

Ridurre la prescrizione di antibiotici nelle cure primarie: dai test point-of-care in ambulatorio alla gestione della comunicazione senza rinunciare alle prove di efficacia

Mattila S, Paalanne N, Honkila M, Pokka T, Tapiainen T.

Effect of Point-of-Care Testing for Respiratory Pathogens on Antibiotic Use in Children: A Randomized Clinical Trial

JAMA Netw Open. 2022;5(6):e2216162. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.16162

Rubrica *L'articolo del mese*

a cura di Costantino Panza

Il test Point-of-care (POCT) è un test diagnostico che si può eseguire in ambulatorio o a letto del paziente; la semplicità di esecuzione e la disponibilità del risultato del POCT ha portato a una forte diffusione di questi ausili diagnostici. I risultati del trial analizzato nell'articolo del mese dimostrano una mancanza di efficacia di un POCT che rileva 18 virus e 3 batteri nella riduzione della prescrizione antibiotica in bambini visitati per infezione respiratoria. Il commento analizza le altre possibili strategie, oltre i POCT, per ridurre l'antibiototerapia nelle infezioni respiratorie in età pediatrica.

Strategies for reducing antibiotic prescriptions in primary care: from point-of-care tests in the clinic to managing communication without giving up evidence of efficacy

The Point-of-care test (POCT) is a diagnostic test that can be performed in the outpatient clinic or at the patient's bedside; the simplicity of execution and the availability of the result of POCT during the visit has led to a strong diffusion of these diagnostic aids. The results of the trial reviewed in the article of the month show a lack of effectiveness of a POCT, detecting 18 viruses and 3 bacteria, in reducing antibiotic prescribing in children visited for respiratory infection. The commentary explores other possible strategies, besides POCTs, to reduce antibiotic therapy in paediatric respiratory infections.

Background

Le infezioni acute delle vie respiratorie sono la principale causa di morbilità e di visite al PS in età pediatrica e sono responsabili della prescrizione del 70% degli antibiotici. Le cause delle infezioni delle vie respiratorie nei bambini sono difficili da determinare sulla base dei segni e dei sintomi clinici. Le incertezze diagnostiche portano al trattamento antibiotico fino al 70% delle infezioni respiratorie nei bambini, con una stima di inappropriata di almeno il 30% delle prescrizioni [1-3].

Scopi

Valutare l'effetto del test point-of-care multiplex PCR per i patogeni respiratori sull'uso di antibiotici nei bambini con malattie acute respiratorie. Esiti secondari: numero di ulteriori test dia-

gnostici e del loro costo, il tasso di prescrizioni di macrolide per diagnosi di influenza o da infezione da mycoplasma.

Metodi

Trial clinico randomizzato non in cieco. I pazienti da 0 a 17 anni con febbre e un sintomo o segno respiratorio sono stati arruolati presso una struttura di pronto soccorso (PS) in Finlandia e sono stati randomizzati in un rapporto 2:1 a sottoporsi a un tampone nasofaringeo per 18 virus respiratori e 3 batteri (Tabella), con risultati disponibili entro 70 minuti, o a ricevere cure di routine. Entrambi i gruppi avevano accesso a test di laboratorio per il rilievo dell'influenza A/B e del virus respiratorio sinciziale e per la proteina-C-reattiva. Nel gruppo di controllo era disponibile il POCT con esito fruibile dopo 24 ore.

Risultati

L'età media dei bambini arruolati era di 3 anni: 829 bambini hanno eseguito il POCT e 414 hanno ricevuto le cure usuali. Nel

Tabella. Agenti patogeni rilevati dai test multiplex PCR utilizzato nel trial

VIRUS	BATTERI
Adenovirus	Bordetella pertussis
Bocavirus	Legionella pneumophila
Coronavirus 229E	Mycoplasma pneumoniae
Coronavirus HKU1	
Coronavirus NL63	
Coronavirus OC43	
Metapneumovirus umano A e B	
Virus dell'influenza A	
Virus dell'influenza A H1N1/2009	
Virus dell'influenza A H1	
Virus dell'influenza A H3	
Virus dell'influenza B	
Virus parainfluenzali 1-4	
Virus respiratorio sinciziale A e B	
Rhinovirus-Enterovirus	

gruppo di intervento con POCT a 226 bambini (27.3%) sono stati prescritti antibiotici vs 118 bambini (28.5%) del gruppo di controllo (RR 0.96; IC 95% 0.79, 1.16). La terapia antibiotica mirata è stata prescritta a 12 bambini (1.4%) nel gruppo di intervento e 2 bambini (0.5%) nel gruppo di controllo (RR 3.0; IC 95% 0.76, 11.9). Quando sono stati esclusi i pazienti testati per l'influenza e l'RSV nel gruppo di controllo non è stata trovata alcuna differenza significativa per l'esito primario, così come per i bambini testati per la proteina-C-reattiva.

