

Streptococco: tra il dire e il fare, ovvero sulla conflittualità tra le raccomandazioni ufficiali e la pratica quotidiana

VALENTINA LEONE, FRANCO PANIZON

Dipartimento di Scienze della Riproduzione e dello Sviluppo, Università di Trieste

Esiste una grande distanza tra alcune posizioni ufficiali sulla infezione streptococcica (la necessità di confermare con coltura i tamponi negativi al test rapido; la benzatina-penicillina in singola dose o la fenossimetilpenicillina per 10 giorni scelte come "golden standard" e l'approvazione solo di alcuni specifici cicli brevi; la raccomandazione di non ricercare l'eradicazione; le indicazioni terapeutiche per le ricadute di tonsillite) e le scelte che si fanno poi quotidianamente sul campo. Questo non sorprende, poiché è nota l'insofferenza dei medici nei riguardi delle linee guida; in questo caso però la distanza è dovuta almeno in parte alla rigidità e all'invecchiamento di alcune posizioni ufficiali. Forse è tempo per mutare alcune prese di posizione.

La tonsillite streptococcica è certamente la malattia batterica più frequente; è anche quella in cui la diagnosi eziologica (tamponi) è più facile, quella in cui non ci dovrebbero essere problemi terapeutici (assoluta sensibilità ai β -lattamici), una di quelle da più lungo tempo conosciute, su cui c'è una letteratura larghissima. Eppure questo argomento, che a prima vista non sembrerebbe poter essere occasione di controversia, in sostanza nasconde una controversia profonda, la forte separazione tra le raccomandazioni della pediatria ufficiale (il dire) e il fare quotidiano dei pediatri.

Esistono, infatti, alcune prese di posizione della pediatria ufficiale che trovano un riscontro solo molto parziale nella pratica medica e la cui rigidità non sembra completamente giustificata.

Queste raccomandazioni sono:

1. La diagnosi di tonsillite streptococcica non può essere fatta attendibilmente su base clinica: è necessaria la dimostrazione diretta dello streptococco β -emolitico di gruppo A (SBEA)^{1,3}.
2. I test rapidi (RADT) per la diagnosi di tonsillite streptococcica hanno una specificità vicina al 100%; la loro sensi-

BETA-HEMOLITICUS GROUP A STREPTOCOCCUS: THE DIFFICULT PATH FROM GUIDELINES TO PRACTICE (Medico e Bambino 21, 377-382, 2002)

Key words

Beta-hemolytic group A Streptococcus, Rapid group A Streptococcus diagnostic test, Rheumatic fever, Treatment guidelines for group A Streptococcus

Summary

In the light of scientific evidence, the Authors discuss the official statements by paediatric societies with regard to: use of rapid group A Streptococcus diagnostic test (RADT), need to confirm the diagnosis by culture from pharyngeal swab, treatment of group A Streptococcus pharyngitis, and need for eradication. The official statements are too rigid and not sufficiently updated.

bilità tuttavia è imperfetta, ed è dell'ordine del 90%. Il golden standard è rappresentato dalla coltura, a cui dobbiamo quindi attribuire (teoricamente) sia una specificità che una sensibilità molto vicine al 100%. L'insufficiente sensibilità dei RADT produce una perdita di casi inaccettabile e per evitare questa perdita è necessario, nelle faringiti RADT-negative, avere una conferma di tale negatività mediante la coltura^{1,4}.

3. I casi con positività del RADT o della coltura debbono essere trattati in maniera standardizzata, seguendo protocolli di provata efficacia; il golden standard è rappresentato da una sin-

gola somministrazione di benzatina-penicillina intramuscolo o dalla fenossimetilpenicillina orale per 10 giorni^{1,3,5}. I cicli di antibiotico-terapia orale breve sono approvati ufficialmente dalla *Food and Drug Administration* (FDA) solo per due cefalosporine (cefepodoxime e cefdinar)⁶ e per l'azitromicina^{2,3}.

4. La guarigione clinica non richiede la conferma batteriologica^{1,3,5}; più in generale l'eradicazione non merita di essere perseguita, né si deve cercare di individuare il "portatore sano", se non in situazioni particolari (essenzialmente epidemie streptococciche in comunità chiuse, storia familiare di reumatismo articolare acuto, alta ricorrenza di

infezione streptococcica all'interno di una famiglia)². Non c'è totale accordo sul protocollo di scelta, ma il trattamento indicato come più efficace in questo caso è la clindamicina 20 mg/kg/die per os in tre dosi x 10 giorni².

