibiotico | 0,5% |
| • gli faccio saltare la dose, proverò a dargli l'antibiotico alla dose successiva | 3,5% |
| • ritarderò per il tempo necessario a convincerlo a prendere la dose | 96% |

8. Quando il tuo bambino ha sofferto di otite o mal di gola, ti sono rimasti dei dubbi dopo la visita dal pediatra?

- | | |
|------|-----|
| • sì | 17% |
| • no | 83% |

9. Se sì, quali?

Questa risposta aperta è stata compilata da 19 delle 27 persone (70%) che hanno affermato di avere avuto dei dubbi dopo una visita pediatrica in occasione di un episodio di otite o mal di gola del proprio figlio/a
Le risposte sono state raggruppate per temi

Antibiotico sì/no/subito?

In otto casi ci si concentra sul tema della necessità dell'antibiotico. I dubbi maggiori sono correlati al fatto che a volte l'antibiotico viene prescritto e a volte no, senza che vengano spiegati i motivi alla base del differente comportamento.

Altre risposte indicano che spesso sono i genitori a decidere in autonomia di aspettare prima di somministrare l'antibiotico per valutare il decorso naturale della malattia, anche quando l'antibiotico viene immediatamente prescritto dal curante.

Incertezza diagnostica

Due genitori indicano la loro difficoltà ad accettare come vera la diagnosi proposta dal curante, probabilmente alla luce dell'evoluzione della sintomatologia.

Storia naturale della malattia, segni di guarigione

Due genitori sottolineano il desiderio di capire quali segni indicano la risoluzione dell'infezione (ad esempio "passa la febbre ma continua la tosse, vuol dire che è guarito?").

Uso di altri farmaci (antinfiammatori, cortisonici) anche per uso topico

Quattro richieste sono relative all'uso di antinfiammatori e cortisonici sistemici e farmaci per uso topico.

Un dubbio importante è legato alla priorità dei farmaci: in caso di politerapia - il curante prescrive l'antinfiammatorio orale, l'antibiotico e le gocce otologiche - se si ha difficoltà a somministrare tutti i farmaci, quali sono da dare assolutamente e quali possono essere sospesi o anche solo temporaneamente rimandati?

Altri dubbi riguardano l'utilità di attendere prima di dare l'antibiotico utilizzando nel frattempo l'antinfiammatorio (in un caso se ne sottolinea l'inutilità "tanto poi devo dare l'antibiotico comunque", in un altro caso invece lo si preferisce all'antibiotico perché ha avuto maggiore efficacia "l'antibiotico non funzionava e abbiamo risolto con le gocce e l'antinfiammatorio").

In generale sembra che i genitori abbiano dimestichezza con i diversi farmaci utilizzati nel corso delle infezioni comuni delle vie aeree, ma che non abbiano chiaro quando e come utilizzarli.

Problemi di comunicazione

In quattro casi si evidenzia un problema nella comunicazione fra i genitori e il curante, con spiegazioni parziali - o solo parzialmente comprese - delle scelte fatte dal curante. La non comprensione diventa non condivisione della strategia terapeutica proposta e genera sfiducia nel curante.

Allegato 4.

Modulo di dichiarazione di interessi

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

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

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

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

In cosa consiste il conflitto di interesse?

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

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

TIPO DI INTERESSE DA DICHIARARE:

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

Come completare la dichiarazione: per favore completi questa dichiarazione.

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

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

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

sì no

Se sì, per favore, compili la scheda seguente.

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

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

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

Firma

Data

Nome

Istituzione

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

Allegato 5.

Strategia di ricerca della letteratura

Prima ricerca eseguita in Medline Pubmed (17 ottobre 2013)

1. (**pharyngitis** [Mesh] OR **pharyngitis** [Text Word] OR [**sore throat**]) AND **children** AND **guidelines**

Limiti temporali: da maggio 2007

Human

Identificati 74 record, selezionati sulla base dei titoli e abstract: 23, di cui si è valutato il testo per intero

2. (**pharyngitis** [Mesh] OR **pharyngitis** [Text Word] OR [**sore throat**]) AND **children**

Limiti temporali: da maggio 2007

Human

Filtri attivati: *meta-analysis, randomized controlled trial, systematic reviews*

Identificati 134 record, selezionati sulla base del titolo e abstract: 30, di cui si è valutato il testo per intero

Su argomenti specifici

1. (((group A streptococci OR streptococci OR streptococcal) NOT (group B OR agalactiae OR pneumococcal OR pneumoniae OR pneumococcus)) AND (carrier OR carriage))

Limiti temporali: maggio 2007

Human

Identificati 340 record, selezionati sulla base dei titoli e abstract: 12, di cui si è valutato il testo per intero

2. Streptococcal pharyngitis AND child AND (recurrent OR recurrence)

Limit: clinical trial

Limiti temporali: da maggio 2007

Human

Identificati 8 record; nessuno selezionato sulla base dei titoli e abstract

3. doctor patient communication AND leaflets

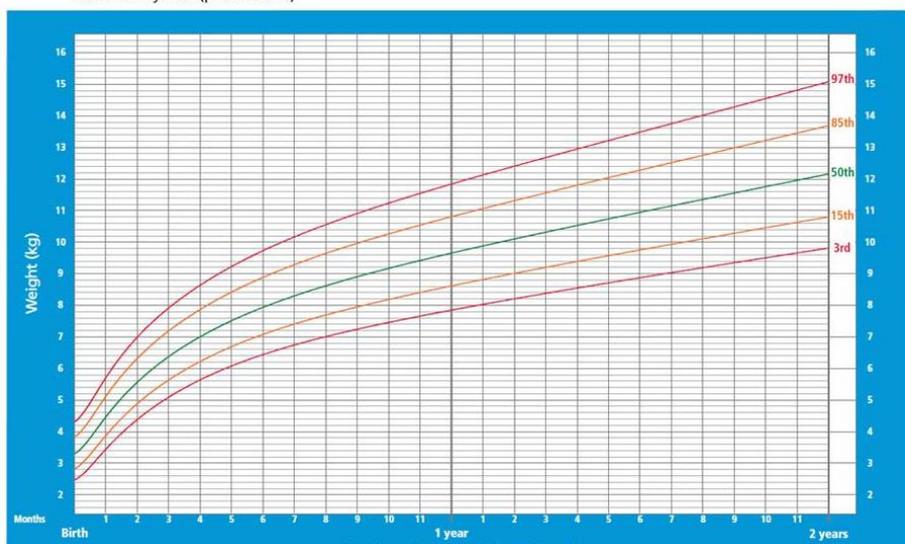
Identificati 40 record, selezionati sulla base dei titoli: 7, di cui si è valutato il testo per intero

Allegato 6.

