

Antibioticoterapia per il pediatra: tra linee guida e nuove indicazioni aware

Melodie O. Aricò¹, Anna Ragazzini²,
Emma Bonaguri², Desiree Caselli³

¹ UO Pediatria, Ospedale G.B. Morgagni – L. Pierantoni, AUSL della Romagna, Forlì

² Medico in formazione specialistica dell'Università di Bologna

³ UOC Malattie Infettive, Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Azienda Ospedaliero-Universitaria Consorziale Policlinico di Bari

L'ottimizzazione delle terapie antibiotiche in ambito pediatrico è ormai un argomento di diffuso interesse. È recente la pubblicazione da parte del World Health Organization (WHO) di un manuale in cui sono riassunte le principali indicazioni pratiche per le sindromi infettive più frequenti. L'Italia ha recepito questo documento e prontamente lo ha reso disponibile in italiano: i contenuti non sempre sono concordi con i documenti italiani di riferimento preesistenti. Verranno quindi considerati i documenti fino a poco tempo fa di riferimento clinico in ambito sia territoriale che ospedaliero.

The optimization of pediatric antibiotic prescriptions is recently a topic of widespread interest. The recent publication by the World Health Organization (WHO) of a manual which summarizes the main practical indications for the most frequent infectious disease. Italian authorities has promptly made it available in Italian: the contents of this Manual do not always agree with pre-existing Italian reference documents. The documents to which until recently there were both territorial and hospital clinical references will therefore be considered.

Le malattie infettive, dalle forme più lievi a quelle più gravi, costituiscono una quota molto importante del lavoro del pediatra, in ambito sia territoriale che ospedaliero.

Una percentuale relativamente piccola di questi quadri clinici, di origine batterica, richiede la prescrizione di una terapia antibiotica. Ovviamente la preoccupazione di sottovalutare una infezione può portare, in pediatria ancor più che nella medicina dell'adulto, alla prescrizione di terapie antibiotiche non necessarie, dato il maggior numero di infezioni delle prime vie aeree cui i bambini vanno incontro.

L'attenzione scientifica al corretto utilizzo degli antibiotici si è fatta sempre maggiore negli ultimi anni, dato il diffondersi del fenomeno e delle conseguenze dell'antibiotico resistenza.

La stewardship antibiotica è l'insieme delle indicazioni utili a una corretta prescrizione antibiotica, dal momento in cui viene impostata fino alla sua sospensione: ha come scopo ottimizzare l'uso degli antibiotici, in termini di scelta della molecola e durata della terapia, per il miglior risultato clinico in termini di controllo dell'infezione, con il minor rischio di eventi avversi e di induzione di antimicrobico resistenza [1,2]. L'applicazione delle pratiche che rientrano nel concetto di stewardship antibiotica è relativamente più recente nell'ambito pediatrico rispetto all'adulto, anche se le prescrizioni antibiotiche sono molto più frequenti in età pediatrica.

Nel 2022 la World Health Organisation (WHO) ha prodotto un manuale [3] in cui tratta oltre 30 sindromi infettive tra le più comuni in età pediatrica e nell'adulto, descrivendone le principali caratteristiche cliniche ed epidemiologiche, i criteri diagnostici fondamentali e fornendo informazioni evidence-based sull'opportunità del trattamento antibiotico. In particolare, fornisce le indicazioni circa la scelta dell'antibiotico, della dose, della via di somministrazione e della durata del trattamento, facendo riferimento sia alla realtà territoriale che alla realtà ospedaliera. Elemento fondamentale del documento è la definizione abbastanza chiara delle situazioni cliniche in cui l'uso degli antibiotici non è raccomandato. La versione italiana del manuale è stata tempestivamente diffusa dall'AIFA nel 2023 [4]. Per ogni malattia infettiva una scheda dedicata riporta la definizione, le più frequenti eziologie e i criteri diagnostici, siano essi clinici, microbiologici e radiologici. La scheda fornisce inoltre indicazioni circa il trattamento sintomatico ed eventualmente antibiotico, specificando quando questo è appropriato e quando invece no. Per ogni quadro clinico viene fornita una scheda riassuntiva per l'età adulta e una per l'età pediatrica.

Accanto alla indicazione del farmaco antimicrobico da utilizzare, troviamo indicata la sua categoria secondo la classificazione AWaRe [Tabella 1]. Questo sistema *non implica una classificazione in termini di efficacia* ma suddivide gli antibiotici di maggior uso (attualmente 258 molecole) in 3 gruppi, basandosi sul rispettivo potenziale di indurre AMR (antimicrobicoresistenza) e quindi sulla necessità di porre sotto sorveglianza il loro utilizzo [5].

La categoria *Access* include le molecole da prediligere per trattare le malattie più comuni: minor potenziale di resistenza a parità o superiorità di efficacia e prevalentemente somministrabili per via orale.

La categoria *Watch* comprende la maggior parte degli antibiotici più importanti, a elevata priorità e criticità, per l'impiego sia nell'uomo sia nella medicina veterinaria: come tali, devono quindi essere utilizzati solo per indicazioni specifiche e limitate, non come terapia di prima linea.

I farmaci in categoria *Reserve* dovrebbero essere usati come ultima risorsa, quando tutti gli altri antibiotici hanno fallito. Sono antimicrobici di uso ospedaliero, la cui prescrizione è spesso regolamentata: può avvenire su richiesta motivata per singolo paziente o dopo consulenza specialistica, proprio per evitarne un uso non corretto che induca possibili resistenze [6].

Tabella 1. Classificazione AWaRe [7]

Categoria	Caratteristiche
Access	<ul style="list-style-type: none"> antibiotici di prima o seconda linea offrono la migliore efficacia terapeutica, minimizzando il rischio di resistenza
Watch	<ul style="list-style-type: none"> antibiotici di prima o seconda linea indicati solo in caso di specifiche e limitate malattie infettive più facilmente oggetto di antibiotico-resistenza e quindi identificati come target di programmi di stewardship e di sorveglianza
Reserve	<ul style="list-style-type: none"> ultima risorsa pazienti altamente selezionati (infezioni potenzialmente mortali da batteri multiresistenti) strettamente monitorati e target prioritari di programmi di stewardship per garantirne la persistenza di efficacia

In questo articolo verranno ripercorse le principali differenze, per alcune tra le più frequenti malattie, tra gli ultimi documenti italiani disponibili e il *Manuale AWaRe* [4].

Otite media acuta

Si definisce otite media acuta (OMA) una infezione acuta dell'orecchio medio, con raccolta di muco o pus e presenza di segni e sintomi dell'infiammazione.

