

# Una vecchia “conoscenza” (la faringotonsillite) e i nuovi dubbi: trattare, non trattare...

MARCELLO BERGAMINI<sup>1</sup>, ROBERTO BUSSI<sup>1</sup>, ROBERTO BUZZETTI<sup>2</sup>, MATTIA DORIA<sup>1</sup>, STEFANO DRAGO<sup>1</sup>, VITALIA MURGIA<sup>1</sup>, FRANCO RAIMO<sup>1</sup>, PAOLO SCHIEVANO<sup>1</sup>, WALTER SPANEVELLO<sup>1</sup>, GIUSEPPE VENTRIGLIA<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Pediatra di libera scelta

<sup>2</sup>Epidemiologo clinico

<sup>3</sup>Medico di medicina generale, formatore

*Linee guida, sperimentazioni controllate, leader's opinions, common opinions su questa materia che sembra ogni giorno più vecchia, con tutte le degenerazioni della vecchiezza, non mancano. Vediamo di risalire alle fonti.*

La faringotonsillite acuta (FTA) è una delle malattie per le quali i bambini vengono condotti più frequentemente nell'ambulatorio del pediatra di libera scelta. In campo pediatrico la FTA rappresenta raramente un problema grave. Fatti salvi i poco frequenti casi dovuti al virus di Epstein-Barr e le meno rare tonsilliti da adenovirus, sono generalmente considerate degne di interesse solamente le FTA da streptococco beta-emolitico di gruppo A (SBEGA), le uniche di cui è realmente possibile modificare il decorso clinico attraverso un intervento farmacologico specifico, la terapia antibiotica. La prevalenza dell'eziologia streptococcica nelle FTA varia dal 15% al 30%, a seconda delle casistiche. Oltre che per la modificazione del decorso acuto, la terapia antibiotica viene utilizzata per la prevenzione delle complicanze tardive, suppurative e non suppurative, dell'infezione. Storicamente<sup>1</sup> l'associazione fra FTA e malattia reumatica (MR) fu osservata e descritta in modo definitivo da Coburn<sup>2</sup> e da Collis<sup>3</sup> negli anni '30. La raccomandazione di trattare con antibiotici le infezioni da SBEGA per prevenire lo sviluppo di

## PHARYNGOTONSILLITIS: TO TREAT OR NOT TO TREAT?

(Medico e Bambino 2006;25:570-578)

### Key words

Pharyngotonsillitis, Group A streptococcal pharyngitis, Treatment, Antibiotic

### Summary

Pharyngotonsillitis is a very common reason for people to seek medical care, but whether or not to prescribe antibiotics is controversial. This review provides an overview of the studies which assessed the appropriateness of treating Group A streptococcal pharyngitis. For this purpose we analysed guidelines, systematic reviews and primary studies. There is general agreement about the treatment of streptococcal pharyngitis, but the efficacy of the therapy in preventing rheumatic fever is still questionable. Methodologically sound, large, and prospective trials are needed to determine the effectiveness and the side effects of the antibiotic treatment of pharyngotonsillitis in children.

cardite nacque invece con gli studi di Denny e Wannamaker<sup>4</sup>, nel 1950. La positiva esperienza di riduzione delle recidive, ottenuta negli anni precedenti in pazienti già “reumatici” con l'uso dei sulfamidici e della penicillina, venne trasferita peraltro sani che presentassero un episodio acuto di FTA. Dieci giorni di penicillina sembrarono efficaci nel prevenire l'insorgenza della malattia reumatica in questi pazienti<sup>5</sup>.

Ancora oggi, nel 2006, l'uso degli antibiotici è considerato il trattamento di elezione delle infezioni streptococ-

ciche del faringe. Ma se, ad esempio, l'autorevole American Academy of Pediatrics, attraverso il suo ultimo *Red Book*<sup>6</sup>, conferma questo orientamento, esistono nella recente letteratura scientifica importanti evidenze di elevato livello qualitativo che indirizzano in senso opposto. È noto peraltro come il declino epidemiologico della malattia reumatica si fosse determinato già alcuni decenni prima dell'impiego a tappeto dei sulfamidici e della penicillina nelle FTA; ciò verosimilmente a causa del progressivo miglioramento delle condizioni economiche e urbani-

## Una vecchia "conoscenza" (la faringotonsillite) e i nuovi dubbi: trattare, non trattare...

stiche goduto dai popoli del mondo occidentale nel passaggio tra il periodo a cavallo dei due secoli e il secondo e terzo decennio del secolo XX<sup>1</sup>.