Curve di crescita dell'Organizzazione mondiale della sanità per i bambini prevalentemente alimentati con latte materno

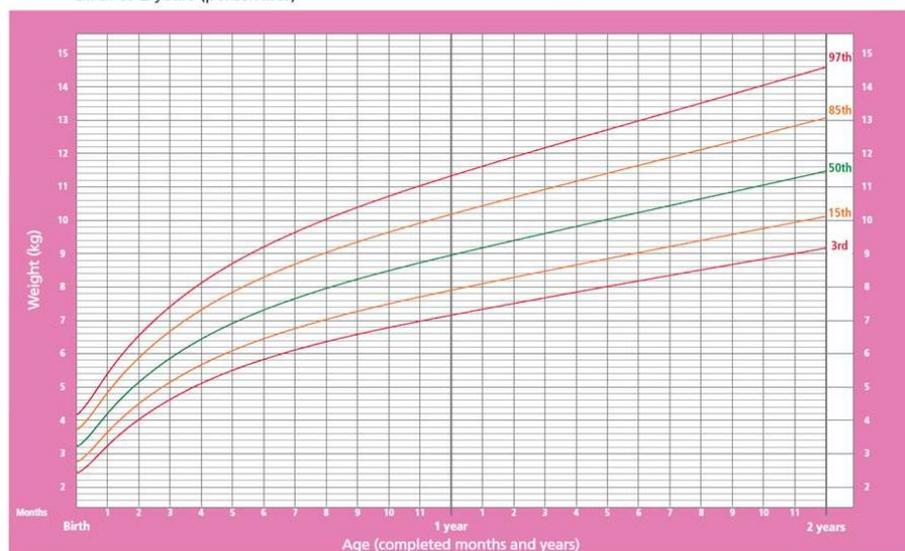
Weight-for-age BOYS

Birth to 2 years (percentiles)



Weight-for-age GIRLS

Birth to 2 years (percentiles)



WHO Child Growth Standards

Disponibili al sito <http://www.who.int/childgrowth/standards/en/> (ultimo accesso maggio 2015)

Allegato 7.

Sensibilità, specificità, valore predittivo positivo, valore predittivo negativo

In medicina ci si affida ai test diagnostici per individuare o escludere delle patologie.

Nella Tabella A1 si fa **l'ipotesi di un test eseguito su 100 bambini per rilevare la presenza di una malattia**. I risultati vengono confrontati con quelli dell'esame di riferimento per quella malattia (o *gold standard*), che identifica i bambini malati (in questo esempio sono 34) e quelli sani, cioè che non hanno la malattia (in questo esempio sono 66). Si verificano quattro diverse situazioni:

1. il test correttamente segnala la presenza della malattia: casi definiti **veri positivi (VP)**, in questo esempio, 29 bambini;
2. il test correttamente non rileva la presenza della malattia: casi definiti **veri negativi (VN)**, in questo esempio, 64 bambini;
3. il test erroneamente segnala la presenza della malattia: casi definiti **falsi positivi (FP)**, in questo esempio, 2 bambini;
4. il test erroneamente non rileva la presenza della malattia: casi definiti **falsi negativi (FN)**, in questo esempio, 5 bambini.

Il test è tanto più affidabile quanto meno frequenti sono i falsi positivi e i falsi negativi. Questi errori tuttavia avvengono, in misura variabile, e limitano la capacità dei test di distinguere gli individui con e senza la malattia.

Tabella A1. Valutazione di un test (sensibilità e specificità) rispetto al *gold standard* su una popolazione di 100 bambini

	Malati (<i>gold standard</i>)	Sani (<i>gold standard</i>)	
Test positivo	29 VP	2 FP	31
Test negativo	5 FN	64 VN	69
	34	66	100

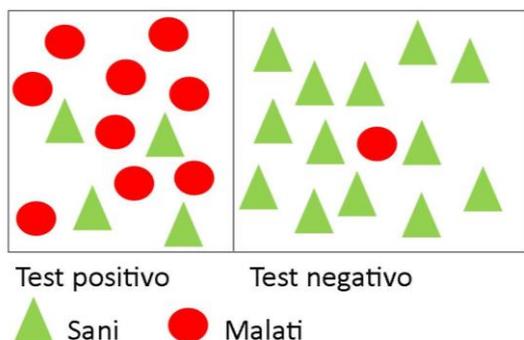
Sensibilità

È la capacità di segnalare la malattia in chi è veramente malato (*Figura A1*). Nell'esempio riportato in Tabella A1, su 34 bambini con malattia il test ne rileva la presenza in 29, cioè nell'85% dei casi ($29/34 = 0,85$).

La sensibilità è importante quando l'obiettivo è quello di non farsi sfuggire i casi di malattia (per esempio in caso di malattia grave, quando un intervento tempestivo può essere cruciale).

Se un test molto sensibile risulta negativo, probabilmente la malattia non c'è.

Figura A1. Esempio di un test molto sensibile (solo un falso negativo) ma poco specifico (quattro falsi positivi)



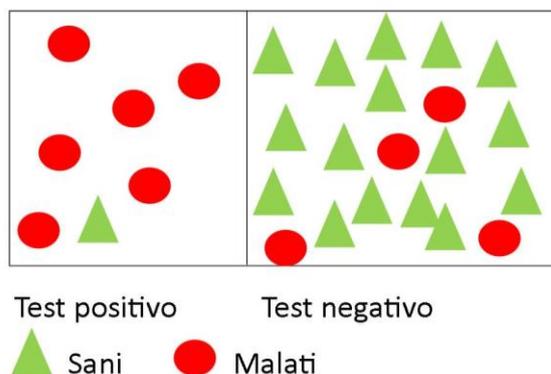
Specificità

È la capacità di identificare i pazienti che non presentano la malattia (*Figura A2*). Nell'esempio di Tabella A1, su 66 bambini senza malattia il test risulta correttamente negativo in 64, cioè nel 97% dei casi ($64/66 = 0,97$).

La specificità è importante quando è necessario essere precisi nel fare una diagnosi (che, ad esempio, potrebbe portare a un intervento chirurgico impegnativo).

Se un test molto specifico risulta positivo, probabilmente la malattia è presente e si può procedere con i trattamenti previsti.

Figura A2. Esempio di un test molto specifico (solo un falso positivo) ma poco sensibile (quattro falsi negativi)



Per ulteriori informazioni su sensibilità e specificità

<http://www.saperidoc.it/flex/cm/pages/ServeBLOB.php/L/IT/IDPagina/404>

(ultimo accesso maggio 2015)

Valore predittivo

Le informazioni su sensibilità e specificità del test sono importanti, ma non rispondono immediatamente alle due domande che interessano principalmente il medico.

Se un test risulta positivo, quanto è probabile che la persona abbia davvero la malattia?

Questa informazione è data dal valore predittivo positivo (VPP), che rappresenta la percentuale di pazienti con test positivo malati. Nell'esempio in Tabella A2 (stessi numeri della *Tabella A1*), su 31 pazienti con test positivo, 29 hanno la malattia cioè il VPP è 94% ($29/31 = 0,94$).

Se un test risulta negativo, quanto è probabile che la persona non abbia la malattia?

Questo è il valore predittivo negativo (VPN), cioè la percentuale di pazienti sani con test negativo. Nell'esempio in Tabella A2 su 69 pazienti con test negativo, 64 non hanno la malattia, cioè il VPN è 93% ($64/69 = 0,93$).

I valori predittivi (positivo e negativo) dipendono da quanto è frequente la malattia nel campione considerato. Ad esempio, se una malattia è rara ci sono pochi "veri positivi", quindi basta qualche "falso positivo" per ridurre il VPP.

Tabella A2. Valutazione di un test (valore predittivo positivo e negativo) rispetto al *gold standard* su una popolazione di 100 bambini

	Malati (<i>gold standard</i>)	Sani (<i>gold standard</i>)	
Test positivo	29	2	31
Test negativo	5	64	69
	34	66	100

Per ulteriori informazioni su valore predittivo positivo e negativo

<http://www.saperidoc.it/flex/cm/pages/ServeBLOB.php/L/IT/IDPagina/406>

(ultimo accesso maggio 2015)

Allegato 8.