5. Le ricadute di malattia, rare ma non eccezionali, vanno eziologicamente confermate (testate) e trattate; non c'è unanimità sul trattamento da scegliere². Gli antibiotici alternativi proposti in queste situazioni sono le cefalosporine orali, l'amoxicillina-acido clavulánico, la clindamicina e i macrolidi^{2,3}. Alcuni lavori pubblicati in letteratura indicherebbero che il trattamento con le cefalosporine orali è superiore a quello con penicillina orale nell'eradicare lo SBEA dal faringe^{3,7,8} e che di conseguenza le ricorrenze di tonsillite nei primi trenta giorni si realizzano più frequentemente nei trattati con penicillina rispetto ai trattati con cefalosporine⁹.

Nessuna di queste raccomandazioni è nei fatti seguita dalla maggioranza dei pediatri, né in Italia né negli Stati Uniti¹⁰, né dovunque venga effettuato uno studio per valutare il comportamento reale dei medici relativo al problema.

Questo divario non è una cosa in sé sorprendente: è noto che le linee guida non trovano in genere un ascolto sufficientemente largo; tuttavia, nel caso di una malattia così semplice, così comune, così antica, e così ricca di letteratura (forse troppo: è questo il suo male) come la tonsillo-faringite, la mancanza di una ragionevole omogeneità di comportamenti non può lasciare del tutto indifferenti. Inoltre, sorprende che, a fronte di una disattenzione così diffusa della classe medica nei riguardi delle voci prescrittive, la pediatria ufficiale mantenga posizioni così rigide e così difficili da seguire come quella espressa al punto 2, su cui si incentra la nostra "controversia", ma che si collega strettamente anche con i contenuti dei punti 1 e 3.

Cercheremo di rispondere, sulla base dei dati della letteratura, alle domande sottese dalle singole raccomandazioni esposte precedentemente.

1. La diagnosi clinica è inattendibile?

La diagnosi clinica soggettiva del pediatra, quando è stata testata contro il risultato del test batteriologico, si è rivelata capricciosa. Lo score di Breeze non ha mai attecchito stabilmente negli ambulatori pediatrici, e il passare del tempo l'ha fatto ritenere obsoleto. In realtà almeno nello studio iniziale, tale score ha dimostrato un valore predittivo positivo dell'84%¹¹. Uno studio recente su una sorta di score ipersemplificato¹², caratterizzato da pochi criteri predittivi positivi (tumefazione tonsillare, linfoadenopatia cervicale dolorabile, rash scarlattiniforme, assenza di rinite), ha evidenziato buona performance nel confermare o escludere la diagnosi (79% di probabilità di una coltura positiva in presenza dell'associazione dei quattro criteri e 12% per l'associazione negativa degli stessi). Pur confermando la scarsa attendibilità del criterio clinico, questi dati indicherebbero una sensibilità non molto più bassa di quella dei RADT. Tuttavia un'argomentazione molto semplice che supporta la necessità di testare le tonsillo-faringiti per la diagnosi differenziale eziologica è il dato riportato in letteratura che medici che si affidano esclusivamente all'impressione clinica tendono a trattare in eccesso per paura di "perdere" un'infezione che può complicarsi in un reumatismo articolare acuto (RAA) o in una malattia invasiva sistemica o locale^{3,4}.

2. I RADT non sono sufficientemente sensibili? I casi di faringite RADT-negative vanno ritestati con la coltura?

La sensibilità dei RADT varia molto da ricerca a ricerca, forse anche in funzione di quello che si vuole dimostrare. In due ricerche, entrambe apparentemente serie, entrambe collaborative, entrambe fatte da pediatri di famiglia, entrambe "sul campo", una ha trovato una sensibilità dell'84% su 2113 casi¹³, e l'altra una sensibilità del 98%¹⁴. Entrambi i risultati vengono utilizzati per affermare che fare un re-test mediante coltura costituisce uno spreco. Riportiamo i dati numerici del secondo lavoro, che non possono non far riflettere: 11.427 faringiti in 3 anni, testate con RADT di cui 3042 (26%) SBEA-positive