La diagnosi di OMA prevede:

1. sintomatologia insorta acutamente nelle 48 ore precedenti;
2. membrana timpanica con segni evidenti di flogosi;
3. presenza di essudato nella cassa timpanica. Anche la sola presenza di otorrea, non secondaria a otite esterna, con membrana timpanica perforata spontaneamente [8].

Sono stati prodotti vari documenti sulla gestione dell'OMA; in particolare quelli che verranno confrontati sono le *Linee guida italiane 2019 per la Gestione dell'otite media acuta in età pediatrica* [8], le *Linee guida regionali Emilia-Romagna 2015 Otite media acuta in età pediatrica* [9] e il *Manuale AWaRe* [4].

Nella **Tabella 2** sono riassunti i principali punti con le differenze per i diversi documenti.

Vigile attesa

L'approccio iniziale proposto dai vari documenti è la vigile attesa. In tutti i documenti, questa strategia non è considerata applicabile in pazienti con:

- rischio di forme gravi: importante malessere generale, otalgia non responsiva ad antidolorifici e febbre persistente > 39 °C;
- malattia associata (broncopneumologica, immunodeficit ecc). Elemento discordante è l'età soglia da considerare: se AWaRe [4] e le linee guida italiane [8] concordano che sotto i due anni debba essere iniziata tempestivamente la terapia antibiotica, per le linee guida regionali Emilia-Romagna [9] la soglia considerata è l'anno di vita, valutabile fino ai 6 mesi se il paziente è clinicamente stabile, vi è compliance familiare ed è possibile rivalutare in tempi brevi il paziente.

Tabella 2. Confronto delle linee guida per otite media acuta (OMA)

	SIP 2019	ER 2015	AWaRe
Vigile attesa	> 2 anni: - monolaterale lieve - monolaterale grave - bilaterale lieve	> 1 anno - senza sintomi gravi - senza otorrea	> 2 anni
Iniziare subito terapia antibiotica	< 2 anni Bilaterale grave Otorrea	- sintomi gravi - otorrea - età < 6 mesi - concomitante malattia acuta grave (es. asma, broncopneumite); - malattia di base a rischio di immunodepressione (es. S. Down, fibrosi cistica, immunodeficienze, anomalie craniofacciali, diabete mellito non compensato); - inaffidabilità della famiglia	sintomi gravi immunodeficit OMA bilaterale < 2 anni
Molecola I scelta	amoxicillina	amoxicillina	amoxicillina
Dosaggio	80-90 mg/kg/die in 3 dosi	75 mg/kg/die in 3 dosi se problemi di compliance dopo 48 ore di terapia con miglioramento clinico: 90 mg/kg in 2 dosi	80-90 mg/kg/die in 2 somministrazioni
Durata	- 5 giorni se > 2 anni, sintomi non gravi, non otorrea, monolaterale - 10 gg se presente uno dei precedenti	- 5 gg se > 2 anni - 8-10 gg se < 2 anni	- 5 giorni
In caso di ricorrenza	- amoxicillina se risposta negli episodi precedenti - amoxicillina-acido clavulanico se non risposta o se terapia antibiotica nei 30 gg precedenti	- amoxicillina se risposta negli episodi precedenti - amoxi-clav se non risposta o se tp nei 30 gg precedenti - se non risposta Ceftriaxone in 50 mg/kg x 1 per 3 giorni	
Quando amoxi-clav	- sintomi gravi - congiuntivite purulenta - otorrea da perforazione spontanea - elevato rischio di patogeni resistenti (frequenza di comunità infantile, mancata vaccinazione antipneumococcica, provenienza da aree geografiche con elevata prevalenza di isolamento di batteri resistenti) - tp atb nei 30 gg precedenti - storia di OMAR non responsiva ad amoxicillina	- se non risposta clinica dopo 48-72 ore di tp - se tp antibiotica nei 30 gg precedenti - se precedenti episodi non responsivi ad amoxi	- resistenze locali - fattori individuali (amoxi negli ultimi 3 mesi, > 4 episodi l'anno). NB: alte dosi di amoxi funzionano anche contro ceppi di Pneumococco parzialmente R
Quanto amoxi-clav	- 80-90 mg/kg/die in 3 dosi	- 75 mg/kg/die in 3 dosi	- 80-90 mg/kg/die in 2 dosi

Otite media acuta

Pagina 1 di 2

Definizione

Infezione dell'orecchio medio che si verifica principalmente nei bambini di età inferiore ai 5 anni, in genere come complicanza di un'infezione virale delle vie aeree superiori

Diagnosi

Manifestazione clinica

Insorgenza acuta di dolore auricolare (mono o bilaterale), febbre ($\geq 38,0^{\circ}\text{C}$), +/- secrezione auricolare

Test microbiologici

- Di solito non necessari salvo sospetta complicanza
- Le colture di pus da timpani perforati non vanno usate per orientare il trattamento

Altri test di laboratorio

Di solito non necessari salvo sospetta complicanza

Imaging

Di solito non necessario salvo sospetta complicanza (es. mastoidite, ascesso cerebrale)

Otoscolpia

Necessaria per la diagnosi definitiva, se disponibile
Tumefazione, infiammazione/congestione della membrana timpanica (può essere opaca/mostrare mobilità ridotta)

Agenti patogeni più probabili

Virus respiratori:

- Virus respiratorio sinciziale
- Rhinovirus
- Coronavirus (compreso SARS-CoV-2)
- Influenza virus (A e B)
- Altri virus respiratori

Batteri (raramente possono verificarsi sovrainfezioni batteriche):

- Streptococcus pneumoniae
- Haemophilus influenzae
- Moraxella catarrhalis
- Streptococcus pyogenes (Streptococcus di gruppo A)

Prevenzione

Sovrapposizione con prevenzione delle infezioni delle vie aeree superiori; sono utili l'igiene delle mani, la vaccinazione contro S. pneumoniae e i virus influenzali

Figura 1. Scheda riassuntiva OMA [4].

Quale antibiotico utilizzare

Tutti i documenti concordano che la molecola di prima scelta sia l'amoxicillina ad alte dosi.

Il dosaggio indicato non differisce in maniera sostanziale: AWARe e SIP indicano 80-90 mg/kg/die, mentre ER indica 75 mg/kg/die. Quello che cambia è lo schema di somministrazione: SIP e ER danno come indicazione il frazionamento in 3 dosi giornaliere, mentre AWARe ne indica due o tre a seconda del peso. ER aggiunge inoltre la possibilità, in caso di compliance difficoltosa e miglioramento clinico a 48 ore, di passare alla somministrazione di 90 mg/kg/die in 2 somministrazioni, al fine di garantire una maggior efficacia del ciclo terapeutico.