L'eventuale astensione dall'obbligo della terapia antibiotica in corso di FTA da SBEGA è una problematica di larghissimo e attuale impatto nella pediatria delle cure primarie in ragione della sempre minore gravità dei quadri clinici cui ci si trova di fronte e della sempre maggiore rarità della malattia reumatica. Un approfondimento in materia ci sembra irrinunciabile.

Tenteremo perciò in questo articolo una rassegna della letteratura di migliore livello qualitativo, linee guida e revisioni sistematiche.

### LE LINEE GUIDA

Nella *Tabella I* sono elencate le raccomandazioni fornite dalle tre principali linee guida internazionali<sup>7-9</sup> in tema di terapia delle faringiti acute. Sono state selezionate attraverso la ricerca nei principali siti di linee guida del mondo, e valutate attraverso la presenza di criteri metodologici fondamentali, quali la presenza di un gruppo di produzione multidisciplinare, la ricerca sistematica delle evidenze a sostegno delle raccomandazioni, e l'esistenza di un legame tra la qualità delle evidenze e la forza delle raccomandazioni attraverso un valido sistema di "grading". Abbiamo evidenziato i tre nodi decisionali più rilevanti in tema di terapia, sotto forma di domande.

### Quale antibiotico?

Come è facile verificare, gli infettivologi statunitensi sono gli unici a inserire l'amoxicillina orale fra le alternative alla penicillina, in caso di cattiva compliance.

Sugli antibiotici da utilizzare in caso di allergia alla penicillina sembra esserci completo accordo fra le due linee guida statunitensi, mentre le linee guida SIGN non chiariscono il problema.

La letteratura recente da noi esaminata conferma la penicillina V (in 3 dosi giornaliere per 10 giorni) come farmaco di prima scelta per il trattamento della FTA da SBEGA<sup>10-12</sup>. L'eritromicina

rappresenta il farmaco di seconda scelta in caso di allergia ai beta-lattamici, anche se per essa esiste, pur con differenze di distribuzione geografica, il problema delle resistenze<sup>10-13</sup>. Considerato il fatto che da molti anni non esiste più in Italia la formulazione di fenossimetilpenicillina in sospensione orale e che di recente ne è stata ritirata dal commercio anche la formulazione in compresse, un'alternativa valida può essere l'amoxicillina, molecola efficace nelle infezioni da SBEGA, ben tollerata, di basso costo, che sembra avere un'efficacia equivalente sia in regimi terapeutici "ter in die" (40 mg/kg/die) che "bis in die" (45-50 mg/kg/die)<sup>14,15</sup>. Il trattamento con amoxicillina in singola dose giornaliera per 10 giorni, risultato altrettanto efficace di quello con penicillina V per 10 giorni a dosi multiple<sup>16</sup>, necessita di ulteriori studi di conferma: rappresenterebbe un'alternativa vantaggiosa dal punto di vista microbiologico e farmaco-economico rispetto a più recenti molecole antibiotiche<sup>11,13,15</sup>.

Nella sezione dedicata alle Faringotonsilliti delle linee guida per la prescrizione ambulatoriale degli antibiotici nelle infezioni pediatriche delle vie respiratorie<sup>17</sup> viene prevista l'ipotesi di un utilizzo dell'amoxicillina come alternativa alla penicillina (anche qui ritenuta comunque di prima scelta), sia al regime di 50 mg/kg/die in 2 dosi, che in mono-somministrazione giornaliera.

Cicli terapeutici di 5 giorni con mono-somministrazione giornaliera di farmaci diversi quali le più recenti cefalosporine o l'azitromicina, sono risultati equivalenti per efficacia e incidenza di sequele post-streptococciche rispetto ai classici 10 giorni di penicillina<sup>18</sup>. Una recente metanalisi<sup>19</sup> che confronta l'efficacia di penicillina e cefalosporine nella terapia della FTA ha riportato risultati favorevoli all'uso di alcune cefalosporine di varie generazioni sia nell'eradicazione batterica che nella guarigione clinica. Ciò ha indotto gli Autori a ipotizzare un utilizzo delle cefalosporine come antibiotici di prima scelta per questa patologia. Una rilettura critica di questa metanalisi<sup>20,21</sup> ha svelato l'inclusione di articoli di bassa qualità me-

todologica (mancanza della doppia cecità, mancata rilevazione dei persi al follow-up ecc.). L'analisi del lavoro dopo la loro esclusione evidenzia la perdita di significatività dei risultati relativi all'outcome più rilevante dal punto di vista pratico, cioè la guarigione clinica.