Conclusioni

I POCT per i patogeni respiratori non hanno ridotto l'uso di antibiotici al PS pediatrico. I test per i patogeni respiratori hanno un impatto limitato sul processo decisionale clinico per i bambini con malattie acute.

Commento

È stato riscontrato che i test rapidi per i virus dell'influenza riducono il numero di accertamenti, di esami radiologici e la durata della degenza in PS, tuttavia l'esito sulla riduzione della prescrizione di antibiotico è variabile tra gli studi [4,5]. In particolare, un intervento effettuato su 204 bambini fino a 3 anni afferenti a un PS ha utilizzato un POCT per 7 virus respiratori rilevando una riduzione significativa di prescrizione di antibiotici non in occasione della visita in PS, ma successivamente alla dimissione, quando viene rivalutato dal pediatra delle cure primarie [6]. All'opposto, in un RCT (908 bambini con sintomi influenzali) l'uso del test rapido di 21 germi patogeni respiratori nel PS pediatrico non ha ridotto la prescrizione complessiva di antibiotici; inoltre, l'analisi intention to treat ha mostrato che i bambini sottoposti al test rapido avevano una probabilità ancora maggiore di ricevere antibiotici [7]. Nel trial oggetto di questo articolo del mese il risultato principale ipotizzato dai ricercatori era la riduzione della prescrizione di antibiotici nei bambini che avevano accesso a un panel completo di test per individuare i patogeni respiratori: anche in questo caso la definizione causale dell'infezione non è servita a ridurre l'uso dell'antibiotico. Nonostante l'aspettativa riposta in questi strumenti diagnostici sia molto elevata, attualmente l'evidenza presente in letteratura sull'efficacia dei test diagnostici rapidi per virus e batteri causa di infezioni respiratorie è scarsa, se si considera l'obiettivo di una riduzione di prescrizione di farmaci; anche il POCT per la proteina-C-reattiva per la gestione diagnostica delle malattie respiratorie nella pediatria delle cure primarie non si è dimostrato utile nella riduzione delle prescrizioni antibiotiche [8,9]. Cosa può pertanto aiutare il pediatra ambulatoriale in una prescrizione antibiotica appropriata? Alcuni recenti studi dicono che possiamo fare molto per ridurre l'antibiotico-terapia nelle malattie respiratorie.

Antibiotici e prove di efficacia nelle malattie respiratorie

Polmonite acquisita in comunità. Tre recenti RCT hanno evidenziato come una terapia antibiotica breve di 5 giorni con amoxicillina sia efficace quanto un trattamento prolungato di 10 giorni. Nel SAFER RCT sono stati arruolati 281 bambini di età compresa tra i 6 mesi e 10 anni con polmonite diagnosticata attraverso una radiografia, la presenza febbre e almeno uno tra questi sintomi o segni: febbre, dispnea, tosse, tachipnea, crepitii focali o altro segno auscultatorio. Il gruppo di intervento ha assunto amoxicillina 90 mg/kg/die per 5 giorni in 3 dosi quotidiane seguito da placebo per 5 giorni, mentre nel gruppo di controllo la terapia