e 8385 (73,4%) SBEA-negative; 8234 di quest'ultimo gruppo sono state immediatamente re-testate con coltura e solo 200 (2,4%) sono risultate SBEA-positive. La spesa del solo re-test (e dunque di questi 200 casi recuperati) è stata di circa 30.000 dollari. Se davvero dovessimo ritestare le faringiti RADT-negative (che sono in tutte le casistiche circa il 70% del totale), praticamente dovremmo fare due esami ogni volta. Dobbiamo aggiungere, per completezza, alcune osservazioni, che non contribuiscono a semplificare il problema, ma forse aiutano a percepirne la sostanziale inconsistenza. La prima è che i nuovi RADT (chemiluminescenza e immunoassay ottico) sono stati presentati come aventi una sensibilità e specificità equivalenti alla coltura^{1,3,5,13}, ma questi dati non sono stati confermati da altre ricerche^{1,15}. La seconda che nemmeno l'oro dello standard della coltura è a 18 carati: infatti se si fanno due colture dello stesso faringe, la concordanza è solo del 90%, quindi sensibilità e specificità della coltura vanno abbassate a circa il 95%. La terza è che comunque una percentuale della popolazione è portatrice sana dello streptococco (anche qui i dati della letteratura sono insoddisfacenti, perché si va dal 2,5% al 20%¹⁶); questo, se da una parte può spiegare le discrepanze tra RADT (negativo per le basse conte) e coltura (sensibile anche alle basse conte ma in tempi medio-lunghi), dall'altra toglie consistenza e significato a questi confronti. L'ultimo motivo di perplessità riguarda la discrepanza tra il rigore delle raccomandazioni e la pratica corrente: dagli studi effettuati sui pediatri di famiglia, non solo italiani, risulta che meno del 40% usano sistematicamente il tampone faringeo: se davvero è così, non è irragionevole irrigidirsi su posizioni così rigidamente garantiste?

Ritorniamo su questo punto, analizzando il problema quantitativo più puntigliosamente, nella *Scheda 1*.

3. Il golden standard della terapia delle faringiti SBEA-positive è la fenossimetilpenicillina x 10 giorni o la benzatina-penicillina i.m. x 1 giorno?

Vero, ma da quando è stato affer-

SCHEDA 1. ANCORA QUALCHE CIFRA SULLA NECESSITÀ DI RITESTARE CON COLTURA I RADT NEGATIVI

Vorremmo ora riprendere, con dei numeri, le argomentazioni riguardanti lo statement più discutibile, quello di ritestare le faringiti SBEA-negative con la coltura. Se, per semplificazione, accettiamo che il 30% delle faringiti sia dovuta allo SBEA, che la sensibilità/specificità della coltura sia del 100%, che la specificità dei RADT sia dello stesso ordine ma che la sensibilità sia più o meno del 90%, che il rischio di RAA sia di 1/300 faringiti (stima probabilmente in eccesso, perché ricavata nel 1950, in una situazione epidemiologica assai diversa dall'attuale, da una storica ricerca clinica controllata su 1602 casi, di cui metà trattati e metà no²⁴), ci troveremo nella situazione esposta nella tabella seguente.

100 tonsilliti	Casi trovati	Falsi -	Falsi +	Numero esami	Rischio di RAA
RADT + coltura	30	0	7 (portatori sani)	100 + 70	0,000005 ¹
RADT	27	3	0	100	0,00001 ²
Coltura	30	0	10	100	0,000005

¹Il valore di 0,000005 attribuito ai casi studiati con RADT + coltura deriva dal rischio della popolazione generale e dalla nozione che in almeno 1 caso su 5 il RAA non è preceduto da una tonsillite clinica e che anche nella tonsillite trattata il rischio di RAA non è eguale a zero²⁴.

²Il valore di 0,00001 attribuito ai casi studiati con il solo RADT deriva dal fatto che, assumendo che dall'impiego di questa metodica derivino 3 casi non trattati ogni 100 e che dobbiamo avere 300 tonsilliti non trattate per fare un RAA, sarà dunque necessaria una casistica di 100 x 100 = 10.000 tonsilliti per avere un RAA.

Come si comprende, scegliere di testare con un RADT e di ritestare poi, mediante la coltura, il 70% delle faringiti risultate RADT-negative, è una scelta di lusso. Certo, consente di trattare da subito 27 casi su 30, ma richiede, per aver la sicurezza che nulla sfugga, un totale di 170 esami (quasi 2 per ogni caso); inoltre la macchinosità, la maggior perdita di tempo, i maggiori costi e un guadagno, alla fine, di 3 casi su 100 studiati, con una differenza sul rischio teorico di RAA di 1/10.000 anziché 0,5/10.000, non ci sembrano giustificare tale indicazione.

Scegliere di fare una coltura da subito rappresenterebbe, sulla carta, la soluzione più efficace e più economica, come valutato in un recente studio²⁵, ma comporta un tempo d'attesa, un secondo contatto col paziente, probabilmente il trattamento di alcuni portatori sani, dunque tutti gli svantaggi che hanno portato alla fortuna (relativa) del RADT. Accontentarsi del solo test rapido fa perdere 3 casi di malattia, risparmia qualche ciclo terapeutico a portatori sani e risparmia sui tempi d'attesa e sulla durata di malattia. Si potrà scegliere altrimenti, ma noi sceglieremo quest'ultima soluzione.