Valutazione costo-efficacia dell'algoritmo diagnostico-terapeutico

Nel contesto della linea guida è stato sviluppato un albero decisionale per la valutazione costo/efficacia di tre modelli gestionali (*Figura A3*):

- uno basato sulla valutazione clinica dei bambini con mal di gola (*score* di McIsaac, *Tabella A3*) in associazione all'uso di un test rapido per la conferma diagnostica (RAD)
- uno basato sull'uso delle *score* di McIsaac associato alla conferma diagnostica tramite coltura del tampone tonsillare
- uno fondato sulla sola valutazione clinica (*score* di McIsaac)

Figura A3. Albero decisionale: i tre modelli per la gestione della faringotonsillite a confronto

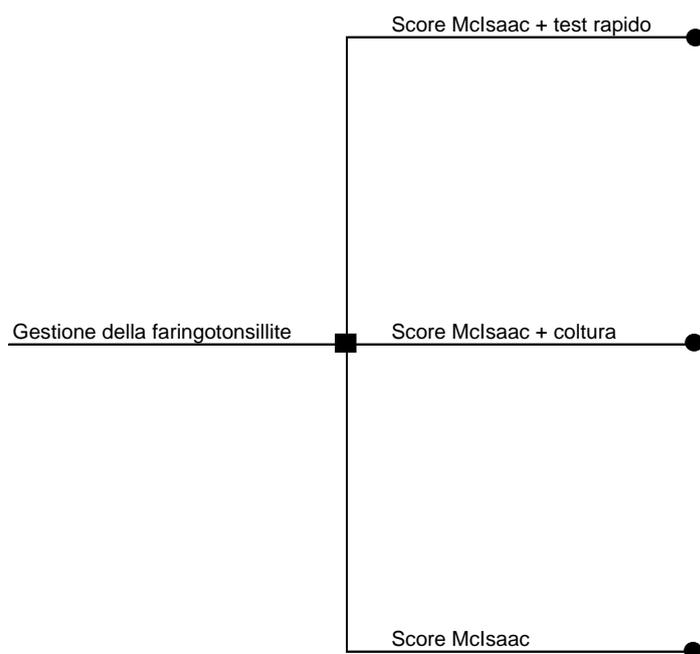


Tabella A3. *Score* clinico di McIsaac per il sospetto di faringotonsillite streptococcica

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

I modelli gestionali messi a confronto differiscono solo per gli *score* 3 e 4 mentre risultano identici negli altri casi. Per gli *score* 3 e 4, sono infatti previste tre alternative:

- effettuazione del test rapido e trattamento dei soli positivi (*Figura A4*);
- effettuazione della coltura e trattamento dei soli positivi;
- trattamento senza test aggiuntivi.

Per gli *score* 0-2 non viene mai raccomandato né l'approfondimento diagnostico né la terapia antibiotica; questi pazienti (che costituiscono il 19% dei bambini sintomatici con *Streptococcus pyogenes* nel faringe e circa il 7% della popolazione totale dei bambini con mal di gola) sono, nella maggioranza dei casi, portatori dello streptococco con un'infezione virale intercorrente.

Per lo *score* 5 viene sempre raccomandato il trattamento antibiotico empirico, senza bisogno di test diagnostici.

I risultati dei diversi modelli gestionali sono rappresentati in termini di efficacia (appropriatezza della gestione dei casi) e di costo.

Gestioni appropriate sono: il trattamento dei bambini veri positivi e il non trattamento dei veri negativi.

L'analisi costo-efficacia è stata condotta valutando i costi addizionali per caso di mal di gola gestito in maniera appropriata (NB casi gestiti in maniera appropriata, aggiuntivi rispetto a quelli ottenuti utilizzando il solo *score* clinico). Sono stati considerati solo i costi diretti sanitari: costo dei test diagnostici, definito in accordo al Nomenclatore tariffario regionale delle prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale, e costo delle terapie antibiotiche (*Tabella A4*). I parametri relativi alla frequenza dei sintomi e alla probabilità di infezione, considerati nell'analisi, sono stati desunti dai dati di letteratura e includono la distribuzione percentuale del punteggio per lo *score* di MacIsaac e la prevalenza di positività faringotonsillare per *Streptococcus pyogenes* tra i pazienti pediatrici con mal di gola (*Tabella A5*).

Per quanto riguarda i test diagnostici, la coltura è stata considerata come *gold standard*, assumendo una sensibilità e una specificità del 100%. Per i test rapidi sono stati invece utilizzati nel modello valori medi di sensibilità e specificità pari al 95% ed è stata effettuata un'analisi di sensibilità valutando una fluttuazione di questi parametri compresa tra 85 e 100% (*Tabella A6*).

Figura A4. Albero decisionale: dettaglio dell'approccio basato su *score* di McIsaac associato a test rapido

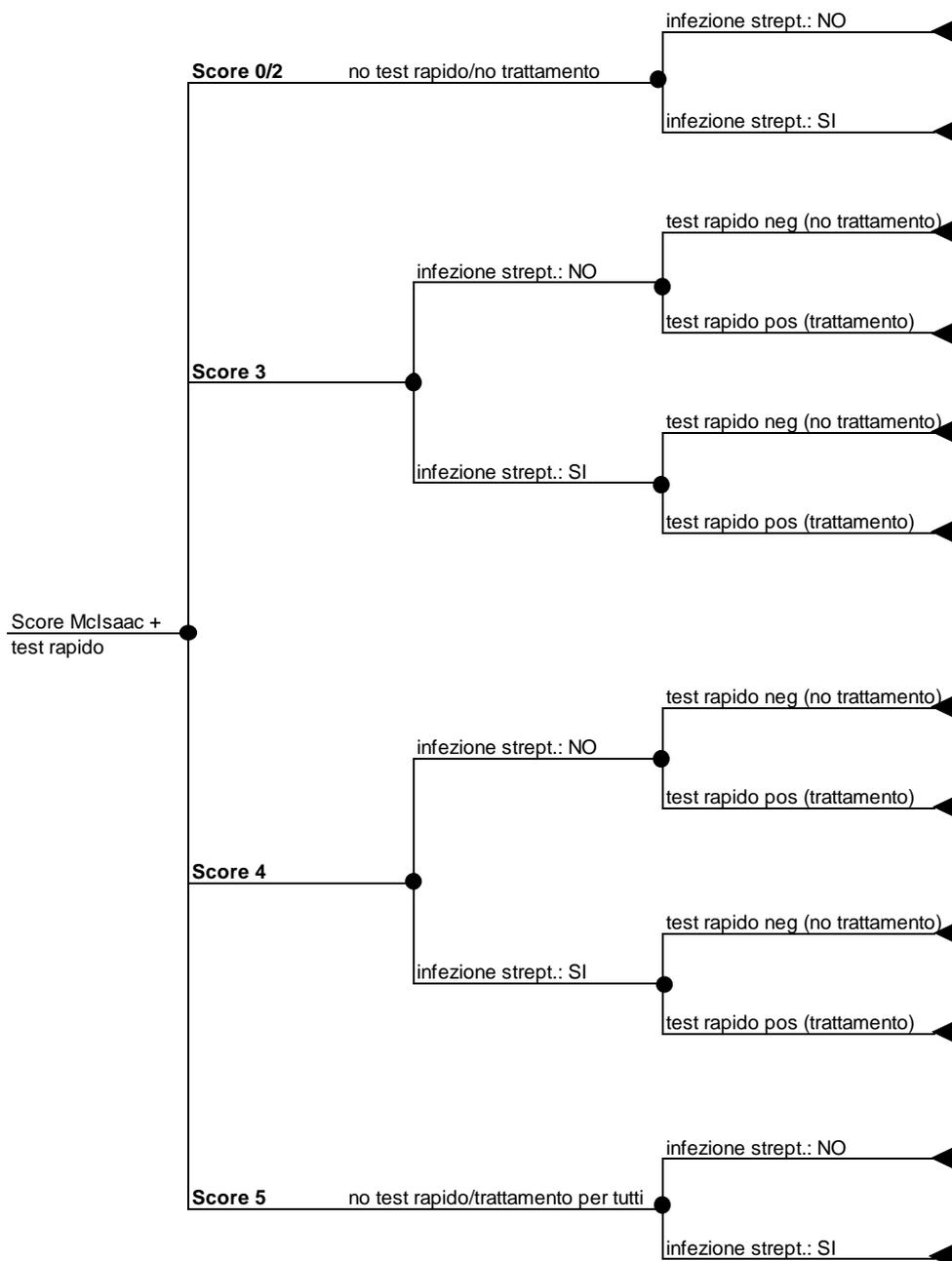


Tabella A4. Costi considerati nell'albero decisionale

Test rapido	2,50 €
Coltura	6,35 €
Coltura e antibiogramma	20,95 €
Terapia con amoxicillina compresse	2,50 €
Terapia con amoxicillina sospensione	4,50 €