con amoxicillina era prescritta per 10 giorni. All'analisi intention to treat la guarigione clinica è stata osservata in 108 pazienti su 126 (85.7%) del gruppo di intervento e in 106 su 126 (84.1%) del gruppo di controllo [10]. Nel CAP-IT RCT sono stati arruolati 824 bambini con età mediana 2.5 anni con diagnosi di polmonite secondo la definizione della British Thoracic Society: tosse presente negli ultimi 4 giorni, febbre > 38° C nelle ultime 48 ore, respiro affannoso o segni toracici focali; il 73% era stato dimesso dal PS mentre il 27% dall'ospedale dopo una degenza inferiore a 48 ore; rispettivamente il 4% e il 98% dei dimessi aveva ricevuto terapia con beta-lattamico per meno di 48 ore. I bambini erano randomizzati a ricevere amoxicillina a bassa dose (35-50mg/kg/d; n = 410) o ad alta dose (70-90mg/kg/d; n = 404) per un ciclo breve di terapia (3 giorni + altri 4 giorni con placebo; n = 413) o di più lunga durata (7 giorni; n = 401). L'esito primario era la necessità di nuova terapia antibiotica per infezione respiratoria entro 28 giorni dalla randomizzazione e si è verificato nel 12.6% dei bambini trattati con una dose più bassa rispetto al 12.4% con una dose più alta, e nel 12.5% con 3 giorni di trattamento vs 12.5% con un trattamento di 7 giorni. Nel sottogruppo di bambini con polmonite severa (almeno due parametri fisiologici toracici alterati all'arruolamento) l'esito primario non ha avuto una differenza statisticamente significativa tra i diversi gruppi (nuova terapia antibiotica entro 28 giorni nel 17.3% dei pazienti trattati a bassa dose vs 13.5% ad alta dose, p=0.18; e nel 16.0% con un trattamento di 3 giorni rispetto al 14.8% con un trattamento di 7 giorni p=0.73) [11]. Nel trial SCOUT-CAP sono stati arruolati 380 bambini di età compresa tra i 6 e 71 mesi con diagnosi di polmonite acquisita in comunità non complicata. Un gruppo ha ricevuto la terapia breve 5 giorni di amoxicillina o amoxicillina + clavulanato (80-100 mg/kg/die in 2 dosi giornaliere) o cefdinir (12-16 mg/kg in due dosi giornaliere) seguiti da 5 giorni di placebo, mentre un secondo gruppo di controllo ha ricevuto la stessa terapia antibiotica per 10 giorni; gli esiti hanno rilevato una risposta clinica non soddisfacente nel 10% circa dei bambini in ogni gruppo di trattamento. L'originalità di questo intervento risiede soprattutto nell'analisi del resistoma che è stato indagato in 171 partecipanti: il numero medio dei geni di resistenza agli antibiotici per cellula procariota è risultato significativamente più basso nei bambini con terapia breve [12].

Riassumendo: la terapia con amoxicillina di 5 giorni della polmonite acquisita in comunità, non complicata e in soggetti non a rischio, diagnosticata clinicamente in ambulatorio è efficace quanto una terapia di 10 giorni ed è a minor rischio di creare resistenza. Le indicazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità [13] e le linee guida NICE [14] indicano già di fare una terapia breve per questa patologia. E noi quando adegueremo le nostre prescrizioni?

Bronchite acuta. L'obiettivo dell'RCT ARTIC era di valutare l'efficacia della terapia con amoxicillina nelle infezioni delle basse vie respiratorie ad esclusione della polmonite. I bambini arruolati (n. 438) presentavano soprattutto tosse acuta, espettorato, dolore toracico, dispnea, con una sintomatologia di durata non superiore alle 3 settimane. Un gruppo ha ricevuto amoxicillina 50mg/kg/die 3v/die per 7 giorni e un secondo gruppo ha ricevuto placebo per 7 giorni. La durata media dei sintomi più impegnativi è risultata simile nei due gruppi (5 giorni nel gruppo antibiotico vs 6 giorni nel gruppo controllo) e la risoluzione dei sintomi era equivalente nei due gruppi (7 giorni nel gruppo

antibiotico vs 8 giorni nel gruppo controllo) [15]. A confortare i risultati di questo RCT è presente una revisione Cochrane sui benefici degli antibiotici nella bronchite acuta definita come una malattia infettiva caratterizzata da febbre e tosse, spesso contraddistinta da respiro ansimante e con produzione o meno di espettorato e i cui sintomi generalmente durano due settimane, anche se la tosse può durare fino a otto settimane; la revisione ha rilevato nessuna differenza nel miglioramento della patologia tra il gruppo trattato con antibiotici vs gruppo di controllo (11 studi, n. 3841, RR 1.07, IC 95% 0.99, 1.15) [16].