N.B. Immaginando di usare lo screening clinico, per il quale assumiamo una sensibilità dell'80% e una specificità del 60%, perdiamo il 20% dei casi e ne trattiamo il 40% in eccesso (in pratica su 30 teorici casi di SBEA, ne individuamo 24). Se sottoponiamo a RADT (ed eventualmente a RADT + coltura) solo quelli che superano lo screening clinico, cancelliamo praticamente i falsi positivi e ci restano da trattare poco più della metà dei casi (visto che la maggiore specificità dei test diagnostici impiegati si applica su una popolazione difettosamente selezionata dallo screening clinico). Non è dunque una strada razionale.

Se poi, per pura ipotesi, non facessimo niente, né diagnosi né terapia, avremmo ancora un rischio di RAA relativamente basso, pari a 1/1000, ancorché non accettabile per una buona pratica medica: avremmo infatti bisogno di una casistica di 1000 faringiti per fare le 300 tonsilliti streptococciche necessarie perché si verifichi un RAA.

mato questo principio ad oggi, in funzione della compliance (dei medici o dei pazienti?), della dolorosità dell'iniezione di benzatina-penicillina (e dei rari, ma reali rischi di anafilassi di quest'ultima), della difficile reperibilità in molte città d'Italia della fenossimetilpenicillina, della sua scarsa palatabilità, della durata del ciclo necessario, sono state sperimentate e proposte con successo alternative di "corsi terapeutici brevi", con identico effetto sulla clinica ma anche sulla eradicazione. Di queste vengono accettati nelle raccomandazioni ufficiali riportate in letteratura solo le cefalosporine⁶ e l'azitromicina^{2,3}, non si sa bene perché, o forse lo si sa. Ci sembra tuttavia che le sperimentazioni con amoxicillina 50 mg/kg in 2 dosi giornaliere x 6 gior-

ni^{17,18} siano altrettanto valide e offrano una scelta gradevole organoletticamente, corretta dal punto di vista del più ristretto spettro batteriologico di azione e molto più economica. La critica che si potrebbe fare a questi lavori, e cioè il dato che non "hanno i numeri" per dimostrare compiutamente la reale prevenzione dello RAA, a fronte dell'attuale bassissima prevalenza di quest'ultimo, dovrebbe a rigor di logica essere valida per tutti i trial di terapia antibiotica della tonsillite streptococcica fatti negli ultimi quarant'anni, visto che la penicillina i.m. è l'unico antibiotico, dimostrato in studi clinici controllati^{24,29}, capace di prevenire gli attacchi iniziali di RAA. Di fatto si assume che ogni trattamento che elimini lo SBEA dal faringe sia efficace nel prevenire il

RAA (e ciò si deve assumere ugualmente vero per l'amoxicillina e per tutti gli altri antibiotici più recenti, visto che i numeri di pazienti arruolati nei trial che hanno sperimentato la prima o questi ultimi non sono molto diversi). La Scheda 2 riassume più dettagliatamente i dati in letteratura sui punti di forza e di debolezza dei diversi regimi di terapia antibiotica possibili.

4. La guarigione clinica non richiede la conferma batteriologica?

Su questo sono tutti d'accordo (ma almeno nel parlar congressuale, se non nella pratica, non sembra che questo accordo sia solidamente recepito). Si assume comunque che i casi dove non si arriva all'eradicazione debbano essere considerati portatori sani e come

SCHEDA 2. PUNTI DI FORZA E DEBOLEZZE DELLE DIVERSE SCELTE TERAPEUTICHE NELLA TONSILLITE STREPTOCOCCICA

PENICILLINA V tre volte/die per 10 gg (400.000 U=250 mg per i bambini; 500 mg per adulti e adolescenti)

Vantaggi

- basso costo
- spettro batteriologico il più stretto possibile
- ad oggi non esiste un problema di resistenze^{22,23}
- il regime con due dosi x 10 gg è ugualmente efficace di quello con tre, rendendo superflua la raccomandazione classica delle tre dosi²⁸

Svantaggi

- palatabilità, difficoltà di impiego nei piccoli
- i tassi di fallimento sono significativamente più alti se tratto per meno di 10 giorni⁹
- la risoluzione dei sintomi acuti sembrerebbe meno rapida, peraltro a parità di successi clinici e tassi di eradicazione⁸
- ci sarebbe un tasso di ricorrenza maggiore rispetto a cicli di 5 gg con cefalosporine orali, macrolidi o amoxicillina-clavulanico⁸

BENZATINA PENICILLINA G i.m. in singola dose (600.000 U < 27 kg; 1.200.000 U > 27 kg)