Tabella A5. Parametri relativi a frequenza di sintomi e prevalenza di coltura positiva nella popolazione pediatrica con mal di gola

Score	Distribuzione degli score nella popolazione considerata	Prevalenza di coltura positiva per <i>Streptococcus pyogenes</i>
0-2	32%	22%
3	35%	34%
4	25%	50%
5	8%	68%
<i>0-5</i>	<i>100%</i>	<i>37%</i>

Tabella A6. Analisi di sensibilità per valutare l'impatto della sensibilità/specificità del test rapido sull'appropriatezza nella gestione dei bambini con mal di gola

		Appropriatezza nella gestione dei bambini con mal di gola *		
		nei veri positivi	nei veri negativi	complessiva
score + RAD	sens/spec RAD			
	100%/100%	81%	96%	90%
	95%/95%	78%	93%	87%
	90%/90%	74%	90%	84%
	85%/85%	71%	87%	81%
score + coltura		81%	96%	90%
score		81%	40%	55%

Legenda

^ Popolazione di riferimento: bambini con mal di gola (prevalenza di infezione/colonizzazione streptococcica = 37%)

Risultati e commenti

Il modello per la gestione della faringotonsillite basato sul solo *score* clinico di McIsaac determina un livello di appropriatezza (54,8%) significativamente inferiore agli altri due modelli valutati (*Tabella A7*). La gestione basata sulla sola valutazione clinica causa, in particolare, l'inutile trattamento del 60% dei bambini con mal di gola negativi alla ricerca dello streptococco.

Il modello gestionale "*score* + test rapido" è nettamente più efficace (+32,6% di gestioni appropriate) del solo *score* con un costo aggiuntivo medio per paziente di soli 0,62 Euro se viene prescritta amoxicillina in compresse (bambino più grande); se invece viene prescritta amoxicillina in sospensione (bambino più piccolo), questo approccio ha addirittura un costo inferiore (*Tabella A7*). In quest'ultimo caso, si può quindi dire che il modello "*score* + test rapido", essendo più efficace e meno costoso, domina il modello gestionale basato sul solo *score* di McIsaac.

L'utilizzo della coltura invece del test rapido è un'opzione che nella gran parte dei contesti territoriali implica problemi di gestione dovuti alla latenza (di alcuni giorni) tra l'effettuazione del test e la disponibilità del risultato, oltre che costi maggiori. Inoltre, per test rapidi con sensibilità e specificità superiori a 85%, l'appropriatezza nella gestione dei casi ottenuta con i modelli "*score* + test rapido" e "*score* + coltura" risulta simile (*Tabella A6*).

Il ricorso ai test rapidi di nuova generazione, ad elevata sensibilità e specificità, consente quindi una più facile gestione ambulatoriale dei bambini con mal di gola e un'appropriatezza prescrittiva simile a quella ottenuta utilizzando la coltura e determina una riduzione significativa dei costi (*Tabella A7*). Quest'ultimo aspetto è particolarmente evidente nei contesti in cui viene routinariamente effettuato l'antibiogramma in caso di coltura positiva (costo aggiuntivo medio per paziente - rispetto alla gestione basata sul solo *score* di McIsaac - pari rispettivamente a 6,48 Euro e 5,77 Euro per terapie con amoxicillina in compresse e in sospensione).

Conclusione

In base ai risultati dell'analisi qui presentata, il modello gestionale consigliato in questa linea guida (*score* di McIsaac associato a test rapido) è preferibile alla gestione fondata sulla sola valutazione clinica, in termini sia di efficacia sia di costo-efficacia. Questo modello permette inoltre un livello di appropriatezza nella gestione della faringotonsillite in età pediatrica comparabile a quello ottenuto con il modello *score* di McIsaac associato a coltura, ma - rispetto a questo - risulta più facilmente implementabile nella *routine* clinica delle cure primarie pediatriche in Emilia-Romagna e meno costoso (da notare che la stima dei costi evitati riportati in *Tabella A7* è conservativa, non considerando i costi della coltura quando accompagnata da antibiogramma, prassi comune in molti laboratori dell'Emilia-Romagna).

Tabella A7. Gestione della faringotonsillite in età pediatrica: analisi costo efficacia di tre modelli basati sull'uso dello *score* clinico di McIsaac da solo o in combinazione a un test diagnostico (test rapido o coltura del tampone tonsillare)

		solo <i>score</i>	<i>score</i> + test rapido	<i>score</i> + coltura [^]
	appropriatezza (Δ^*)	54,8%	87,4% (+32,6%)	90,4% (+35,6%)
terapia con amoxicillina in compresse	costo medio per paziente (Δ^{**})	1,70 €	2,32€ (+0,62 €)	4,62 € (+2,92 €)
	costo-efficacia ***	-	1,90€	8,20 €
terapia con amoxicillina in sospensione	costo medio per paziente (Δ^{**})	3,06 €	2,98 € (-0,08 €)	5,27€ (+2,21 €)
	costo-efficacia ***	-	-0,25 €	6,21 €

Legenda

- * differenza di appropriatezza rispetto al modello "solo *score*"
- ** differenza di costo rispetto al modello "solo *score*"
- *** costo per caso di mal di gola gestito in maniera appropriata (*si fa riferimento ai casi gestiti in maniera appropriata, aggiuntivi rispetto a quelli ottenuti utilizzando il solo score clinico*)
- [^] sono stati considerati i costi della coltura **senza antibiogramma**

COLLANA DOSSIER

Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna

1990

1. Centrale a carbone "Rete 2": valutazione dei rischi. Bologna. (*)
2. Igiene e medicina del lavoro: componente della assistenza sanitaria di base. Servizi di igiene e medicina del lavoro. (Traduzione di rapporti OMS). Bologna. (*)
3. Il rumore nella ceramica: prevenzione e bonifica. Bologna. (*)
4. Catalogo collettivo dei periodici per la prevenzione. I edizione - 1990. Bologna. (*)
5. Catalogo delle biblioteche SEDI - CID - CEDOC e Servizio documentazione e informazione dell'ISPESL. Bologna. (*)

1991

6. Lavoratori immigrati e attività dei servizi di medicina preventiva e igiene del lavoro. Bologna. (*)
7. Radioattività naturale nelle abitazioni. Bologna. (*)
8. Educazione alimentare e tutela del consumatore "Seminario regionale Bologna 1-2 marzo 1990". Bologna. (*)

1992

9. Guida alle banche dati per la prevenzione. Bologna.
10. Metodologia, strumenti e protocolli operativi del piano dipartimentale di prevenzione nel comparto rivestimenti superficiali e affini della provincia di Bologna. Bologna. (*)
11. I Coordinamenti dei Servizi per l'Educazione sanitaria (CSES): funzioni, risorse e problemi. Sintesi di un'indagine svolta nell'ambito dei programmi di ricerca sanitaria finalizzata (1989 - 1990). Bologna. (*)
12. Epi Info versione 5. Un programma di elaborazione testi, archiviazione dati e analisi statistica per praticare l'epidemiologia su personal computer. Programma (dischetto A). Manuale d'uso (dischetto B). Manuale introduttivo. Bologna.
13. Catalogo collettivo dei periodici per la prevenzione in Emilia-Romagna. 2ª edizione. Bologna.