Bronchiolite. Le linee guida AAP, NICE e PREDICT (pubblicate rispettivamente nel 2014, 2015 e 2019) [17] ed un Consensus inter-societario italiano [18] prevedono per la bronchiolite l'evitamento della terapia antibiotica nei casi non complicati (e, nota bene, le linee guida internazionali non richiedono la ricerca del virus respiratorio sinciziale per fare diagnosi). Come si comportano i pediatri italiani? Il tasso complessivo di prescrizioni di antibiotici nelle cure primarie non è cambiato anche con l'avvento delle ultime linee guida, con oltre il 30% dei pazienti che li riceve ancora, indifferentemente prima e dopo la pubblicazione delle nuove guide [19,20]; inoltre le linee guida sulla bronchiolite in Italia sembrano essere seguite da meno della metà dei pediatri ospedalieri e ambulatoriali [21]. Risultati che confermano trattamenti non basati sull'evidenza e non necessari nell'ambito delle cure primarie, ma anche la forte resistenza del sistema delle cure pediatriche al cambiamento.

Faringite da streptococco. Per la diagnosi di faringotonsillite streptococcica la linea guida della regione Emilia-Romagna richiede l'applicazione dello score clinico di Mc Isaac e l'utilizzo del tampone faringeo rapido (un esempio di POCT che funziona) [22] nel caso lo score sia 3-4; la linea guida indica la durata del trattamento della con amoxicillina 50mg/kg die 2v/die in 6 giorni [23]. Questo trattamento breve, rispetto alla durata classica di 10 giorni, si è dimostrato efficace non solo nella risoluzione dell'infezione ma anche verso il rischio della malattia reumatica: l'incidenza di questa temuta complicanza ha presentato un persistente lieve declino passando dai 4.8 casi per 100.000 nel 2005 ai 4.4 per 100.000 nel 2019 [24].

Otite media acuta. La maggior parte delle linee guida europee si orientano per la vigile attesa e non per la cura antibiotica immediata in caso di otite media acuta (AOM) [25]. In particolare, la linea guida SIP indica che la vigile attesa può essere applicata a bambini di età superiore a 2 anni con AOM monolaterale lieve, monolaterale grave e bilaterale lieve [26]. La linea guida della regione Emilia-Romagna raccomanda la strategia di vigile attesa in tutti i bambini con AOM di età superiore all'anno, a meno che non presentino sintomi gravi o otorrea, e con l'indicazione a non somministrare l'antibiotico per 48-72 ore dall'esordio dei sintomi, ad esclusione di un peggioramento dei sintomi; il farmaco di scelta per il trattamento è l'amoxicillina alla posologia di 75 mg/Kg/die 3v/die per 5 giorni per i bambini dai 2 anni di età [27]. Raccomandazioni corroborate da una revisione Cochrane che sottolinea il modesto effetto degli antibiotici nelle AOM non complicate: "The benefits of antibiotics must be weighed against the possible harms: for every 14 children treated with antibiotics one child experienced an adverse event (such as vomiting, diarrhoea or rash) that would not have occurred if antibiotics were

withheld. Therefore clinical management should emphasise advice about adequate analgesia and the limited role for antibiotics. Antibiotics are most useful in children under two years of age with bilateral AOM, or with both AOM and otorrhoea. For most other children with mild disease in high-income countries, an expectant observational approach seems justified" [28].

Il comportamento del pediatra

Il pediatra può fare la differenza nel contrastare l'abitudine a prescrivere l'antibiotico in corso di malattie respiratorie anche in carenza di test ambulatoriali per l'accertamento del germe implicato nell'infezione. Alcune situazioni ambientali, come le aspettative dei genitori e l'incertezza diagnostica, possono indurre a una prescrizione inappropriata di antibiotici; essere consapevoli di questi rischi potrebbe migliorare il comportamento prescrittivo del pediatra [3].

Una strategia efficace per ridurre l'uso di antibiotici è Informare i genitori di attendere qualche giorno prima di utilizzare il farmaco, anche se la prescrizione avviene durante la visita ambulatoriale. Un trial (436 bambini di età media 6 anni) ha rilevato come l'indicazione del pediatra di attendere alcuni giorni prima di iniziare la terapia in caso di infezioni alle vie respiratorie non complicate abbia ridotto l'uso dell'antibiotico (12%) rispetto all'indicazione di utilizzo immediato (96%) senza evidenza di una durata più lunga dei sintomi respiratori [29]. Una revisione sistematica su popolazione adulta e pediatrica conferma il successo di questo comportamento [30].