Vantaggi

- basso costo
- spettro batteriologico il più stretto possibile
- evita il problema dell'aderenza alla terapia
- a rigore è l'unico antibiotico dimostrato in studi clinici controllati^{24,29} capace di prevenire gli attacchi iniziali di RAA, considerato che per l'attuale incidenza di quest'ultimo, i trials su tutti gli altri antibiotici non hanno i numeri sufficienti a dimostrare rigorosamente tale effetto. Di fatto si assume che ogni trattamento che elimini lo SBEA dal faringe, sia efficace nel prevenire il RAA

Svantaggi

- dolorosa
- la combinazione con procaina (900.000 U di BPG e 300.000 di procaina penicillina) che riduce il dolore locale non è validata negli adolescenti e negli adulti per il basso dosaggio²
- possibili reazioni allergiche, peraltro meno frequenti nei bambini che negli adulti³; reazioni anafilattiche rare ma importanti

MACROLIDI

Eritromicina (20-40 mg/kg/die in 2-4 somministrazioni) o claritromicina (15 mg/kg/die in 2 somministrazioni) per 10 giorni; azitromicina (12 mg/kg fino a 250 mg) per 5 giorni

Vantaggi

- indicazione formale nei pazienti allergici alla penicillina^{2,3,5}
- ciclo breve dell'azitromicina per 5 giorni con una sola somministrazione quotidiana approvato dalla FDA^{2,3}

Svantaggi

- percentuale di ceppi resistenti particolarmente alta in Italia con documentati fallimenti terapeutici. Per esempio, nell'area di Torino, su 1086 campioni di streptococco isolati da tonsillofaringiti non trattate, si è rilevata una frequenza di resistenza all'eritromicina del 4% tra il 1990 e il 1992, del 51% nel 1996 e del 38,5% nel 1998³⁰
- le percentuali di resistenza sembrano correlarsi direttamente con la frequenza del loro impiego in quel territorio per patologie diverse dalla tonsillofaringite da SBEA, scoraggiandone ulteriormente l'utilizzo (<5% degli SBEA negli Stati Uniti risultano resistenti⁶)
- il prezzo per un ciclo di terapia antibiotica con azitromicina per 5 giorni è di 40 dollari verso 1.75 dollari per un ciclo di terapia antibiotica di dieci giorni con penicillina V tre volte al giorno¹

L'azitromicina deve considerarsi una scelta esclusivamente nei casi di allergia alle penicilline, situazione in cui peraltro l'impiego di una cefalosporina orale, magari preferendo quelle a spettro batteriologico più ristretto, può rappresentare, per i livelli di resistenza particolarmente elevati dell'Italia, una ragionevole alternativa.

CEFALOSPORINE ORALI

Vantaggi

- alternativa accettabile per il paziente allergico alla penicillina (anche se fino al 15% dei veramente allergici lo è anche alle cefalosporine)^{2,3}
- cefadroxil (30 mg/kg fino a 1000 mg), cefixime (8 mg/kg fino a 400 mg), cefdinir (14 mg/kg fino a 600 mg), cefibutin (9 mg/kg fino a 400 mg), approvati per l'impiego in monodose quotidiana per 10 giorni⁶
- alcune sono state validate da studi clinici randomizzati in regimi con due dosi quotidiane per 5 giorni: cefpodoxime proxetil (5 mg/kg/dose)³¹, cefdinir⁷, cefuroxime³²; il cefadroxil (30 mg/kg/die) è stato valutato efficace in regimi di 4 giorni x 2 volte al giorno⁶
- risoluzione dei sintomi acuti più rapida⁸
- tassi di eradicazione batteriologica leggermente superiori³³

Svantaggi

- non sicure nei pazienti con reazioni di tipo immediato, anafilattiche alla penicillina
- spettro di azione batteriologico più ampio e maggior costo controindicano formalmente il loro impiego generalizzato^{2,3,5}
- cefpodoxime e cefdinir sono le uniche due approvate dalla FDA per trattamenti inferiori ai 10 giorni⁶
- la percentuale leggermente più elevata di eradicazione raggiunta (peraltro non riportata in tutti gli studi) può essere dovuta alla su-

periore capacità di eradicare i portatori e non giustifica l'impiego di routine di questi antibiotici³⁴

- gli effetti a lungo termine, in particolare delle cefalosporine di terza generazione, sulla flora non streptococcica non sono noti ma ci sono buoni motivi per temere l'emergenza di resistenze batteriche in⁶ questa
- nessuno studio confronta il regime monoquotidiano con una cefalosporina con il regime monoquotidiano con amoxicillina (vedi dopo) che a nostro parere dovrebbe oggi essere il ragionevole termine di confronto

AMOXICILLINA regime "classico": 250 mg x 2 o 3 volte/die per 10 gg; regimi alternativi: 50 mg/kg ovvero 750 mg in singola dose per dieci gg oppure 50 mg/kg in due volte per sei giorni