Ci sono però alcune situazioni in cui la molecola di prima scelta dovrebbe essere amoxicillina-acido clavulanico, agli stessi dosaggi indicati per amoxicillina.

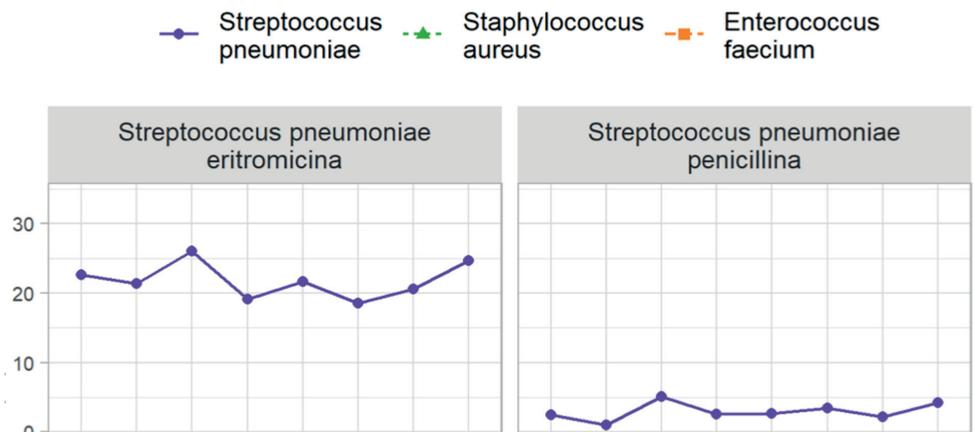
Comuni a tutti i documenti sono:

- terapia antibiotica nei 30 giorni precedenti;
- OMA ricorrente non responsiva ad amoxicillina.

Ognuno dei documenti aggiunge poi delle situazioni specifiche; le linee guida SIP aggiungono più eccezioni degli altri quali la sintomatologia grave all'esordio, la presenza di otorrea, congiuntivite purulenta ed elevato rischio di patogeni resistenti.

Vengono considerati ad alto rischio di infezioni resistenti pazienti che non hanno completato il ciclo vaccinale anti-pneumococco, che provengono da aree geografiche con elevata prevalenza di isolamento di batteri resistenti e frequenza di comunità infantile.

Figura 2. Prevalenza di S. Pneumoniae resistente a penicilline [12].



Otite media acuta

Pagina 2 di 2

Trattamento

Considerazioni cliniche

Importante: La maggior parte dei casi non gravi può essere trattata in modo sintomatico senza trattamento antibiotico, soprattutto nei bambini di età >2 anni

- Istruire i caregiver a monitorare i sintomi e a riferire se peggiorano/persistono dopo alcuni giorni

Gli antibiotici devono essere considerati se:

- Sintomi gravi (es. importante malessere generale, dolore all'orecchio nonostante gli analgesici, febbre $\geq 39,0^{\circ}\text{C}$)
- Bambini immunocompromessi
- Otite media acuta bilaterale in bambini di età <2 anni

Trattamento sintomatico

I medicinali sono elencati in ordine alfabetico e devono essere considerati come pari opzioni di trattamento.

Ibuprofene (non usare se età <3 mesi)

Controllo del dolore/trattamento antipiretico:
5-10 mg/kg q6-8h

Fasce di peso per somministrazione orale:

5-10 kg	50 mg q8h
10-15 kg	100 mg q8h
15-20 kg	150 mg q8h
20-30 kg	200 mg q8h
≥ 30 kg	200-400 mg q8h (Max 2,4 g/die)

OPPURE

Paracetamolo (acetaminofene)

Controllo del dolore/trattamento antipiretico:
10-15 mg/kg q6h

Fasce di peso per somministrazione orale:

3-5 kg	60 mg q6h
6-10 kg	100 mg q6h
10-15 kg	150 mg q6h
15-20 kg	200 mg q6h
20-30 kg	300 mg q6h
≥ 30 kg	500 mg-1 g q4-6h (Max 4 g/die o 2 g/die se insufficienza epatica/cirrosi)

Durata del trattamento antibiotico

5 giorni

Trattamento antibiotico

Il trattamento antibiotico non è richiesto nella grande maggioranza dei casi (vedi "Considerazioni cliniche" per i casi in cui sono indicati gli antibiotici)

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale

Prima scelta

Amoxicillina 80-90 mg/kg/die ORALE

Fasce di peso per somministrazione orale:

3-6 kg	250 mg q12h
6-10 kg	375 mg q12h
10-15 kg	500 mg q12h
15-20 kg	750 mg q12h
≥ 20 kg	500 mg q8h o 1 g q12h

Seconda scelta

Amoxicillina+acido clavulanico 80-90 mg/kg/die di componente amoxicillina ORALE

Fasce di peso per somministrazione orale:

3-6 kg	250 mg di amox/dose q12h 6-
<10 kg	375 mg di amox/dose q12h 6-
10-15 kg	500 mg di amox/dose q12h 15-
<20 kg	750 mg di amox/dose q12h
≥ 20 kg	500 mg di amox/dose q8h o 1 g di amox/dose q12h

Amox = amoxicillina
Il liquido per uso orale va refrigerato dopo ricostituzione

Frequenza di comunità infantile

Dopo l'introduzione della vaccinazione anti-pneumococcica, si è considerata la possibilità che, raggiunti alti tassi di vaccinazione della popolazione infantile, l'eziologia dell'OMA potesse cambiare, a favore di patogeni meno o per niente sensibili all'amoxicillina come ceppi di S. pneumoniae resistenti, H. Influenzae (scarsamente sensibile) e M. Catarrhalis (resistente).

In Italia nel 2022 la copertura per il ciclo vaccinale per pneumococco è stata del 92% [10] rientrando quindi nelle regioni ad alto tasso di vaccinazione; da qui l'indicazione del documento SIP di utilizzare l'amoxicillina-acido clavulanico nei bambini che frequentano la comunità. Studi successivi hanno però dimostrato che l'utilizzo dell'amoxicillina ad alte dosi (80-90 mg/kg/die) permette di superare la parziale resistenza dei ceppi di pneumococco a sensibilità intermedia. Inoltre, si è evidenziato che l'utilizzo dell'amoxicillina in prima linea anche in questo contesto si associa a un successo di trattamento e di non ricorrenza sovrapponibile [11].

In conclusione, l'amoxicillina può essere usata come terapia di prima linea in pazienti che frequentano una comunità infantile, senza altri elementi di rischio.

Quanto dura la terapia

I tre documenti sono concordi nell'indicare di base una durata di 5 giorni.