1993

14. Amianto 1986-1993. Legislazione, rassegna bibliografica, studi italiani di mortalità, proposte operative. Bologna. (*)
15. Rischi ambientali, alimentari e occupazionali, Attività di prevenzione e controllo nelle USL dell'Emilia-Romagna. 1991. Bologna. (*)
16. La valutazione della qualità nei Servizi di igiene pubblica delle USL dell'Emilia-Romagna, 1991. Bologna. (*)
17. Metodi analitici per lo studio delle matrici alimentari. Bologna. (*)

1994

18. Venti anni di cultura per la prevenzione. Bologna.
19. La valutazione della qualità nei Servizi di igiene pubblica dell'Emilia-Romagna 1992. Bologna. (*)
20. Rischi ambientali, alimentari e occupazionali, Attività di prevenzione e controllo nelle USL dell'Emilia-Romagna. 1992. Bologna. (*)

(*) volumi disponibili presso l'Agenzia sanitaria e sociale regionale. Sono anche scaricabili dal sito <http://assr.regione.emilia-romagna.it/it/servizi/pubblicazioni/dossier>

21. Atlante regionale degli infortuni sul lavoro. 1986-1991. 2 volumi. Bologna. (*)
22. Atlante degli infortuni sul lavoro del distretto di Ravenna. 1989-1992. Ravenna. (*)
23. 5ª Conferenza europea sui rischi professionali. Riccione, 7-9 ottobre 1994. Bologna.

1995

24. La valutazione della qualità nei Servizi di igiene pubblica dell'Emilia-Romagna 1993. Bologna. (*)
25. Rischi ambientali, alimentari e occupazionali, Attività di prevenzione e controllo nelle USL dell'Emilia-Romagna. 1993. Bologna. (*)

1996

26. La valutazione della qualità nei Servizi di igiene pubblica dell'Emilia-Romagna. Sintesi del triennio 1992-1994. Dati relativi al 1994. Bologna. (*)
27. Lavoro e salute. Atti della 5a Conferenza europea sui rischi professionali. Riccione, 7-9 ottobre 1994. Bologna. (*)
28. Gli scavi in sottoterraneo. Analisi dei rischi e normativa in materia di sicurezza. Ravenna. (*)

1997

29. La radioattività ambientale nel nuovo assetto istituzionale. Convegno Nazionale AIRP. Ravenna. (*)
30. Metodi microbiologici per lo studio delle matrici alimentari. Ravenna. (*)
31. Valutazione della qualità dello screening del carcinoma della cervice uterina. Ravenna. (*)
32. Valutazione della qualità dello screening mammografico del carcinoma della mammella. Ravenna. (*)
33. Processi comunicativi negli screening del tumore del collo dell'utero e della mammella (parte generale). Proposta di linee guida. Ravenna. (*)
34. EPI INFO versione 6. Ravenna. (*)

1998

35. Come rispondere alle 100 domande più frequenti negli screening del tumore del collo dell'utero. Vademecum per gli operatori di front-office. Ravenna.
36. Come rispondere alle 100 domande più frequenti negli screening del tumore della mammella. Vademecum per gli operatori di front-office. Ravenna. (*)
37. Centri di Produzione Pasti. Guida per l'applicazione del sistema HACCP. Ravenna. (*)
38. La comunicazione e l'educazione per la prevenzione dell'AIDS. Ravenna. (*)
39. Rapporti tecnici della Task Force D.Lgs 626/94 - 1995-1997. Ravenna. (*)

1999

40. Progetti di educazione alla salute nelle Aziende sanitarie dell'Emilia Romagna. Catalogo 1995 - 1997. Ravenna. (*)

2000

41. Manuale di gestione e codifica delle cause di morte, Ravenna.
42. Rapporti tecnici della Task Force D.Lgs 626/94 - 1998-1999. Ravenna. (*)
43. Comparto ceramiche: profilo dei rischi e interventi di prevenzione. Ravenna. (*)
44. L'Osservatorio per le dermatiti professionali della provincia di Bologna. Ravenna. (*)
45. SIDRIA Studi Italiani sui Disturbi Respiratori nell'Infanzia e l'Ambiente. Ravenna. (*)
46. Neoplasie. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna. (*)

2001

- 47.** Salute mentale. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna. (*)
- 48.** Infortuni e sicurezza sul lavoro. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna. (*)
- 49.** Salute Donna. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna. (*)
- 50.** Primo report semestrale sull'attività di monitoraggio sull'applicazione del D.Lgs 626/94 in Emilia-Romagna. Ravenna. (*)
- 51.** Alimentazione. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna. (*)
- 52.** Dipendenze patologiche. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna. (*)
- 53.** Anziani. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna. (*)
- 54.** La comunicazione con i cittadini per la salute. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna. (*)
- 55.** Infezioni ospedaliere. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna. (*)
- 56.** La promozione della salute nell'infanzia e nell'età evolutiva. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna. (*)
- 57.** Esclusione sociale. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna. (*)
- 58.** Incidenti stradali. Proposta di Patto per la sicurezza stradale. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna. (*)
- 59.** Malattie respiratorie. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna. (*)

2002

- 60.** AGREE. Uno strumento per la valutazione della qualità delle linee guida cliniche. Bologna. (*)
- 61.** Prevalenza delle lesioni da decubito. Uno studio della Regione Emilia-Romagna. Bologna. (*)
- 62.** Assistenza ai pazienti con tubercolosi polmonare nati all'estero. Risultati di uno studio caso-controllo in Emilia-Romagna. Bologna. (*)
- 63.** Infezioni ospedaliere in ambito chirurgico. Studio multicentrico nelle strutture sanitarie dell'Emilia-Romagna. Bologna. (*)
- 64.** Indicazioni per l'uso appropriato della chirurgia della cataratta. Bologna. (*)
- 65.** Percezione della qualità e del risultato delle cure. Riflessione sugli approcci, i metodi e gli strumenti. Bologna. (*)
- 66.** Le Carte di controllo. Strumenti per il governo clinico. Bologna. (*)
- 67.** Catalogo dei periodici. Archivio storico 1970-2001. Bologna.
- 68.** Thesaurus per la prevenzione. 2a edizione. Bologna. (*)
- 69.** Materiali documentari per l'educazione alla salute. Archivio storico 1970-2000. Bologna. (*)
- 70.** I Servizi socio-assistenziali come area di policy. Note per la programmazione sociale regionale. Bologna. (*)
- 71.** Farmaci antimicrobici in età pediatrica. Consumi in Emilia-Romagna. Bologna. (*)
- 72.** Linee guida per la chemioprolifassi antibiotica in chirurgia. Indagine conoscitiva in Emilia-Romagna. Bologna. (*)
- 73.** Liste di attesa per la chirurgia della cataratta: elaborazione di uno score clinico di priorità. Bologna. (*)
- 74.** Diagnostica per immagini. Linee guida per la richiesta. Bologna. (*)
- 75.** FMEA-FMECA. Analisi dei modi di errore/guasto e dei loro effetti nelle organizzazioni sanitarie. Sussidi per la gestione del rischio 1. Bologna.