Sembra dunque ragionevole un uso alternativo di questi antibiotici solo in caso di mancata compliance o di intolleranza/allergia ai farmaci di prima scelta, oppure in caso di insuccesso terapeutico<sup>10-12-17-22</sup>.

Indubbio interesse riveste il fatto che le opzioni terapeutiche alternative sopra menzionate siano in corso di valutazione nell'ambito di due protocolli di Revisione Sistematica Cochrane di prossima pubblicazione<sup>23,24</sup>, dedicati uno al confronto della penicillina con altri antibiotici, l'altro al confronto fra cicli di terapia di 2-6 giorni con cicli di 10 giorni.

### Antibiotici: sì o no?

Dall'esame della prima colonna della *Tabella I* salta agli occhi come il SIGN, una delle più serie agenzie del mondo nella produzione di linee guida, non raccomandi l'uso routinario della terapia antibiotica nella FTA. Questo atteggiamento è motivato nel testo con la rarità della complicanza reumatica nel Regno Unito, con la considerazione del ridotto beneficio che la terapia antibiotica è in grado di ottenere sui sintomi della faringite e sui tempi della sua guarigione, e con la mancanza di un vero gold standard per la diagnosi. Le due agenzie americane, così come le linee guida italiane sopra citate, si mantengono invece su binari molto più "tradizionali" nelle raccomandazioni in tema di terapia.

È utile a questo punto analizzare le raccomandazioni che le tre linee guida danno in merito alla diagnosi, poiché esse rappresentano le necessarie premesse alle raccomandazioni in tema di terapia<sup>25</sup>. Tutte negano, pur con diverso vigore, che l'esame clinico sia sufficiente, anche in particolari situazioni epidemiologiche, a confermare o escludere l'eziologia batterica di una FTA. Per quanto concerne inoltre la necessità di una conferma laboratoristica, registriamo orientamenti profon-

## Problemi correnti

### PRINCIPALI LINEE GUIDA A CONFRONTO IN TEMA DI TERAPIA\*

	SIGN (Scozia, 1999)(1)	ICSI (USA, 2005)(2)	IDSA (USA, 2002)(3)
<b>Qual è l'antibiotico di prima scelta nella FTA da SBEGA?</b>	<p><b>Penicillina V</b> 500 mg in 4 dosi x 10 gg (efficace anche in 2 o 3 dosi/die x 10 gg)</p> <p>- data l'incidenza molto bassa di malattia reumatica (MR) in UK, non si dovrebbe trattare il mal di gola con antibiotici per prevenire MR e glomerulonefrite, e nemmeno per ottenere il sollievo dai sintomi (anche se FTA da SBEGA)</p> <p>- utilizzare nei casi severi, allorché il medico risulti preoccupato per le condizioni cliniche del paziente</p>	<p><b>Penicillina V</b> 2 o 3 dosi/die x 10 gg (&lt; 23 kg: 250 mg/die; &gt; 23 kg: 500 mg/die)</p>	<p><b>Penicillina V</b> <i>Bambini:</i> 250 mg bid o tid x 10 gg</p> <p><i>Adolescenti e adulti:</i> 250 mg tid o qid x 10 gg oppure 500 mg bid x 10 gg</p>
<b>Quali sono gli antibiotici di seconda scelta?</b>	<b>Benzatin-penicillina i.m.</b>	<p><b>Benzatin-penicillina i.m.</b> (in caso di scarsa compliance) &lt; 27 kg: 600.000 U &gt; 27 kg: 1.200.000 U in unica dose</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Amoxicillina e ampicillina, a più ampio spettro, non offrono vantaggi microbiologici vs penicillina.</li> <li>2. <b>Cefalosporine:</b> in particolari situazioni locali di frequenti fallimenti terapeutici; ma sono necessari ulteriori studi, anche in relazione al rapporto costi/benefici</li> <li>3. <b>Profilassi di malattia reumatica:</b> è efficace probabilmente se inizia entro sette giorni dalla coltura positiva</li> </ol>	<p><b>Amoxicillina</b> Utilizzata spesso nei bambini per la buona compliance Efficacia eguale a quella della penicillina V</p> <p><b>oppure</b></p> <p><b>Benzatin-penicillina i.m.</b> 1.200.000 U in unica dose Se &lt; 27 kg: 600.000 U in unica dose</p> <p><b>Benzatina + procaina penicillina G:</b> unica dose (varia con la formulazione)</p> <p>Non vi sono evidenze sufficienti per utilizzare cicli più brevi con azitromicina o con alcune cefalosporine</p>
<b>In caso di allergia alle penicilline, quale antibiotico è indicato?</b>	<b>NON VIENE INDICATO</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. <b>Eritromicina:</b> di prima scelta, salvo per elevate resistenze locali</li> <li>2. <b>Cefalexina:</b> se la reazione avversa non è di tipo anafilattico</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. <b>Eritromicina:</b> dose variabile a seconda della formulazione, x 10 gg</li> <li>2. <b>Cefalosporina di I generazione</b> - non nei pazienti con ipersensibilità di tipo immediato ai betalattamici - dose variabile a seconda del principio attivo, x 10 gg</li> </ol>