Il *Manuale AWaRe* non prevede situazioni in cui questa debba essere prolungata. I documenti SIP e ER invece prolungano (8-10 gg) in pazienti sotto i 2 anni. Il documento SIP specifica, inoltre, che per poter sospendere la terapia dopo 5 giorni i sintomi non devono essere gravi, non ci deve essere otorrea e il quadro deve essere monolaterale.

Faringotonsillite streptococcica

Si parla di faringite in caso di un'infiammazione della faringe caratterizzata da mal di gola e deglutizione dolorosa. L'eziologia è nell'80% dei casi virale (virus respiratori, EBV) [4]. Il 20-30% dei casi in età pediatrica è dato da infezioni da *Streptococcus beta emolitico di gruppo A* (SBEGA).

L'utilizzo degli antibiotici in tutte le forme virali non è indicato, considerato che l'eziologia virale costituisce la maggior parte dei casi; la corretta valutazione dei pazienti è importante per evitare somministrazioni di antibiotico non indicate. Inoltre, anche le forme batteriche vanno incontro a risoluzione spontanea e la terapia antibiotica non è efficace nel ridurre gravità e durata dei sintomi del quadro acuto [13]. Il trattamento di base deve prevedere una terapia analgesica ed eventualmente antipiretica adeguata.

Il trattamento antibiotico nelle forme batteriche, in particolare da SBEGA, può aiutare a ridurre la diffusione dell'infezione [14]: la terapia riduce la trasmissibilità dello SBEGA a 24 ore e mira a limitare la sua diffusione nei pazienti ad alto rischio [Tabella 3] [15].

Tabella 3. Fattori di rischio per malattia reumatica in Paesi ad alta incidenza [16]

- Alta incidenza locale di malattia reumatica
- Recente storia familiare di malattia reumatica o cardite reumatica
- Pregresse infezioni da SBEGA (faringite o infezione cutanea)
- Viaggi frequenti in regioni ad alta incidenza per malattia reumatica
- Età a maggior rischio di malattia reumatica (5-20 anni)
- Condizioni di vita sfavorevoli: risorse domestiche limitate, sovraffollamento, ambienti freddi e umidi, accesso a servizi igienici
- Difficoltà di accesso a servizi sanitari
- Rifugiati o migranti da Paesi a limitate risorse economiche

La terapia antibiotica può avere un ruolo nella riduzione delle complicanze suppurative (ascessi peritonsillari e otite media acuta) e meno nell'insorgenza della glomerulonefrite post-streptococcica. Storicamente però il principale target del trattamento antibiotico è stato quello di ridurre il rischio di insorgenza di malattia reumatica. Gli studi di efficacia della terapia antibiotica nella prevenzione della malattia reumatica risalgono però agli anni '50 [13,17]. Negli studi successivi al 1975, l'incidenza nei Paesi ad elevato reddito è calata così tanto da porre il dubbio sulla sua reale utilità: è infatti possibile che i rischi derivati dal così ampio utilizzo degli antibiotici, in termini di aumento delle resistenze microbiche e dei possibili effetti collaterali, siano oggi dello stesso ordine di quelli della febbre reumatica acuta [13].

L'importanza clinica della malattia reumatica lascia però ancora aperta la questione su chi, come e per quanto tempo trattare dei pazienti con faringotonsillite da SBEGA. La letteratura è abbastanza concorde nel dichiarare che le infezioni acute da SBEGA debbano essere trattate con antibiotico. I punti più critici sono la corretta identificazione del paziente con quadro acuto (quindi non il portatore cronico) e la durata della tera-

pia; quest'ultima varia in relazione all'incidenza della malattia reumatica nel territorio in cui si trova il paziente.

Definizione di rischio per malattia reumatica

L'ultima revisione delle linee guida dell'American Heart Association per la malattia reumatica [18] definisce i criteri per parlare di basso rischio per malattia reumatica: dove siano disponibili dati epidemiologici, si parla di basso rischio quando si ha una incidenza annuale di malattia reumatica <2 su 100.000 bambini in età scolare (di solito tra 5 e 14 anni) o una prevalenza di cardite reumatica in tutte le età pari a ≤1 ogni 1000 abitanti.

Incidenza in Italia

L'incidenza della malattia reumatica si è complessivamente ridotta nei decenni nei Paesi ad alto reddito; è quindi difficile la raccolta di dati epidemiologici precisi. In Italia, che nel tempo ha presentato periodi con un apparente aumento dei casi, sono disponibili dati non esaustivi, ma più precisi che in altri Paesi.

Il dossier *Faringotonsillite in età pediatrica. Linea guida regionale*, prodotto dalla regione Emilia-Romagna nel 2015, riporta che i casi con interessamento cardiaco variano da 5 a 16 l'anno (incidenza 0,8-2,4/100.000 bambini/anno), mentre i casi senza interessamento cardiaco variano fra 10 e 22 l'anno (incidenza 1,5-3,8/100.000 bambini/anno) [19]. Una casistica pubblicata nel 2021 [20] riporta, nella provincia Monza-Brianza, una incidenza media di malattia reumatica di 4/100.000, negli anni dal 2009 al 2018.

Un altro studio svolto sempre in Lombardia conferma una incidenza di malattia reumatica di 4,2/100.000 negli anni dal 2014 al 2016 [21].

Secondo il più recente documento *SIP 2023* [22], che si basa anche su queste casistiche, l'Italia è da considerare un Paese a moderata incidenza per malattia e cardite reumatica. Alcuni studi sostengono però l'idea che più che un aumento stabile dell'incidenza di malattia reumatica, le oscillazioni annuali riscontrate in più sedi siano dovute alla presenza transitoria di ceppi più reumatogeni [19,23].

Considerate queste premesse, verranno confrontati alcuni documenti sulla gestione della faringotonsillite acuta: il documento *SIP Uso dei test rapidi per la faringotonsillite e trattamento con amoxicillina* [22], il dossier *Faringotonsillite in età pediatrica. Linea guida regionale* prodotto dalla Regione Emilia-Romagna e il *Manuale AWaRe*. Le principali differenze sono riassunte in **Tabella 4**.

Identificare il paziente con infezione acuta da SBEGA

La corretta selezione del paziente con infezione acuta dovuta a SBEGA, rispetto a un paziente con faringite acuta virale e portatore di SBEGA, costituisce il primo scoglio nella corretta gestione di questo quadro.