Anche la modalità di comunicazione in ambulatorio tra genitore e pediatra influenza la scelta di condotta terapeutica del professionista; se percepisce la convinzione del genitore per l'utilizzo dell'antibiotico nella cura della malattia del figlio il medico tende a prescrivere il farmaco desiderato. Una modalità di comunicazione che preveda: 1) la descrizione dei disturbi evidenziati dalla visita, 2) la comunicazione di una ben definita diagnosi, 3) una prescrizione per combattere i sintomi lamentati dal bambino, 4) una raccomandazione sulla non necessità di utilizzo dell'antibiotico, 5) l'assenza di una minimizzazione del problema posto dai genitori e, infine, 6) l'essere disponibili a una rivalutazione, è dimostrato essere efficace nella diminuzione del 7% della probabilità di prescrizione dell'antibiotico tra i pediatri che avevano seguito uno specifico percorso di aggiornamento [31].

Conclusioni

Nella ricerca di presidi per migliorare l'appropriatezza dell'uso di antibiotici nelle malattie respiratorie solo alcuni POCS per la diagnosi causale dell'infezione ad oggi possono offrire un valido ausilio. Il pediatra tuttavia ha la possibilità di applicare diverse strategie per ridurre l'uso di antibiotici, dalla terapia breve di polmoniti e faringiti alla vigile attesa per l'OMA ed evitando la prescrizione in caso di bronchiti acute e bronchioliti. La formazione sulle abilità di comunicazione in questo specifico campo e la pratica di prescrizione ritardata sono altre strategie che migliorano la qualità dell'intervento e riducono l'esposizione del bambino a trattamenti antibiotici evitabili.

L'autore ringrazia i gruppi di lettura della Newsletter pediatrica ACP per la lettura critica di trial clinici e linee guida descritti in questo articolo.