\*Viene omissso per brevità il livello di grading delle raccomandazioni

1. SIGN = Scottish Intercollegiate Guidelines Network<sup>7</sup>; 2. ICSI = Institute for Clinical Systems Improvement<sup>8</sup>; 3. IDSA = Infectious Diseases Society of America<sup>9</sup>

Tabella I

damente diversi fra gli estensori delle varie linee guida: secondo il SIGN le non brillanti sensibilità e specificità delle comuni metodiche colturali impediscono la loro classificazione come gold standard; inoltre la presenza degli streptococchi in faringe è di dubbio significato e non differenzia lo stato di portatore da quello di infezione. Per

gli stessi motivi gli Scozzesi non raccomandano di usare i test rapidi per il rilevamento degli antigeni streptococci sul materiale prelevato con tampone faringeo (*Rapid Antigen Detection Test o RADT*). Come detto in precedenza a commento della tabella sulla terapia, le linee guida SIGN, sulla base di queste premesse, consigliano

gli antibiotici soltanto quando le condizioni generali del paziente sono preoccupanti, indipendentemente dall'avvenuto accertamento eziologico.

Gli estensori delle due linee guida statunitensi ritengono invece doveroso tentare una diagnosi differenziale eziologica, in primo luogo attraverso l'esame colturale tradizionale. En-

## Una vecchia "conoscenza" (la faringotonsillite) e i nuovi dubbi: trattare, non trattare...

trambe prevedono l'uso dei RADT, ma divergono sensibilmente sulla strategia da utilizzare in caso di negatività del test: mentre il CID ritiene possibile che il medico si accontenti del risultato negativo del RADT per escludere la presenza di un'infezione da SBEGA, l'ICSI raccomanda di eseguire sempre una coltura confermativa. Basandosi su queste premesse, entrambe le linee guida raccomandano di prescrivere il trattamento antibiotico, una volta ottenuta la diagnosi.

### REVISIONI SISTEMATICHE

Un'importante revisione sistematica sull'efficacia della terapia antibiotica nel migliorare i sintomi delle FTA e nel prevenirne le complicanze suppurative e non suppurative è comparsa sulla Cochrane Collaboration nell'anno 2004<sup>26</sup>. In realtà, nel titolo compare il termine *sore throat*, ovvero mal di gola, ed è in effetti del mal di gola che si sono occupati gli Autori nella loro ricerca bibliografica, disinteressandosi parzialmente del fatto che l'eziologia fosse virale o batterica. Questo atteggiamento tende a riprodurre al meglio situazioni ambientali in cui il medico può non avere a disposizione il tampone faringeo per la diagnosi differenziale.

Gli Autori della revisione hanno selezionato solo studi clinici randomizzati o quasi-randomizzati, nei quali pazienti di età diverse afferenti alle cure primarie erano stati sottoposti a terapia antibiotica, oppure al placebo, dopo una visita richiesta per mal di gola. Gli esiti, che dovevano comparire nei vari studi per poter essere inclusi nella revisione, andavano dalla misurazione dei tipici sintomi della faringite in fase acuta (dolore alla gola, cefalea e febbre) alla comparsa delle classiche complicanze non suppurative, come la malattia reumatica (a 2 mesi di distanza dal fatto acuto) e la glomerulonefrite (a 1 mese di distanza); o suppurative, come l'otite media acuta (a 14 giorni), la sinusite acuta (a 14 giorni) e l'ascesso peritonsillare (a 2 mesi).