In base al quadro clinico acuto e alla storia di un paziente si definisce:

- **Infezione attiva:** paziente con sintomi riconducibili a SBEGA, in assenza di sintomi soggettivi di infezione virale (corizza, congiuntivite, raucedine, tosse, stomatite anteriore, lesioni orali ulcerative discrete o diarrea).
- **Infezione persistente:** infezione sintomatica da SBEGA che non si risolve dopo appropriato trattamento (*fallimento terapeutico*).
- **Infezione ricorrente:** nuova infezione dopo adeguato trattamento (sierotipo uguale o diverso) spesso collegato a scuola o famiglia.
- **Portatore cronico:** colonizzazione asintomatica con **presenza di SBEGA ma senza sintomi o movimento anticorpale**. La frequenza attesa di questo fenomeno è:
 - 4-5% degli adulti sani;
 - 2-20% dei bambini.

Tabella 4. Confronto documenti faringotonsillite

	Score da usare	Indicazione RADT/ colturale	Molecola	Durata	Dosaggio	Gestione recidive
SIP 2023	Non specificato	RADT o colturare a giudizio medico	I scelta amoxicillina (Access)	Paese basso rischio: 5 giorni Paese alto rischio: 10 giorni Italia a MEDIO rischio	amoxi 50 mg/kg/die in 2 dosi (> compliance) o 40 mg/kg/die in 3	non consensus (2012 tampone di controllo solo se alto R di GNPS o malattia reumatica)
			II scelta azitromicina (Watch)	3 giorni	20 mg/kg/die in 1 (dose > per vincere R)	
ER 2015	Mclsaac	RADT se - Mclsaac 3-4 NB: colturale non indicato	I scelta amoxicillina (Access) - se allergia tipo I macrolide - se allergia non tipo I cefalosporina	6 giorni	50 mg/kg/die in 2 dosi	non eseguire tampone di controllo a fine terapia
AWaRe	Centor	RADT o colturale se - Centor 3-4 - Paese ad alta endemicità di febbre o cardite reumatica	I scelta amoxicillina (Access) <i>fenossibenzatilpenicillina (non disponibile in Italia)</i>	Paese basso rischio: 5 giorno Paese alto rischio: 10 giorni	amoxi: 80-90 mg/k/die	nn
			II scelta cefalexina (Access)	5 giorni	50 mg/kg/die in 2 somministrazioni se peso < 30 kg, in 3 se > 30 kg	
			II scelta claritromicina (Watch)	5 giorni	15 mg/kg/dose in 2	

Lo stato di portatore cronico non si associa a sintomatologia specifica, è caratterizzato da una bassa carica batterica, ha un basso rischio di trasmissione e di evoluzione a malattia reumatica.

Un punto aperto è la gestione dei contatti: non è indicato testare i contatti asintomatici, per evitare l'utilizzo di terapie superflue; un contatto che però sviluppi sintomatologia suggestiva dovrebbe essere testato ed eventualmente trattato.

1) Score clinici predittivi di infezione da GAS

In letteratura sono disponibili diversi score clinici per la valutazione della probabilità di infezione acuta da SBEGA [Tabella 5]: lo score di Centor, sviluppato su una popolazione adulta, lo score di Mclsaac o Centor modificato, che considera anche l'età del paziente e il FeverPAIN, introdotto dalle linee guida NICE [24]. Numerosi studi hanno valutato l'efficacia dell'utilizzo di questi score ed è emerso che hanno più o meno una accuratezza

Tabella 5. Score clinici

Score	Parametri	Gestione
Centor	Segni e sintomi (1 punto ciascuno) - febbre > 38,0 °C - no tosse - linfadenite cervicale anteriore dolente - essudati tonsillari	Punteggio 0-2 - improbabile faringite da SBEGA - solo trattamento sintomatico Punteggio 3-4 - in caso di basso rischio di RF (es. Paesi con bassa prevalenza di RF) - il trattamento antibiotico può essere sospeso anche in casi di probabile faringite da GAS Punteggio 3-4 - in caso di basso rischio di RF (es. Paesi con prevalenza medio/alta di RF) - trattamento antibiotico raccomandato
Mclsaac	Segni e sintomi (1 punto ciascuno) - febbre > 38,0°C - no tosse - linfadenite cervicale anteriore dolente - essudato tonsillare - età 3-12 anni	Punteggio 0-2 - improbabile faringite da GAS - solo trattamento sintomatico Punteggio 3-4 - esecuzione test rapido - se positivo iniziare trattamento antibiotico - se negativo solo trattamento sintomatico Punteggio 5 - iniziare trattamento antibiotico
FeverPAIN *	Segni e sintomi (1 punto ciascuno) - febbre - essudato tonsillare - sintomi insorti al massimo da 3 giorni - tonsillite acuta grave - assenza di tosse e corizza	Punteggio 0-2 - trattamento sintomatico Punteggio 2-3 - valutare trattamento sintomatico o prescrizione antibiotica ritardata Punteggio 4-5 - valutare avvio antibiotico immediato o prescrizione ritardata

* <https://www.nice.org.uk/guidance/ng84/resources/sore-throat-acute-in-adults-antimicrobial-prescribing-visual-summary-pdf-11315864557>

sovrapponibile. La questione è che anche faringiti acute con score elevati possono, fin nel 50% dei casi, essere dovute a infezioni virali, così come score bassi possono comunque associarsi a infezioni da SBEGA [25-27].

In conclusione, l'utilizzo degli score clinici può aiutare nella stratificazione del rischio di infezione da SBEGA, ma è necessario ricordare che l'accuratezza non è tale da poterli utilizzare come unico criterio per la decisione di avvio o meno del trattamento antibiotico.

2) Tampone antigenico rapido e colturale faringeo

In letteratura il gold standard per la diagnosi di infezione da SBEGA è considerato il tampone colturale, per quanto anche questa metodica non permetta di discriminare pazienti portatori da infezioni acute. In caso di isolamento di SBEGA non è infrequente che i laboratori non producano un antibiogramma: questo è dovuto al fatto che nei decenni la sensibilità dello SBEGA all'amoxicillina si è sempre conservata. Nel caso in cui, per motivi specifici del paziente, non sia possibile utilizzare l'amoxicillina (per esempio allergia) e quindi si valuti la prescrizione di un macrolide, può essere richiesto al laboratorio l'emissione dell'antibiogramma in considerazione del fatto che l'incidenza di ceppi di SBEGA resistenti ai macrolidi è circa il 25% [12].