2003

76. Infezioni e lesioni da decubito nelle strutture di assistenza per anziani. Studio di prevalenza in tre Aziende USL dell'Emilia-Romagna. Bologna. (*)
77. Linee guida per la gestione dei rifiuti prodotti nelle Aziende sanitarie dell'Emilia-Romagna. Bologna. (*)
78. Fattibilità di un sistema di sorveglianza dell'antibioticoresistenza basato sui laboratori. Indagine conoscitiva in Emilia-Romagna. Bologna. (*)
79. Valutazione dell'appropriatezza delle indicazioni cliniche di utilizzo di MOC ed eco-color-Doppler e impatto sui tempi di attesa. Bologna. (*)
80. Promozione dell'attività fisica e sportiva. Bologna. (*)
81. Indicazioni all'utilizzo della tomografia ad emissione di positroni (FDG - PET) in oncologia. Bologna. (*)
82. Applicazione del DLgs 626/94 in Emilia-Romagna. Report finale sull'attività di monitoraggio. Bologna. (*)
83. Organizzazione aziendale della sicurezza e prevenzione. Guida per l'autovalutazione. Bologna. (*)
84. I lavori di Francesca Repetto. Bologna, 2003. (*)
85. Servizi sanitari e cittadini: segnali e messaggi. Bologna. (*)
86. Il sistema di incident reporting nelle organizzazioni sanitarie. Sussidi per la gestione del rischio 2. Bologna. (*)
87. I Distretti nella Regione Emilia-Romagna. Bologna. (*)
88. Misurare la qualità: il questionario. Sussidi per l'autovalutazione e l'accreditamento. Bologna. (*)

2004

89. Promozione della salute per i disturbi del comportamento alimentare. Bologna. (*)
90. La gestione del paziente con tubercolosi: il punto di vista dei professionisti. Bologna. (*)
91. Stent a rilascio di farmaco per gli interventi di angioplastica coronarica. Impatto clinico ed economico. Bologna. (*)
92. Educazione continua in medicina in Emilia-Romagna. Rapporto 2003. Bologna. (*)
93. Le liste di attesa dal punto di vista del cittadino. Bologna. (*)
94. Raccomandazioni per la prevenzione delle lesioni da decubito. Bologna. (*)
95. Prevenzione delle infezioni e delle lesioni da decubito. Azioni di miglioramento nelle strutture residenziali per anziani. Bologna. (*)
96. Il lavoro a tempo parziale nel Sistema sanitario dell'Emilia-Romagna. Bologna. (*)
97. Il sistema qualità per l'accreditamento istituzionale in Emilia-Romagna. Sussidi per l'autovalutazione e l'accreditamento. Bologna.
98. La tubercolosi in Emilia-Romagna. 1992-2002. Bologna. (*)
99. La sorveglianza per la sicurezza alimentare in Emilia-Romagna nel 2002. Bologna. (*)
100. Dinamiche del personale infermieristico in Emilia-Romagna. Permanenza in servizio e mobilità in uscita. Bologna. (*)
101. Rapporto sulla specialistica ambulatoriale 2002 in Emilia-Romagna. Bologna. (*)
102. Antibiotici sistemici in età pediatrica. Prescrizioni in Emilia-Romagna 2000-2002. Bologna. (*)
103. Assistenza alle persone affette da disturbi dello spettro autistico. Bologna.
104. Sorveglianza e controllo delle infezioni ospedaliere in terapia intensiva. Indagine conoscitiva in Emilia-Romagna. Bologna. (*)

2005

105. SapereAscoltare. Il valore del dialogo con i cittadini. Bologna. (*)
106. La sostenibilità del lavoro di cura. Famiglie e anziani non autosufficienti in Emilia-Romagna. Sintesi del progetto. Bologna. (*)
107. Il bilancio di missione per il governo della sanità dell'Emilia-Romagna. Bologna. (*)
108. Contrastare gli effetti negativi sulla salute di disuguaglianze sociali, economiche o culturali. Premio Alessandro Martignani - III edizione. Catalogo. Bologna. (*)
109. Rischio e sicurezza in sanità. Atti del convegno Bologna, 29 novembre 2004. Sussidi per la gestione del rischio 3. Bologna.
110. Domanda di care domiciliare e donne migranti. Indagine sul fenomeno delle badanti in Emilia-Romagna. Bologna. (*)
111. Le disuguaglianze in ambito sanitario. Quadro normativo ed esperienze europee. Bologna. (*)
112. La tubercolosi in Emilia-Romagna. 2003. Bologna. (*)
113. Educazione continua in medicina in Emilia-Romagna. Rapporto 2004. Bologna. (*)
114. Le segnalazioni dei cittadini agli URP delle Aziende sanitarie. Report regionale 2004. Bologna. (*)
115. Proba Progetto Bambini e antibiotici. I determinanti della prescrizione nelle infezioni delle alte vie respiratorie. Bologna. (*)
116. Audit delle misure di controllo delle infezioni post-operatorie in Emilia-Romagna. Bologna. (*)

2006

117. Dalla Pediatria di comunità all'Unità pediatrica di Distretto. Bologna. (*)
118. Linee guida per l'accesso alle prestazioni di eco-color doppler: impatto sulle liste di attesa. Bologna. (*)
119. Prescrizioni pediatriche di antibiotici sistemici nel 2003. Confronto in base alla tipologia di medico curante e medico prescrittore. Bologna. (*)
120. Tecnologie informatizzate per la sicurezza nell'uso dei farmaci. Sussidi per la gestione del rischio 4. Bologna. (*)
121. Tomografia computerizzata multistrato per la diagnostica della patologia coronarica. Revisione sistematica della letteratura. Bologna. (*)
122. Tecnologie per la sicurezza nell'uso del sangue. Sussidi per la gestione del rischio 5. Bologna. (*)
123. Epidemie di infezioni correlate all'assistenza sanitaria. Sorveglianza e controllo. Bologna.
124. Indicazioni per l'uso appropriato della FDG-PET in oncologia. Sintesi. Bologna. (*)
125. Il clima organizzativo nelle Aziende sanitarie - ICONAS. Cittadini, Comunità e Servizio sanitario regionale. Metodi e strumenti. Bologna. (*)
126. Neuropsichiatria infantile e Pediatria. Il progetto regionale per i primi anni di vita. Bologna. (*)
127. La qualità percepita in Emilia-Romagna. Strategie, metodi e strumenti per la valutazione dei servizi. Bologna. (*)
128. La guida DISCERNere. Valutare la qualità dell'informazione in ambito sanitario. Bologna. (*)
129. Qualità in genetica per una genetica di qualità. Atti del convegno Ferrara, 15 settembre 2005. Bologna. (*)
130. La root cause analysis per l'analisi del rischio nelle strutture sanitarie. Sussidi per la gestione del rischio 6. Bologna.
131. La nascita pre-termine in Emilia-Romagna. Rapporto 2004. Bologna. (*)
132. Atlante dell'appropriatezza organizzativa. I ricoveri ospedalieri in Emilia-Romagna. Bologna. (*)
133. Reprocessing degli endoscopi. Indicazioni operative. Bologna. (*)
134. Reprocessing degli endoscopi. Eliminazione dei prodotti di scarto. Bologna. (*)
135. Sistemi di identificazione automatica. Applicazioni sanitarie. Sussidi per la gestione del rischio 7. Bologna. (*)
136. Uso degli antimicrobici negli animali da produzione. Limiti delle ricette veterinarie per attività di farmacovigilanza. Bologna. (*)