Vantaggi

- basso costo
- provata efficacia
- gradevolezza e praticità di impiego
- spettro batteriologico appena più ampio della penicillina
- il regime in tre somministrazioni quotidiane è palesemente superfluo²⁸, influendo negativamente sulla compliance³⁵ (ma continua ad essere largamente impiegato, forse per la difficoltà di abbandonare consuetudini così "time-honored"?)
- ciclo di 10 gg con amoxicillina mono-quotidiana è validato da studi clinici controllati^{36,37} e sempre più largamente accettato da fonti ufficiali⁵ ma ancora ignorato nella pratica clinica
- possibilità di un ciclo breve (6 giorni)^{17,18}

Svantaggi

- non approvati dalla FDA il regime di somministrazione mono-quotidiano per 10 giorni né il ciclo breve di due dosi per 6 giorni

Il ciclo breve con amoxicillina è un'opzione che viene ignorata nelle "raccomandazioni ufficiali" nonostante i risultati molto buoni, uguali o superiori al gruppo di controllo trattato con penicillina V x 3 volte al giorno, dei due studi che lo hanno validato, che riportiamo brevemente: il trial multicentrico su 342 adulti¹⁷ ha riportato un tasso di eradicazione (92% vs. 92,7% alla fine del trattamento; 90,8% vs. 92,6% alla visita 28-32 gg dopo) e di successi clinici (96% vs. 95,4%) statisticamente non differenti dalla penicillina, con una più rapida risoluzione dei sintomi; il trial multicentrico randomizzato controllato su 321 bambini ha dimostrato una eradicazione a 4 gg dell'83,7% vs. 85,3% e a 1 mese del 9,9% vs. 5,7%, con un significativo miglioramento della compliance e riduzione degli effetti collaterali nel gruppo dell'amoxicillina.

Probabilmente tra i vari regimi considerati, la terapia con amoxicillina per sei giorni per la sua efficacia, il basso costo, la breve durata e lo spettro di attività antimicrobica più stretto delle cefalosporine e dell'azitromicina, rappresenta l'opzione più ragionevole per il primo approccio nella pratica clinica, ma ci si potrebbe accontentare che per lo meno lo schema di terapia con amoxicillina in monosomministrazione per 10 giorni fosse recepito nella pratica clinica scoraggiando l'inutile ricorso a regimi con più dosi.

tali da trascurare. La recente dimostrazione che in questi casi è in gioco uno streptococco geneticamente predisposto (dotato del gene prtF1¹⁹ oppure del gene Nra²⁰) per internalizzarsi nella cellula epiteliale del faringe, proteggendosi sia dall'antibiotico che dagli anticorpi²¹, ma perdendo (o riducendo di molto) sia la sua capacità di contagiare che quella di esercitare un effetto patogeno, sembra spiegare tutto. Non esiste la resistenza dello streptococco ai β -lattamici: ad oggi non sono mai stati riportati isolati clinici di SBEA confermati resistenti alla penicillina²², e un recente lavoro ha dimostrato in vitro, testando la MIC90 in ceppi di SBEA raccolti negli ultimi ottant'anni (1917-1996), che non ci sono cambiamenti significativi nella suscettibilità alla penicillina²³. Dunque tutte le faringiti streptococciche "devono" guarire rapidamente, e quelle che non guariscono sono delle faringiti virali in portatori sani. La caduta pronta della febbre con la terapia antibiotica è una discreta prova ex adjuvantibus della natura strepto-

coccica della malattia e, viceversa, il mancato effetto scagiona lo SBEA.

5. Come trattare le ricadute?

Le ricadute sembra non possano essere spiegate del tutto con le asserzioni contenute nel paragrafo precedente: evidentemente, in quei casi, lo streptococco (internalizzato?) non ha perso il suo potere patogeno (e non sembra a priori improbabile che qualche volta, pur ridotto, lo conservi). In quel caso, il paziente va ri-testato e trattato, e questo va fatto in maniera diversa dalla prima infezione solo dopo la seconda ricaduta, secondo ragione ma anche sulla base di sperimentazioni cliniche controllate²⁶; dunque fenossimetilpenicillina o benzetina-penicillina alla prima ricaduta e alla seconda ricaduta un beta-lattamico + un antibiotico "penetrante" che aumenti la possibilità di eradicare lo streptococco (per esempio fenossimetilpenicillina x 10 giorni + rifampicina x 4 giorni²⁷).