Negli ultimi anni si è consolidato l'utilizzo di Rapid Antigen Detecting test (RADT). La letteratura in merito all'affidabilità dei RADT è abbondante [28] per cui è accettato che RADT positivo non richieda l'esecuzione di un tampone colturale di conferma [29]. Rimane ancora aperta la possibilità di eseguire un colturale in paziente con clinica suggestiva ma RADT negativo, a discrezione del medico curante, valutando caso per caso. In un Paese a bassa incidenza per malattia reumatica, l'utilizzo diffuso di antibiotici in caso di potenziale infezione da SBEGA può portare a una situazione per cui gli effetti negativi dell'uso di antibiotici (effetti collaterali, aumento delle resistenze) abbiano un impatto maggiore rispetto agli effetti dei pochi casi di malattia reumatica.

L'utilizzo del RADT, più o meno combinato a score clinici, porta a una riduzione delle prescrizioni per infezione delle prime vie respiratorie del 20-30% [28]; per cui la sensibilità e la specificità media dei RADT è sufficiente per evitare l'uso inappropriato di antibiotici [29]. A questo però dobbiamo associare una corretta selezione dei pazienti da sottoporre al test, per ridurre il numero di isolamenti in pazienti portatori.

3) Corretta selezione del paziente da trattare

La corretta identificazione del paziente a cui deve essere prescritta la terapia antibiotica è il punto **cruciale** per l'ottimizzazione della terapia antibiotica per faringotonsillite.

Alcune categorie di pazienti devono essere escluse fin dall'inizio dal percorso di valutazione:

- pazienti di età inferiore a 3 anni: il rischio di sviluppare la malattia reumatica è così basso da essere trascurabile;
- individui asintomatici;
- pazienti con sintomi suggestivi di infezione virale (coriza, congiuntivite, raucedine, tosse, stomatite anteriore, lesioni orali ulcerative discrete o diarrea);
- contatti asintomatici;
- pazienti che hanno terminato il ciclo antibiotico per faringotonsillite.

Una nota a sé per i contatti, anche asintomatici, con alto rischio di complicanze [Tabella 3]: è opportuno valutare caso per caso l'esecuzione di RADT.

Quale terapia?

La stessa Cochrane del 2023 riporta inoltre che non esiste alcun vantaggio nell'utilizzo dei macrolidi rispetto all'amoxicillina: come già menzionato, l'isolamento di ceppi di SBEGA re-

sistente ai macrolidi secondo il report del 2022 sulle resistenze in Emilia-Romagna su campioni di materiale purulento/essudati è di circa il 26% [12]. I macrolidi dovrebbero quindi essere limitati ai casi di comprovata allergia alle penicilline e previa valutazione dell'antibiogramma.

1) Amoxicillina

La letteratura in generale, come i documenti considerati, sono concordi nel considerare l'amoxicillina la molecola di scelta per la terapia della faringotonsillite da SBEGA, con l'importante caratteristica di appartenere alla categoria Access [30]. Tuttavia le indicazioni dei documenti considerati, che riflettono la variabilità presente in letteratura, differiscono in termini di dosaggio e durata.

Il documento SIP 2023 indica uno schema da 50 mg/kg/die in due somministrazioni oppure 40 mg/kg/die in 3 somministrazioni. Come detto in precedenza, questo documento classifica l'Italia come un Paese a medio rischio per malattia reumatica: di conseguenza la durata è prevista di 10 giorni.

Il dossier Emilia-Romagna concorda con il dosaggio consigliato di 50 mg/kg/die in 2 somministrazioni. Per quanto riguarda la durata, il documento abbraccia l'ipotesi che gli aumenti del numero di casi di malattia reumatica in Italia siano dovuti più a oscillazioni annuali per aumentata circolazione di ceppi più reumatogeni: per questo motivo consiglia una durata della terapia di 6 giorni.

Il documento AWaRe si discosta dagli altri indicando come dosaggio 80-90 mg/kg/die in 2 somministrazioni; in merito alla durata indica 5 giorni per i Paesi a bassa incidenza di malattia reumatica e 10 giorni per i Paesi ad alta incidenza. Non si esprime sulla classificazione dell'Italia in una o l'altra categoria.

2) Cefalosporine

Alcuni lavori hanno riportato una maggior efficacia delle cefalosporine per ottenere l'eradicazione dello SBEGA; l'uso però di antibiotici ad ampio spettro si assocerebbe a un aumento degli eventi non desiderati quali resistenze antibiotiche ed effetti collaterali [30]. Per questo motivo le cefalosporine non sono indicate come terapia di I linea.

Il documento SIP 2023 riporta che "In assenza di altre indicazioni (recidive, fallimento terapeutico) o in assenza di controindicazioni all'amoxicillina, non è raccomandata la terapia antibiotica con amoxicillina-acido clavulanico, cefalosporine e macrolidi".

Il dossier Emilia-Romagna cita l'utilizzo delle cefalosporine per pazienti che abbiano presentato una reazione allergica non di tipo I. Non vi sono indicazioni in termini di dosaggio o durata.

Il *Manuale AWaRe* cita come seconda linea la Cefalexina, una cefalosporina di I generazione, orale, appartenente alla categoria Access.

L'indicazione quindi all'utilizzo delle cefalosporine rimane quindi, in tutti i documenti, limitata a casi specifici.

3) Macrolidi

L'utilizzo dei macrolidi non è indicato come terapia empirica di I linea nel trattamento della faringotonsillite da SBEGA a causa dell'aumento di ceppi resistenti. Il report dell'Emilia-Romagna sulle resistenze locali del 2022, riporta che il 26% degli isolamenti di *S. pyogenes* su materiale purulento/essudati è risultato resistente all'eritromicina [12]. Secondo la classificazione AWaRe azitromicina e claritromicina rientrano nella categoria Watch, da non utilizzare quindi come prima linea se non in casi selezionati.

Come per le cefalosporine, il documento SIP 2023 limita l'utilizzo dei macrolidi a quelle condizioni di controindicazioni all'amoxicillina (allergia) o per recidive e fallimenti terapeutici.

Faringite

Pagina 1 di 2

Definizione

Inflammatione della faringe caratterizzata da mal di gola e deglutizione dolorosa

Agenti patogeni più probabili

Virus (> 80% dei casi):

- Virus respiratori (maggior parte dei casi)
- Virus di Epstein-Barr

Batteri:

- Streptococcus di gruppo A (20-30% nei bambini)
- Streptococchi (gruppo C e G)

Altre cause infettive:

- Toxoplasmosi acuta
- Diffterie

Non infettive (rare):

- Inquinamento
- Allergeni
- Fumo

Diagnosi

Manifestazione clinica

Mal di gola e deglutizione dolorosa

- **Virale:** i sintomi corrispondono a quelli di un'infezione virale delle vie aeree superiori, con tosse, cefalea e mialgia
- **Batterica:** presentazione più grave, febbre (>38,0°C), linfonodi cervicali dolenti ed essudati faringei

Test

Bassa probabilità di Streptococcus di gruppo A (GAS) (punteggio Centor 0-2):

- Test di solito non necessari

Maggiore probabilità di essere causata da GAS (punteggio Centor 3-4):

- Test antigenico rapido o coltura faringea, specialmente nei paesi in cui sono frequenti la febbre reumatica (RF) e la cardiopatia reumatica
- Un test antigenico rapido negativo può essere confermato da una coltura faringea, se disponibile.