- 137. Il profilo assistenziale del neonato sano. Bologna. (*)
- 138. Sana o salva? Adesione e non adesione ai programmi di screening femminili in Emilia-Romagna. Bologna. (*)
- 139. La cooperazione internazionale negli Enti locali e nelle Aziende sanitarie. Premio Alessandro Martignani - IV edizione. Catalogo. Bologna.
- 140. Sistema regionale dell'Emilia-Romagna per la sorveglianza dell'antibioticoresistenza. 2003-2005. Bologna. (*)

2007

- 141. Accreditamento e governo clinico. Esperienze a confronto. Atti del convegno Reggio Emilia, 15 febbraio 2006. Bologna.
- 142. Le segnalazioni dei cittadini agli URP delle Aziende sanitarie. Report regionale 2005. Bologna. (*)
- 143. Progetto LaSER. Lotta alla sepsi in Emilia-Romagna. Razionale, obiettivi, metodi e strumenti. Bologna. (*)
- 144. La ricerca nelle Aziende del Servizio sanitario dell'Emilia-Romagna. Risultati del primo censimento. Bologna. (*)
- 145. Disuguaglianze in cifre. Potenzialità delle banche dati sanitarie. Bologna. (*)
- 146. Gestione del rischio in Emilia-Romagna 1999-2007. Sussidi per la gestione del rischio 8. Bologna. (*)
- 147. Accesso per priorità in chirurgia ortopedica. Elaborazione e validazione di uno strumento. Bologna. (*)
- 148. I Bilanci di missione 2005 delle Aziende USL dell'Emilia-Romagna. Bologna. (*)
- 149. E-learning in sanità. Bologna. (*)
- 150. Educazione continua in medicina in Emilia-Romagna. Rapporto 2002-2006. Bologna. (*)
- 151. "Devo aspettare qui?" Studio etnografico delle traiettorie di accesso ai servizi sanitari a Bologna. Bologna. (*)
- 152. L'abbandono nei Corsi di laurea in infermieristica in Emilia-Romagna: una non scelta? Bologna. (*)
- 153. Faringotonsillite in età pediatrica. Linea guida regionale. Bologna. (*)
- 154. Otite media acuta in età pediatrica. Linea guida regionale. Bologna. (*)
- 155. La formazione e la comunicazione nell'assistenza allo stroke. Bologna. (*)
- 156. Atlante della mortalità in Emilia-Romagna 1998-2004. Bologna. (*)
- 157. FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato. Bologna. (*)
- 158. Mediare i conflitti in sanità. L'approccio dell'Emilia-Romagna. Sussidi per la gestione del rischio 9. Bologna. (*)
- 159. L'audit per il controllo degli operatori del settore alimentare. Indicazioni per l'uso in Emilia-Romagna. Bologna. (*)
- 160. Politiche e piani d'azione per la salute mentale dell'infanzia e dell'adolescenza. Bologna. (*)

2008

- 161. Sorveglianza dell'antibioticoresistenza e uso di antibiotici sistemici in Emilia-Romagna. Rapporto 2006. Bologna. (*)
- 162. Tomografia computerizzata multistrato per la diagnostica della patologia coronarica. Revisione sistematica della letteratura e indicazioni d'uso appropriato. Bologna. (*)
- 163. Le Aziende USL dell'Emilia-Romagna. Una lettura di sintesi dei Bilanci di missione 2005 e 2006. Bologna. (*)
- 164. La rappresentazione del capitale intellettuale nelle organizzazioni sanitarie. Bologna. (*)
- 165. L'accreditamento istituzionale in Emilia-Romagna. Studio pilota sull'impatto del processo di accreditamento presso l'Azienda USL di Ferrara. Bologna. (*)
- 166. Assistenza all'ictus. Modelli organizzativi regionali. Bologna. (*)
- 167. La chirurgia robotica: il robot da Vinci. ORientamenti 1. Bologna. (*)
- 168. Educazione continua in medicina in Emilia-Romagna. Rapporto 2007. Bologna. (*)
- 169. Le opinioni dei professionisti della sanità sulla formazione continua. Bologna. (*)
- 170. Per un Osservatorio nazionale sulla qualità dell'Educazione continua in medicina. Bologna. (*)
- 171. Le segnalazioni dei cittadini agli URP delle Aziende sanitarie. Report regionale 2007. Bologna. (*)

2009

172. La produzione di raccomandazioni cliniche con il metodo GRADE. L'esperienza sui farmaci oncologici. Bologna. (*)
173. Sorveglianza dell'antibioticoresistenza e uso di antibiotici sistemici in Emilia-Romagna. Rapporto 2007. Bologna. (*)
174. I tutor per la formazione nel Servizio sanitario regionale dell'Emilia-Romagna. Rapporto preliminare. Bologna. (*)
175. Percorso nascita e qualità percepita. Analisi bibliografica. Bologna. (*)
176. Utilizzo di farmaci antibatterici e antimicotici in ambito ospedaliero in Emilia-Romagna. Rapporto 2007. Bologna. (*)
177. Ricerca e innovazione tecnologica in sanità. Opportunità e problemi delle forme di collaborazione tra Aziende sanitarie e imprenditoria biomedicale. Bologna. (*)
178. Profili di assistenza degli ospiti delle strutture residenziali per anziani. La sperimentazione del Sistema RUG III in Emilia-Romagna. Bologna. (*)
179. Profili di assistenza e costi del diabete in Emilia-Romagna. Analisi empirica attraverso dati amministrativi (2005 - 2007). Bologna. (*)
180. La sperimentazione dell'audit civico in Emilia-Romagna: riflessioni e prospettive. Bologna. (*)
181. Le segnalazioni dei cittadini agli URP delle Aziende sanitarie. Report regionale 2008. Bologna. (*)
182. La ricerca come attività istituzionale del Servizio sanitario regionale. Principi generali e indirizzi operativi per le Aziende sanitarie dell'Emilia-Romagna. Bologna. (*)
183. I Comitati etici locali in Emilia-Romagna. Bologna. (*)
184. Il Programma di ricerca Regione-Università. 2007-2009. Bologna. (*)
185. Il Programma Ricerca e innovazione (PRI E-R) dell'Emilia-Romagna. Report delle attività 2005-2008. Bologna. (*)
186. Le medicine non convenzionali e il Servizio sanitario dell'Emilia-Romagna. Un approccio sperimentale. Bologna. (*)
187. Studi per l'integrazione delle medicine non convenzionali. 2006-2008. Bologna. (*)

2010

188. Misure di prevenzione e controllo di infezioni e lesioni da pressione. Risultati di un progetto di miglioramento nelle strutture residenziali per anziani. Bologna. (*)
189. "Cure pulite sono cure più sicure" - Rapporto finale della campagna nazionale OMS. Bologna. (*)
190. Infezioni delle vie urinarie nell'adulto. Linea guida regionale. Bologna. (*)
191. I contratti di servizio tra Enti locali e ASP in Emilia-Romagna. Linee guida per il governo dei rapporti di committenza. Bologna. (*)
192. La *governance* delle politiche per la salute e il benessere sociale in Emilia-Romagna. Opportunità per lo sviluppo e il miglioramento. Bologna. (*)
193. Il *mobbing* tra istanze individuali e di gruppo. Analisi di un'organizzazione aziendale attraverso la tecnica del *focus group*. Bologna. (*)
194. Linee di indirizzo per trattare il dolore in area medica. Bologna. (*)
195. Indagine sul dolore negli ospedali e negli *hospice* dell'Emilia-Romagna. Bologna. (*)
196. Evoluzione delle Unità di terapia intensiva coronarica in Emilia-Romagna. Analisi empirica dopo implementazione della rete cardiologica per l'infarto miocardico acuto. Bologna. (*)
197. TB FLAG BAG. La borsa degli strumenti per l'assistenza di base ai pazienti con tubercolosi. Percorso formativo per MMG e PLS. Bologna.
198. La ricerca sociale e socio-sanitaria a livello locale in Emilia-Romagna. Primo censimento. Bologna. (*)