Gli studi selezionati, in quanto rispondenti ai criteri di inclusione, so-

no stati 26. Di questi, soltanto 3 riguardano una popolazione esclusivamente pediatrica, altri età miste, altri ancora solo adulti. Una notevole proporzione di essi risale agli anni '50 (in prevalenza i pazienti furono reclute dell'esercito americano).

Sono state eseguite 21 metanalisi in riferimento a svariati esiti, e i più significativi risultati di queste sono di seguito elencati (*vedi Box 1* per la metanalisi sulla prevenzione della malattia reumatica).

**1A.** Il maggior effetto della terapia antibiotica sull'evoluzione dei **sintomi** sembrerebbe aversi dopo 3 giorni dall'inizio dell'osservazione: in particolare, il numero di pazienti da trattare per osservare un beneficio (NNT) sulla **risoluzione del mal di gola in terza giornata** oscilla fra 2 e 50 (se volessimo calcolare una media ponderata tra i diversi studi essa sarebbe circa pari a **5** per la **risoluzione del mal di gola**, a **16** per la **risoluzione della febbre** in terza giornata, a **14** per la **risoluzione della cefalea**).

**1B.** È rilevante la differenza fra **sogetti con coltura positiva per streptococco beta-emolitico di gruppo A** e **sogetti con coltura negativa** per quanto concerne la risoluzione del sintomo "mal di gola" in terza giornata. In questo caso il NNT per la risoluzione del sintomo "mal di gola" in terza giornata è risultato oscillare fra 1.9 e 7.5 nel gruppo dei pazienti positivi, media ponderata **3.1**, e fra 2.4 e 20 nei pazienti negativi, media ponderata **5.9**. La differenza nella risoluzione del sintomo mal di gola fra pazienti SBEGA positivi e pazienti SBEGA negativi è confermata anche al settimo giorno dalla visita.

**2.** L'effetto sulla prevenzione delle **complicanze suppurative** (*ascessi peritonsillari, dell'otite media acuta a 14 giorni di distanza e sinusite acuta*) da parte degli antibiotici non è risultato molto elevato, ma soprattutto la rilevanza clinica di questi risultati non è significativa.

**3. Complicanze non suppurative:** sulla *glomerulonefrite acuta* non è stato possibile trarre conclusioni in merito all'efficacia preventiva degli antibiotici. Si manifestarono eventi soltan-

to in 2 pazienti su 2220 soggetti non trattati, mentre nessun caso si è verificato nei 2927 soggetti trattati. La terapia antibiotica sembra invece prevenire l'insorgenza della *malattia reumatica* in circa 3 casi su 4 (OR 0.30).

Del Mar e coll.<sup>26</sup> concludono la loro revisione sistematica, invitando i medici a continuare la pratica della profilassi antibiotica della malattia reumatica nei Paesi del Terzo Mondo, laddove le condizioni igieniche e l'affollamento urbanistico delle megapoli degradate tendono a riprodurre le situazioni ambientali dell'Europa e dell'America tra il XIX e il XX secolo.

E che la situazione sia radicalmente diversa nel mondo industrializzato è stato di recente dimostrato da Sharland e coll.<sup>27</sup>: nel Regno Unito, dopo che si è ottenuta una netta riduzione in ambito nazionale (dimezzamento) delle prescrizioni antibiotiche per le più frequenti patologie delle prime vie aeree, non si registrò alcun incremento dei ricoveri ospedalieri per tre fra le più importanti complicanze di quelle malattie: la mastoidite, l'ascesso peritonsillare e la malattia reumatica.

### LA LETTERATURA PRIMARIA

Un esame della letteratura primaria **successiva alla ricerca bibliografica operata da Del Mar** e coll.<sup>26</sup>, condotto con metodica non strutturata (ricerca in *PubMed*), ci ha portato a selezionare un unico studio rilevante.