Non vorremmo che tutto questo di-

scorso, basato peraltro su numeri, e su numeri prudenti, costituisse un invito al mal fare. In realtà, noi crediamo che la cura della tonsillite streptococcica, al di là del rischio di RAA, vada comunque intesa come la cura di una malattia non meno disturbante dell'otite media; e che richieda dunque la giusta professionalità, precisione diagnostica e correttezza prescrittiva. Ci sembra peraltro che il rigore/rigidità espresso dagli "statements" a cui ci siamo riferiti sia inadeguato alla reale significatività del problema.

In conclusione:

1. Le rilevazioni dalle quali si dovrebbe partire per fare dei calcoli precisi di costo/efficacia (effettivo rapporto RAA/tonsilliti, percentuale di portatori sani, effettiva sensibilità dei RADT) sono discordanti o incerte.
2. Le differenze nei risultati a distanza delle diverse scelte diagnostiche (RADT, coltura, RADT + coltura) risultano comunque piccolissime, anche partendo dalle stime più prudenti.
3. Le differenze dei costi e della fatti-

MESSAGGI CHIAVE

Cosa conosciamo dell'argomento

□ Nella gestione della faringotonsillite (FTA) da SBEA, le raccomandazioni ufficiali indicano nella coltura del tampone faringeo il gold standard diagnostico e nella terapia per 10 gg con penicillina (o con una dose di benzatina penicillina i.m.) il gold standard terapeutico.

Cosa aggiunge questo articolo

- Le evidenze prodotte in letteratura ci indicano che la conferma diagnostica con la coltura in caso di negatività del test rapido per SBEA aggiunge poco in termini di sensibilità diagnostica, con un costo aggiuntivo (di tempo ed economico) poco giustificabile rispetto ai casi che verrebbero recuperati con eziologia da SBEA.
- La terapia breve con amoxicillina (50 mg/kg 2 volte/die per 6 gg; oppure 1 volta/die per 10 gg) rappresenta una scelta molto vantaggiosa in termini di rapporto beneficio/costo.
- Il ciclo breve con cefalosporine andrebbe riservato a situazioni particolari, in quanto il costo elevato e lo spettro di azione batteriologico più ampio ne controindicano il loro impiego generalizzato.
- Nella gestione della FTA la distanza tra le raccomandazioni ufficiali e la pratica potrebbe dipendere anche dalla eccessiva rigidità delle linee guida ufficiali.

bilità di queste diverse scelte sono invece consistenti.

4. La distanza tra quello che si raccomanda di fare e quello che si fa veramente è molto grande, e questo può dipendere anche dall'eccessiva e insufficientemente giustificata rigidità delle raccomandazioni

La sicurezza assoluta non è cosa di questo mondo.

Bibliografia

1. Bisno AL. Acute pharyngitis. *N Engl J Med* 2001;344:205-11.
2. Group A streptococcal infections. In: Pickering LK. Ed 2000. Red Book report of the Committee on Infectious Diseases. 25th Ed. Elk Grove Villag Ill: American Academy of Pediatrics 2000:522-32.
3. Dajani A, Taubert K, Ferrieri P, et al. Treatment of acute streptococcal pharyngitis and prevention of rheumatic fever: a statement for health professionals. *Pediatrics* 1995;96:758-64.
4. Hayes CS, Williamson H Jr. Management of

- Group-A beta-haemolytic streptococcal pharyngitis. *Am Fam Physician* 2001;63:1557-64.
5. Todd JK. Group A *Streptococcus*. In: Behrman RT, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson Textbook of Pediatrics. 16th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2000.
6. Tanz RR. Convenient schedules and short course treatment of acute streptococcal pharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:569-70.
7. Pichichero ME, Gooch WM. Comparison of cefdinir and penicillin V in the treatment of pediatric streptococcal tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:S171-3.
8. Adam D, Scholz H, Helmerking M. Short-course antibiotic treatment of 4782 culture-proven cases of group A streptococcal tonsillopharyngitis and incidence of post-streptococcal sequelae. *J Infect Dis* 2000;182:509-16.
9. Pichichero ME, Green JL, Francis AB. Recurrent group A streptococcal tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17(9):809-15.
10. Hofer C, Binns HJ, Tanz RR. Strategies for managing group A streptococcal pharyngitis. A survey of board-certified pediatricians. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997;151(8):824-9.
11. Schwartz RH, Gerber MA, McKay K. Pharyngeal findings of group A streptococcal pharyngitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998;152:927-8.
12. Attia MW, Zaoutis T, Klein JD, Meier FA. Performance of a predictive model for streptococcal pharyngitis in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001;155:687-91.
13. Gerber MA, Tanz RR, Kabat W, et al. Optical immunoassay tests for group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis; an office-based multicenter investigation. *JAMA* 1997;277:899-903.
14. Mayes T, Pichichero ME. Are follow-up throat culture necessary when rapid antigen detection test are negative for group A streptococci? *Clinical Pediatrics* 2001;40:191-5.
15. Schlager TA, Hayden GA, Woods WA, et al. Optical immunoassay for rapid detection of group A beta-hemolytic streptococci: should culture be replaced? *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996;150:245.
16. Pichichero ME, Marsocci SM, Murphy ML, et al. Incidence of streptococcal carriers in private pediatric practice. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999;153:624-8.
17. Peyramond D, Portier H, Gaslin P, Cohen R. 6-day amoxicillin versus 10-day penicillin V for group A beta-hemolytic streptococcal acute tonsillitis in adults: a French multicenter, open-label, randomised study. *The French Study Group Clamorange. Scand J Infect Dis* 1996;28(5):497-501.
18. Cohen R, Levy C, Doit C, et al. Six-day amoxicillin vs. ten-day penicillin V therapy for group A streptococcal tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15(8):678-82.
19. Neeman R, Keller N, Barzilai A, et al. Prevalence of internalisation-associated gene prtF1 among persisting group A *Streptococcus* strains isolated from asymptomatic carriers. *Lancet* 1998;352:1974.
20. Molinari G, Rhode M, Talay SR, et al. Role played by the group A streptococcal negative regulator Nra on bacterial interaction with epithelial cells. *Mol Microbiol* 2001;40:99.
21. Podbleski A, Kreikemeyer B. Persistence of group A streptococci in eukariotic cells - a safe place? *Lancet* 2001;358:3.
22. Kaplan EL, Johnson DR, Del Rosario MC, Horn LD. Susceptibility of Group A beta-hemolytic streptococci to thirteen antibiotics:

- examination of 301 strains isolated in the United States between 1994 and 1997. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:1069-72.
23. Macris MH, Hartman N, Murray B, et al. Studies of the continuing susceptibility of group A streptococcal strains to penicillin during eight decades. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:377-81.
24. Denny FW, Wannamaker LW, Brink WR, et al. Prevention of rheumatic fever: treating of preceding streptococci infection. *JAMA* 1950;143:151-3.
25. Tsevat J, Kotagal UR. Management sore throats in children, a cost-effectiveness analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999;153:681-8.
26. Bisno AL, Gerber MA, Gwaaltney JM, et al. Diagnosis and management of Group A Streptococcal pharyngitis: a practice guideline. *Clinical Infectious Diseases* 1997;25:574-83.
27. Tanz RR, Shulman ST, Barthel MJ, et al. Penicillin plus rifampicin eradicates pharyngeal carriage of group A streptococci. *J Pediatr* 1985;106:876-80.
28. Lan AJ, Coloford JM. The impact of dosing frequency on the efficacy of 10-day penicillin or amoxicillin therapy for tonsillopharyngitis: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2000; 105(2). URL: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/ful/105/2/e19>.
29. Wannamaker LW, Rammelkamp CH, Denny FW, et al. Prophylaxis of acute rheumatic fever by treatment of the preceding streptococcal infection with various amounts of depot penicillin. *Am J Med* 1951;10:673-95.
30. Avanzini C, Bosio K, Volpe G, et al. *Streptococcus pyogenes* collected in Torino (northwest Italy) between 1983 and 1998: survey of macrolide resistance and trend of genotype by RAPD. *Microb Drug Resist* 2000;6(4):289-95.
31. Pichichero ME, Gooch WM, Rodriguez WR, et al. Effective short-course treatment of acute group A b-hemolytic streptococcal tonsillopharyngitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994;148:1053-60.
32. Aujard Y, Boucot I, Brahimi N, et al. Comparative efficacy of four-day cefuroxime axetil and ten-day penicillin treatment of group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis in children. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:295-300.
33. Pichichero ME. Cephalosporins are superior to penicillin for treatment of streptococcal tonsillopharyngitis: is the difference worth it? *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:268-74.
34. Gerber MA, Tanz RR, Kabat W, et al. Potential mechanism for failure to eradicate group A streptococci from the pharynx. *Pediatrics* 1999;104:911-7.
35. Bass JW, Person DA, Chan DS. Twice-daily oral penicillin for treatment of streptococcal pharyngitis: less is best. *Pediatrics* 2000; 105(2):423-4.
36. Shvartzman P, Tabenkin H, Rosentzwaig A, Dolginov F. Treatment of streptococcal pharyngitis with amoxicillin once a day. *BMJ* 1993;306:1170-2.
37. Feder HM, Gerber MA, Randolph MF, et al. Once-daily therapy for streptococcal pharyngitis with amoxicillin. *Pediatrics* 1999; 103(1):47-51.
38. Gorber MA, Tanz RR. New approaches to the treatment of group A streptococcal pharyngitis. *Curr Opin Pediatr* 2001;13(2):51-5.