- 199.** Innovative radiation treatment in cancer: IGRT/IMRT. Health Technology Assessment. ORientamenti 2. Bologna. (*)
- 200.** Tredici anni di SIRS - Servizio informativo per i rappresentanti per la sicurezza. Bologna. (*)
- 201.** Sorveglianza dell'antibioticoresistenza e uso di antibiotici sistemici in Emilia-Romagna. Rapporto 2008. Bologna. (*)
- 202.** Master in Politiche e gestione nella sanità, Europa - America latina. Tracce del percorso didattico in Emilia-Romagna, 2009-2010. Bologna. (*)

2011

- 203.** Buone pratiche infermieristiche per il controllo delle infezioni nelle Unità di terapia intensiva. Bologna.
- 204.** Le segnalazioni dei cittadini agli URP delle Aziende sanitarie. Report regionale 2009. Bologna. (*)
- 205.** L'informazione nella diagnostica pre-natale. Il punto di vista delle utenti e degli operatori. Bologna. (*)
- 206.** Contributi per la programmazione e la rendicontazione distrettuale. Bologna. (*)
- 207.** Criteria for appropriate use of FDG-PET in breast cancer. ORientamenti 3. Bologna. (*)
- 208.** Il ruolo dei professionisti nell'acquisizione delle tecnologie: il caso della protesi d'anca. Bologna. (*)
- 209.** Criteria for appropriate use of FDG-PET in esophageal cancer. ORientamenti 4. Bologna. (*)
- 210.** Sorveglianza dell'antibioticoresistenza e uso di antibiotici sistemici in Emilia-Romagna. Rapporto 2009. Bologna. (*)
- 211.** Criteria for appropriate use of FDG-PET in colorectal cancer. ORientamenti 5. Bologna. (*)
- 212.** Mortalità e morbosità materna in Emilia-Romagna. Rapporto 2001-2007. Bologna. (*)
- 213.** Atlante della mortalità in Emilia-Romagna 2003-2007. Bologna.
- 214.** Atlante della mortalità in Emilia-Romagna 2008-2009. Bologna.
- 215.** "Fidatevi dei pazienti". La qualità percepita nei Centri di salute mentale e nei Servizi per le dipendenze patologiche. Bologna. (*)
- 216.** Piano programma 2011-2013. Agenzia sanitaria e sociale regionale. Bologna. (*)
- 217.** La salute della popolazione immigrata in Emilia-Romagna. Contributo per un rapporto regionale. Bologna.

2012

- 218.** La valutazione multidimensionale del paziente anziano. Applicazione di strumenti nei percorsi di continuità assistenziale. Bologna. (*)
- 219.** Criteria for appropriate use of FDG-PET in lung cancer. ORientamenti 6. Bologna. (*)
- 220.** Le segnalazioni dei cittadini agli URP delle Aziende sanitarie. Report regionale 2010. Bologna. (*)
- 221.** Criteria for appropriate use of FDG-PET in head and neck cancer. ORientamenti 7. Bologna. (*)
- 222.** Linee guida per la predisposizione di un Bilancio sociale di ambito distrettuale. Bologna.
- 223.** Analisi e misurazione dei rischi nelle organizzazioni sanitarie. Bologna. (*)
- 224.** Il percorso assistenziale integrato nei pazienti con grave cerebrolesione acquisita. Fase acuta e post-acuta. Analisi comparativa dei modelli organizzativi regionali. Bologna. (*)
- 225.** Sorveglianza dell'antibioticoresistenza e uso di antibiotici sistemici in Emilia-Romagna. Rapporto 2010. Bologna. (*)
- 226.** La ricerca e le politiche sociali e socio-sanitarie in Emilia-Romagna. Applicazione e approcci per la valutazione. Bologna.
- 227.** Criteria for appropriate use of FDG-PET in malignant lymphoma. ORientamenti 8. Bologna. (*)
- 228.** Linee guida per la stesura e l'utilizzo della Carta dei servizi delle ASP. Bologna.
- 229.** Indagine sul dolore negli ospedali, negli hospice e in assistenza domiciliare in Emilia-Romagna. Bologna. (*)
- 230.** Le segnalazioni dei cittadini agli URP delle Aziende sanitarie. Report regionale 2011. Bologna. (*)

231. *Incident reporting* in Emilia-Romagna: stato dell'arte e sviluppi futuri. Bologna. (*)

2013

232. La nascita pretermine in Emilia-Romagna. Anni 2004-2009. Bologna. (*)

233. La qualità del servizio sociale territoriale in Emilia-Romagna. Bologna.

234. Sorveglianza dell'antibioticoresistenza e uso di antibiotici sistemici in Emilia-Romagna. Rapporto 2011. Bologna. (*)

235. La ricerca sociale e sociosanitaria: gli attori pubblici coinvolti. Indagine online in Emilia-Romagna. Bologna. (*)

236. Valutazione multidimensionale dei percorsi di continuità assistenziale. Gestione sul territorio secondo il chronic care model. Bologna. (*)

2014

237. Misurazione della qualità dei servizi alla persona. Risultati di un progetto regionale. Bologna. (*)

238. Esiti riferiti dal paziente. Concetti, metodi, strumenti. Bologna. (*)

239. Risorse umane in sanità: per una previsione dei fabbisogni in Emilia-Romagna. Bologna. (*)

240. Programma regionale per i disturbi del comportamento alimentare. Contributi 2009-2012. Bologna. (*)

241. Tante reti, tanti paradigmi. Network analysis in sanità. Bologna.

242. Progetto regionale SOS.net - Rete sale operatorie sicure. 2011-2012. Bologna. (*)

243. Il Programma di ricerca Regione-Università dell'Emilia-Romagna. L'esperienza dal 2007 al 2013. Bologna. (*)

244. Qualità percepita nei Centri per i disturbi cognitivi. Materiali e proposte. Bologna. (*)

245. Chi ascolta, cambia! Segnalazioni dei cittadini e qualità percepita nelle Aziende sanitarie. Bologna. (*)

246. I tutor per la formazione nelle Aziende sanitarie dell'Emilia Romagna - Area vasta Emilia Nord. Bologna. (*)

247. Automonitoraggio della glicemia e terapia insulinica iniettiva nel diabete mellito. Sintesi comparativa delle linee guida internazionali. Bologna. (*)

248. Dispositivi per il monitoraggio continuo del glucosio e l'infusione continua di insulina nel diabete mellito Sintesi comparativa delle linee guida internazionali. Bologna. (*)

2015

249. Teatralmente. Una valutazione d'esito applicata al Progetto regionale "Teatro e salute mentale". Bologna. (*)

250. Qualcosa non ha funzionato: possiamo imparare? Il sistema dell'incident reporting in Emilia-Romagna. 2012-2013. Bologna. (*)

251. Famiglie e famiglie "multiproblematiche". Orientamenti metodologici e linee operative per affrontare la complessità. Bologna. (*)

252. Disturbi dello spettro autistico. Il Progetto regionale per i bambini 0-6 anni. Bologna. (*)

253. Faringotonsillite in età pediatrica. Linea guida regionale. Bologna. (*)

254. Otite media acuta in età pediatrica. Linea guida regionale. Bologna. (*)

255. Evoluzione del *welfare* regionale nel contesto del federalismo. Bologna. (*)