Altri test di laboratorio

Esami del sangue di solito non necessari

Imaging

Di solito non necessario salvo sospetta complicanza

Faringite

Pagina 2 di 2

Sistema di punteggio clinico Centor

- Questo sistema può aiutare a indicare l'origine dell'infezione (batterica o virale) e se sono necessari antibiotici
- Tuttavia, anche con un punteggio di 4, la probabilità di infezione da GAS è solo del 50%; inoltre questo punteggio è stato validato solo in contesti ad alto reddito

Segni e Sintomi (1 punto ciascuno)

- Febbre > 38,0°C
- No tosse
- Linfonodi cervicale anteriore dolente
- Essudati tonsillari

Punteggio 0-2

- Improbabile faringite da GAS
- Solo trattamento sintomatico

Punteggio 3-4 - In caso di basso rischio di RF (es. paesi con bassa prevalenza di RF)

- Il trattamento antibiotico può essere sospeso
- anche in casi di probabile faringite da GAS

Punteggio 3-4 - In caso di basso rischio di RF (es. paesi con prevalenza mediobassa di RF)

- Trattamento antibiotico raccomandato

R Trattamento

R Trattamento sintomatico

I medicinali sono elencati in ordine alfabetico e devono essere considerati come pari opzioni di trattamento

Ibuprofene (non usare se età <3 mesi)

- Controllo del dolore/trattamento antipiretico: 5-10 mg/kg q6-8h
- Fasce di peso per somministrazione orale:

6-10 kg	50 mg q6h
10-15 kg	100 mg q6h
15-20 kg	150 mg q6h
20-30 kg	200 mg q6h
≥30 kg	200-400 mg q6-8h (Max 2.4 g/die)

OPPURE

Paracetamolo (acetaminofene)

- Controllo del dolore/trattamento antipiretico: 10-15 mg/kg q6h
- Fasce di peso per somministrazione orale:

3-6 kg	60 mg q6h
6-10 kg	100 mg q6h
10-15 kg	150 mg q6h
15-20 kg	200 mg q6h
20-30 kg	300 mg q6h
≥30 kg	500 mg q4-6h (Max 4 g/die o 2 g/die)

Durata del trattamento antibiotico

A seconda della prevalenza locale o di anamnesi di febbre reumatica:

- Basso rischio di RF: **5 giorni**
- Alto rischio di RF: **10 giorni**

Nota: quando si usano claritromicina o cefalexina la durata del trattamento è sempre 5 giorni

R Trattamento antibiotico

L'unica indicazione chiara per il trattamento antibiotico è di ridurre la probabilità di sviluppare febbre reumatica in contesti di endemia (tuttavia, dopo i 21 anni il rischio di RF è minore).

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale. Gli antibiotici sono elencati in ordine alfabetico e devono essere tutti considerati come pari opzioni di trattamento se non diversamente indicato.

Prima scelta

Amoxicillina 80-90 mg/kg/die ORALE

- Fasce di peso per somministrazione orale:

3-6 kg	250 mg q12h
6-10 kg	375 mg q12h
10-15 kg	500 mg q12h
15-20 kg	750 mg q12h
≥20 kg	500 mg q8h or 1 g q12h

OPPURE

Fenossimetilpenicillina 10-15 mg/kg/dose (16 000-24 000 UI/kg/dose) q6-8h ORALE

Seconda scelta

Cefalexina 25 mg/kg/dose q12h ORALE

- Fasce di peso per somministrazione orale:

3-6 kg	125 mg q12h
6-10 kg	250 mg q12h
10-15 kg	375 mg q12h
15-20 kg	500 mg q12h
20-30 kg	625 mg q12h
≥30 kg	500 mg q8h

OPPURE

Claritromicina 7,5 mg/kg/dose q12h ORALE

GAS è universalmente sensibile alla penicillina. Tuttavia, la resistenza ai macrolidi è comune in alcuni contesti

Figura 3. Schede riassuntive faringite [4].

ci. Riporta però che, in considerazione dell'alto tasso di resistenze, è indicato l'utilizzo di azitromicina a dosaggio aumentato (20 mg/kg/die in 1 somministrazione) per 3 giorni. Il dossier Emilia-Romagna indica genericamente l'utilizzo di macrolidi, senza dare indicazione su quale molecola, a quale dosaggio e per quale durata. Il *Manuale AWaRe* riporta i macrolidi come seconda scelta. Specifica, infatti, che in contesti a elevata prevalenza di resistenza dello *S. pyogenes* la claritromicina non deve essere utilizzata come terapia empirica. Nel caso in cui fosse necessario il suo utilizzo (allergia di I tipo all'amoxicillina) è raccomandato un dosaggio di 15 mg/kg/die in 2 somministrazioni. L'azitromicina può essere presa in considerazione, in alternativa alla claritromicina, quando quest'ultima non è disponibile; vi sono però crescenti preoccupazioni in merito alla potenziale comparsa e diffusione di antibiotico-resistenza a causa della sua lunga emivita [4]. Quale che sia tra i due la molecola prescritta, la durata indicata è di 5 giorni. La gestione della faringite da SBEGA rimane un problema ancora aperto e discusso in termini di identificazione corretta dei pazienti e appropriatezza di trattamento antibiotico, progressivamente ridimensionato.