Si tratta di uno studio randomizzato in doppio cieco di Zwart e coll.<sup>28</sup>, condotto su una popolazione di 156 bambini, con l'obiettivo di comparare l'efficacia di un ciclo di 7 giorni di penicillina su sintomi e complicanze del mal di gola, con quella di un ciclo di 3 giorni dello stesso antibiotico e con quella di un placebo. I risultati del lavoro negano all'apparenza che la terapia abbia un qualsivoglia effetto sulla durata media della febbre, sul numero medio di giorni di scuola persi e sul numero di infezioni respiratorie contratte nei 6 mesi successivi all'episodio iniziale; tutto questo indipendentemente dall'eziologia batterica o virale. Gli Autori affermano altresì che il

## Problemi correnti

### Box 1 - LA METANALISI DEI RISULTATI SULLA PREVENZIONE DELLA MALATTIA REUMATICA. QUALCHE DETTAGLIO

- Solo 16 lavori fanno parte di questa metanalisi, e solo in 7 di essi si verificarono casi di MR sia nei pazienti sottoposti a terapia che nei pazienti non sottoposti a terapia.
- Nella popolazione di pazienti relativamente esigua compresa in questa metanalisi, nessun caso di MR compare dopo il 1961 e nessun caso era comunque presente, a partire dal 1954, nei gruppi dei soggetti trattati. Questi dati non possono che essere confortanti e tendono a confermare l'impressione di essere al cospetto di una patologia in forte diminuzione di incidenza nei Paesi del mondo industrializzato (tutti i lavori successivi al 1961 provenivano da Paesi anglosassoni).
- La riduzione assoluta del rischio fra i gruppi oscilla tra valori del 3% (Wannamaker, 1951) e valori di 0,33% (Siegel, 1961). Ciò ha come conseguenza diretta che il numero di soggetti da sottoporre alla terapia antibiotica per prevenire in uno di essi la MR risulta oscillare fra un valore di 33 e un valore di 300, valori che stanno a indicare un certo grado di inefficacia clinica dell'intervento terapeutico. Dopo il 1961, come si è detto, nessun caso di MR compare nelle metanalisi, sicché questi dati possono essere utilizzati solo con molta cautela per una valutazione attuale.
- Fra i 16 lavori di questa metanalisi solo due (Catanzaro, 1954; Pichichero, 1987) prevedevano come criterio di inclusione la conferma culturale dell'eziologia streptococcica, mentre nei restanti 14 erano previsti criteri di arruolamento in cui la diagnosi di "mal di gola" veniva posta sulla base dei soli dati clinici, diversamente definiti. Il lavoro di Catanzaro è uno studio randomizzato controllato (SCR) con placebo, in singolo cieco, di alta numerosità (il 28% dell'intera popolazione della metanalisi), nel quale si manifestò il maggior numero di eventi fra i trattati (26 casi) rispetto a tutti gli altri lavori selezionati; la terapia nel gruppo attivo era costituita da penicillina i.m. per 5 giorni, oppure da sulfonamide, sempre per 5 giorni. Il lavoro di Pichichero (1987) è uno SCR con placebo e con doppia cecità, di minore numerosità, ma eseguito solo su bambini: in questo lavoro la terapia era rappresentata, possiamo dire incredibilmente, da sole 48 ore di penicillina per os. Come detto in precedenza, nessun evento sfavorevole finì per manifestarsi fra i partecipanti di questo ultimo studio. In conclusione, da un lato un lavoro pediatrico di buona metodologia e relativamente recente ma inficiato da un grave difetto che riguarda il tipo di terapia utilizzato; dall'altro lato un vecchio lavoro portato avanti con una metodologia discretamente corretta e in cui la terapia fu eseguita con le giuste molecole antibiotiche (seppur per un periodo di soli 5 giorni) ma su soggetti giovani adulti (reclute dell'esercito americano) e non su bambini.

trattamento antibiotico preverrebbe le sequele streptococciche. Di questo lavoro segnaliamo alcuni difetti metodologici: la randomizzazione era stata prevista prima dell'esecuzione del tampone per la coltura; i risultati sono espressi come medie e non come proporzioni; manca l'esplicitazione dei numeri relativi ai risultati nei due gruppi. Risulta così impossibile misurare concretamente gli effetti dell'intervento. La sequele più frequente in assoluto (9/11) è risultata l'ascesso peritonsillare imminente, patologia ben poco definibile dal punto di vista diagnostico. Inoltre, nessun caso di MR si verificò nei pochi (156) soggetti esaminati.

A nostro parere questo lavoro non può aggiungere alcuna evidenza rilevante alla revisione sistematica di Del Mar.