1. Fleming-Dutra KE, Hersh AL, Shapiro DJ, et al. Prevalence of inappropriate antibiotic prescriptions among US ambulatory care visits, 2010-2011. *JAMA*. 2016;315(17):1864-1873
2. Kronman MP, Zhou C, Mangione-Smith R. Bacterial prevalence and antimicrobial prescribing trends for acute respiratory tract infections. *Pediatrics*. 2014 Oct;134(4):e956-65.
3. Zetts RM, Stoesz A, Smith BA, et al. Outpatient Antibiotic Use and the Need for Increased Antibiotic Stewardship Efforts. *Pediatrics*. 2018;141(6):e20174124
4. Bonner AB, Monroe KW, Talley LI, et al. Impact of the rapid diagnosis of influenza on physician decision-making and patient management in the pediatric emergency department: results of a randomized, prospective, controlled trial. *Pediatrics*. 2003;112(2):363-367. doi:10.1542/peds.112.2.363
5. Poehling KA, Zhu Y, Tang YW, et al. Accuracy and impact of a point-of-care rapid influenza test in young children with respiratory illnesses. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2006;160(7):713-718. doi:10.1001/archpedi.160.7.713
6. Doan QH, Kissoon N, Dobson S, et al. A randomized, controlled trial of the impact of early and rapid diagnosis of viral infections in children brought to an emergency department with febrile respiratory tract illnesses. *J Pediatr*. 2009;154(1):91-95. doi:10.1016/j.jpeds.2008.07.043
7. Rao S, Lamb MM, Moss A, et al. Effect of rapid respiratory virus testing on antibiotic prescribing among children presenting to the emergency department with acute respiratory illness: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*. 2021;4(6):e2111836. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.11836
8. Martínez-González NA, Keizer E, Plate A, et al. Point-of-Care C-Reactive Protein Testing to Reduce Antibiotic Prescribing for Respiratory Tract Infections in Primary Care: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Antibiotics (Basel)*. 2020;9(9):610. doi: 10.3390/antibiotics9090610.
9. Cals JW, de Bock L, Beckers PJ, et al. Enhanced communication skills and C-reactive protein point-of-care testing for respiratory tract infection: 3.5-year follow-up of a cluster randomized trial. *Ann Fam Med*. 2013;11(2):157-64. doi: 10.1370/afm.1477.
10. Pernica JM, Harman S, Kam AJ, et al. Short-Course Antimicrobial Therapy for Pediatric Community-Acquired Pneumonia: The SAFER Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*. 2021;175(5):475-482. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.6735
11. Bielicki JA, Stöhr W, Barratt S, et al. Effect of Amoxicillin Dose and Treatment Duration on the Need for Antibiotic Re-treatment in Children with Community-Acquired Pneumonia: The CAP-IT Randomized Clinical Trial *JAMA* 2021 Nov 2;326(17):1713-1724.
12. Williams DJ, Creech CB, Walter EB, et al. Short- vs Standard-Course Outpatient Antibiotic Therapy for Community-Acquired Pneumonia in Children: The SCOUT-CAP Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*. 2022;176(3):253-261. doi:10.1001/jamapediatrics.2021.5547
13. World Health Organization. Pocket book of hospital care for children: guidelines for the management of common childhood illnesses. World Health Organization; 2013.
14. Murphy S, Thomson L. NICE community-acquired pneumonia guideline review. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2021;106(5):296-298. doi: 10.1136/archdischild-2020-319376.
15. Little P, Francis NA, Stuart B, et al. Antibiotics for lower respiratory tract infection in children presenting in primary care in England (ARTIC PC): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2021;398(10309):1417-26
16. Smith SM, Fahey T, Smucny J, et al. Antibiotics for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jun 19;6(6):CD000245. doi: 10.1002/14651858.CD000245.pub4.
17. Gruppi di lettura della Newsletter *Pediatrica acp*. Speciale Linee Guida: le linee guida NICE, AAP e PREDICT per la bronchiolite. Pagine elettroniche di Quaderni *acp* 2019; 26(5): n.4 <https://acp.it/it/speciale-linee-guida-le-linee-guida-nice-aap-e-predict-per-la-bronchiolite>
18. Baraldi E, Lanari M, Manzoni P, et al. Inter-society consensus document on treatment and prevention of bronchiolitis in newborns and infants. *Ital J Pediatr*. 2014;40:65. doi: 10.1186/1824-7288-40-65
19. Barbieri E, Cantarutti A, Cavagnis S, et al. Impact of bronchiolitis guidelines publication on primary care prescriptions in the Italian pediatric population. *NPJ primary care respiratory medicine*. 2021;31(1):1-7.
20. Sacchetti R, Lugli N, Alborelli S, et al. Studio osservazionale multicentrico sulla bronchiolite nella Regione Emilia Romagna (SOMBRE-RO). *Medico e Bambino* 2015;34:376-381
21. Manti S, Licari A, Brambilla I, et al. Agreements and controversies of national guidelines for bronchiolitis: Results from an Italian survey. *Immunity, inflammation and disease*. 2021;9(4):1229-36.
22. Cohen JF, Bertille N, Cohen R, et al. Rapid antigen detection test for group A streptococcus in children with pharyngitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jul 4;7(7):CD010502. doi: 10.1002/14651858.CD010502.pub2.
23. Di Mario S, Gagliotti C, Moro ML. Faringotonsillite in età pediatrica. Linea guida regionale. Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna. Bologna, 2015.
24. Di Mario S, Gagliotti C, Buttazzi R, et al. Reducing antibiotic prescriptions in children is not associated with higher rate of complications. *Eur J Pediatr*. 2021;180(4):1185-1192. doi: 10.1007/s00431-020-03861-8.
25. Suzuki HG, Dewez JE, Nijman RG, et al. Clinical practice guidelines for acute otitis media in children: a systematic review and appraisal of European national guidelines. *BMJ Open*. 2020 May 5;10(5):e035343. doi: 10.1136/bmjopen-2019-035343.
26. Ciarcia M, Chiappini E, Bortone B, et al. Otite media acuta in età pediatrica: novità dalle Linee Guida SIP 2019. *Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica*. 2019;33(3):2-6
27. Di Mario S, Gagliotti C, Moro ML. Otite media acuta in età pediatrica. Linea guida regionale. Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna, Bologna, 2015
28. Venekamp RP, Sanders SL, Glasziou PP, et al. Antibiotics for acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jun 23;2015(6):CD000219. doi: 10.1002/14651858.CD000219.pub4.
29. Mas-Dalmau G, Villanueva López C, Gorrotxategi Gorrotxategi P, et al. Delayed antibiotic prescription for children with respiratory infections: a randomised trial. *Pediatrics*. 2021;147(3): 2020-1323. doi: 10.1542/peds.2020-1323
30. Stuart B, Hounkpatin H, Becque T, et al. Delayed antibiotic prescribing for respiratory tract infections: individual patient data meta-analysis. *BMJ*. 2021 Apr 28;373:n808
31. Kronman MP, Gerber JS, Grundmeier RW, et al. Reducing Antibiotic Prescribing in Primary Care for Respiratory Illness. *Pediatrics*. 2020;146(3):e20200038. doi: 10.1542/peds.2020-0038.