Conclusioni

L'armonizzazione delle linee guida è sempre un difficile obiettivo, data l'importanza di avere indicazioni operative il più univoche possibili. Se nel caso dell'otite media acuta le differenze appaiono modeste, diversa e variegata è la posizione dei diversi documenti nei riguardi della faringite acuta. Una recente revisione [31] di confronto tra le diverse linee guida nazionali e internazionali evidenzia le problematiche connesse alle diverse interpretazioni dei dati. La questione non è di facile soluzione e probabilmente saranno necessari ulteriori studi per identificare la migliore strategia per i singoli problemi, dato che in particolare per la faringite streptococcica sarebbero necessari una rilevazione epidemiologica italiana più generale e studi sulla dose e la durata del trattamento suggerito. ■

La bibliografia di questo contributo è consultabile online.

melodiarico@gmail.com

Bibliografia

1. Davey P, Marwick CA, Scott CL et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;2:CD003543. doi: 10.1002/14651858.CD003543.pub4; Red Book 2021-2024 32nd edition;
2. Donà D, Barbieri E, Daverio M et al. Implementation and impact of pediatric antimicrobial stewardship programs: a systematic scoping review. *Antimicrob Resist Infect Control* 2020;9:3 Doi: 10.1186/s13756-019-0659-3.
3. The WHO AWaRe (Access, Watch, Reserve) antibiotic book. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
4. aifa.gov.it/documents/20142/1811463/Manuale_antibiotici_AWaRe.pdf
5. <https://www.who.int/publications/i/item/2021-aware-classification>, ultimo accesso 22.01.24
6. Aricò MO, Biocchi E, Caselli D. Uso appropriato degli antibiotici e stewardship in pediatria. *Quaderni acp* 2022;6:242-7
7. <https://aware.essentialmeds.org/groups>
8. https://www.sitip.org/images/linee-guida/LG_OTITE_MEDIA_ACUTA_FINALE_250519_ore_19.pdf ultimo accesso 30/1/2024
9. <https://assr.regione.emilia-romagna.it/publicazioni/dossier/doss254>
10. <https://immunizationdata.who.int/pages/coverage/pcv.html?CODE=ITA&ANTIGEN=PCV3&YEAR=>
11. Frost HM, Bizune D, Gerber JS et al. Amoxicillin Versus Other Antibiotic Agents for the Treatment of Acute Otitis Media in Children. *J Pediatr* 2022;251:98-104.e5. doi: 10.1016/j.jpeds.2022.07.053. Epub 2022 Aug 6. PMID: 35944719; PMCID: PMC10122571
12. <https://assr.regione.emilia-romagna.it/publicazioni/rapporti-documenti/antibioticoresistenza-rapporto-rer-2022>, ultimo accesso 30/1/2024
13. Spinks A, Glasziou PP, Del Mar CB. Antibiotics for treatment of sore throat in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;12:CD000023. doi: 10.1002/14651858.CD000023.pub5
14. Langlois DM, Andreae M. Group A streptococcal infections. *Pediatr Rev* 2011;32:423-9; quiz 430. doi: 10.1542/pir.32-10-423
15. Mustafa Z, Ghaffari M. Diagnostic Methods, Clinical Guidelines, and Antibiotic Treatment for Group A Streptococcal Pharyngitis: A Narrative Review. *Front Cell Infect Microbiol* 2020;10:563627. doi: 10.3389/fcimb.2020.563627
16. Karageorgos S, Hibberd O, Mullally PJW et al. Don't Forget the Bubbles. Antibiotic Use for Common Infections in Pediatric Emergency Departments: A Narrative Review. *Antibiotics* 2023;12:1092. doi: 10.3390/antibiotics12071092.
17. Matthys J, De Meyere M, van Driel ML, De Sutter A. Differences among international pharyngitis guidelines: not just academic. *Ann Fam Med* 2007;5:436-43. doi: 10.1370/afm.741
18. Gewitz MH, Baltimore RS, Tani LY et al. American Heart Association Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young. Revision of the Jones Criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever in the era of Doppler echocardiography: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2015;131:1806-18. doi: 10.1161/CIR.000000000000205
19. <http://assr.regione.emilia-romagna.it/it/servizi/pubblicazioni/dossier/doss253>
20. Marino A, Cimaz R, Pelagatti MA et al. Acute Rheumatic Fever: Where Do We Stand? An Epidemiological Study in Northern Italy. *Front. Med* 2021 8:621668. doi: 10.3389/fmed.2021.621668
21. Munteanu V, Petaccia A, Contecaru N, Amodio E, Agostoni CV. Paediatric acute rheumatic fever in developed countries: Neglected or negligible disease? Results from an observational study in Lombardy (Italy). *AIMS Public Health* 2018;5:135-43. doi: 10.3934/publichealth.2018.2.135
22. <https://sip.it/2023/05/30/uso-dei-test-rapidi-per-la-faringotonsillite-e-trattamento-con-amoxicillina/>
23. Pastore S, De Cunto A, Benettoni A et al. The resurgence of rheumatic fever in a developed country area: the role of echocardiography. *Rheumatology*, 2011;50:396-400. doi: 10.1093/rheumatology/keq290. Epub 2010 Nov 3. PMID: 21047802.
24. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng84/resources/sore-throat-acute-in-adults-antimicrobial-prescribing-visual-summary-pdf-11315864557>
25. Roggen I, van Berlaer G, Gordts F, Pierard D, Hubloue I. Centor criteria in children in a paediatric emergency department: for what it is worth. *BMJ Open*. 2013;3:e002712. doi: 10.1136/bmjopen-2013-002712. PMID: 23613571; PMCID: PMC3641432.
26. Vasudevan J, Mannu A, Ganavi G. McIsaac Modification of Centor Score in Diagnosis of Streptococcal Pharyngitis and Antibiotic Sensitivity Pattern of Beta-hemolytic Streptococci in Chennai, India. *Indian Pediatr* 2019;56:49-52. PMID: 30806362.
27. Malley M, Driver K, Costelloe M et al. To prescribe or not to prescribe for paediatric sore throat: a retrospective cohort study comparing clinician-led antibiotic prescriptions to FeverPAIN and Centor scoring in a tertiary paediatric emergency department and a national review of practice. *Emerg Med J* 2021;38:613-6. doi: 10.1136/emered-2020-210786. Epub 2021 Apr 15. PMID: 33858860.
28. Cohen JE, Pauchard JY, Hjelm N, Cohen R, Chalumeau M. Efficacy and safety of rapid tests to guide antibiotic prescriptions for sore throat. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Jun 4;6(6):CD012431. doi: 10.1002/14651858.CD012431.pub2. PMID: 32497279; PMCID: PMC7271976
29. Cohen JE, Bertille N, Cohen R, Chalumeau M. Rapid antigen detection test for group A streptococcus in children with pharyngitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;7:CD010502. doi: 10.1002/14651858.CD010502.pub2. PMID: 27374000; PMCID: PMC6457926
30. Hedin K, Thorning S, van Driel ML. Different antibiotic treatments for group A streptococcal pharyngitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2023;11:CD004406. doi: 10.1002/14651858.CD004406.pub6.
31. Pellegrino R, Timitilli E, Verga MC et al. Other members of the Italian Panel for the Management of Acute Pharyngitis in Children. Acute pharyngitis in children and adults: descriptive comparison of current recommendations from national and international guidelines and future perspectives. *Eur J Pediatr* 2023;182:5259-73. doi: 10.1007/s00431-023-05211-w. Epub 2023 Oct 11.