### CONCLUSIONI (NECESSARIAMENTE NON DEFINITIVE)

L'utilità dell'antibiotico nella faringite acuta streptococcica del bambino sembra ancora lontana dall'essere dimostrata. Nella *Tabella II* riportiamo il ventaglio di considerazioni che un pediatra dovrebbe prendere mentalmente in esame quando, di fronte a un paziente cui abbia appena diagnosticato una faringotonsillite da SBEGA (con il metodo ritenuto più opportuno nel proprio contesto lavorativo). Così facendo, verrebbe a ottemperare le tre regole fondamentali della Evidence Based Medicine: assumere la propria decisione sul caso clinico, dopo aver valutato criticamente le migliori evidenze disponibili in letteratura, aver tenuto conto della propria esperienza precedente, aver tenuto conto delle esigenze attuali del paziente.

Ci troviamo oggi di fronte all'impellente necessità di approntare studi clinici pediatrici di robusta quadratura metodologica e di adeguata numerosità campionaria, destinati a fare chiarezza sia sul reale vantaggio fornito dagli antibiotici nel ridurre i principali sintomi della FTA sia sulla loro attuale capacità di prevenirne le più temute complicanze a distanza. Qualora risultati analoghi a quelli ottenuti da Catanzaro più di cinquant'anni fa su gio-

### PRO E CONTRO DELLA TERAPIA ANTIBIOTICA DELLA FTA

A favore della terapia antibiotica	Contro la terapia antibiotica
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Più rapida risoluzione del "mal di gola" (NNT fra 1,9 e 7,5; valore desunto da studi su pazienti non solamente pediatrici)</li> <li>• Modesta e incerta prevenzione di alcune complicanze suppurative (dati non scorporati per i pazienti SBEGA positivi) - degli ascessi peritonsillari - delle OMA</li> <li>• Modesta prevenzione della malattia reumatica (NNT 69, ma sono dati derivati da pazienti giovani adulti, in un singolo studio del 1954)</li> <li>• Ridotta circolazione degli agenti infettivi all'interno della comunità frequentata dal bambino</li> <li>• Minor numero di giorni di assenza del bambino dalla comunità e dei genitori dal lavoro</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Irrilevante prevalenza della malattia reumatica nella popolazione italiana ed europea</li> <li>• Possibile induzione di resistenze nella flora batterica, anche diversa dallo streptococco</li> <li>• Induzione di "dipendenza" dall'antibiotico per una patologia a risoluzione spontanea</li> <li>• Maggior incidenza di effetti avversi (anafilassi, disturbi gastrointestinali, rash cutanei, cefalea, stomatiti, vaginiti)</li> <li>• Maggior carico di lavoro per il medico</li> <li>• Incremento dei costi (farmaci e accertamenti diagnostici)</li> </ul>

Tabella II

Una vecchia "conoscenza" (la faringotonsillite) e i nuovi dubbi: trattare, non trattare...

vani adulti emergessero da uno studio con le suddette caratteristiche, condotto in un setting di pediatria delle

### MESSAGGI CHIAVE

□ Le principali linee guida sul trattamento dell'infezione streptococcica divergono sulla necessità di una conferma eziologica mediante tampone: non necessaria secondo la linea guida scozzese (SIGN); necessaria e sufficiente, utilizzando il test rapido RADT, secondo una linea guida USA (ICSI); necessaria ma non sufficiente (occorre un secondo tampone con coltura in caso di negatività) secondo un'altra linea guida USA (IDSA).

□ Dunque, la necessità di una diagnosi di sicurezza, alcuni anni fa ritenuta indispensabile, sia per decidere di curare che per decidere di non curare, non può considerarsi universalmente condivisa.

□ Questa non condivisione dipende dai dati epidemiologici, che fanno considerare l'unica complicanza temibile della tonsillite streptococcica, cioè la malattia reumatica, tanto improbabile da non dover essere presa in considerazione nella decisione di curare o non curare.

□ Anche il risultato della terapia antibiotica "mirata" (trattamento con antibiotico specifico delle tonsilliti con tampone positivo) è meno chiaro e costante di quanto ci si potrebbe attendere (NNT tra 1,9 e 7,5; media ponderata 3,1). L'effetto sulla prevenzione della malattia reumatica è più difficile da valutare, data la rarità della complicanza, e viene calcolato approssimativamente a 3 casi su 4 trattati (OR 0,3).

□ Tutte le linee guida indicano come farmaco di prima scelta la fenossimetilpenicillina per os (farmaco non in commercio in Italia) e come seconda scelta la benzatina-penicillina per via intramuscolare; oppure (per una sola delle tre linee guida internazionali considerate) l'amoxicillina per os.

□ Introiettato tutto questo, bisogna seguire, comunque, le tre regole fondamentali della EBM: assumere la propria decisione sul caso clinico, dopo aver valutato criticamente le migliori evidenze disponibili in letteratura, aver tenuto conto della propria esperienza precedente, e con assoluta considerazione delle esigenze attuali del paziente.

cure primarie, l'obbligo della terapia antibiotica di fronte a un caso documentato di faringite streptococcica potrebbe confermarsi, in virtù di un favorevole rapporto costi-benefici (terapia di basso costo/complicanza fortemente invalidante). La figura del pediatra di famiglia è, a nostro avviso, in grado di favorire un ottimale reclutamento dei pazienti. L'adozione, in questo contesto, di precise e condivise linee guida in tema di corretta diagnosi eziologica<sup>25</sup> garantirebbe un solidissimo punto di partenza per l'esecuzione dello studio.

### Indirizzo per corrispondenza:

Roberto Buzzetti

e-mail: [robuzze@tin.it](mailto:robuzze@tin.it)

### Bibliografia

- Burgio GR, Notarangelo LD. Malattie maestre, una storia di grandi malattie dei piccoli. Milano: UTET Periodici, 2002.
- Coburn AF. The factor of infection in the rheumatic state. Baltimore: Williams & Wilkins, 1931.
- Collis WRF. Acute rheumatism and hemolytic *Streptococci*. Lancet 1931;1:1341-5.
- Denny FW, Wannamaker LW, Brink WR, Rammelkamp CH jr, Custer EA. Prevention of the rheumatic fever: treatment of the preceding streptococcal infection. JAMA 1950; 254(4):534-7.
- Wannamaker LW, Denny FW, Perry WD, et al. The effect of penicillin prophylaxis on streptococcal disease rates and the carrier state. N Engl J Med 1953;249:1-7.
- American Academy of Pediatrics. Red Book (Edizione Italiana). Pacini Editore, 2003:489-91.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of sore throat and indications for tonsillectomy, 1999; <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/34/index.html>.
- Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). Acute pharyngitis. Bloomington (MN): Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI), 2005.
- Bisno AL, Gerber AM, Gwaltney JM Jr, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Group A Streptococcal Pharyngitis. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2002;35:113-25.
- Hayes CS, Williamson H Jr. Management of Group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis. Am Fam Physician 2001;63(8): 1486-7,1493.
- Bisno AL. Acute pharyngitis. N Engl J Med 2001;344(3):205-11.
- Pichichero ME. Group A beta-hemolytic streptococcal infections. Pediatr Rev 1998; 19(9):291-302.
- Gerber MA, Tanz RR. New approaches to

the treatment of group A streptococcal pharyngitis. Curr Opin Pediatr 2001;13(2):215.

14. Anguilar A, Tinoco JC, Macias M, et al. Clinical and bacteriologic efficacy of amoxicillin b.d. (45 mg/kg/day) versus amoxicillin t.d.s (40 mg/kg/day) in children with group A streptococcal tonsillopharyngitis. J Chem 2000;12(5):396-405.

15. Leone V, Panizon F. Streptococco: tra il dire e il fare. Sulla conflittualità tra le raccomandazioni ufficiali e la pratica quotidiana. Medico e Bambino 2002;21(6):377-82.

16. Feder HMJ, Gerber MA, Randolph MF, Stelmach PS, Kaplan EL. Once-daily therapy for streptococcal pharyngitis with amoxicillin. Pediatrics 1999;103:47-51.

17. Gruppo di Lavoro sulle linee guida per la prescrizione ambulatoriale degli antibiotici nelle infezioni pediatriche delle vie respiratorie, Bologna. Prescrizione ambulatoriale degli antibiotici nelle infezioni respiratorie. Medico e Bambino 2000;19(7):431-47.

18. Adam D, Scholz H, Helmerking M. Short-course antibiotic treatment of 4782 culture-proven cases of group A streptococcal tonsillopharyngitis and incidence of poststreptococcal sequelae. J Infect Dis 2000;182(2):509-16.

19. Casey JR, Pichichero ME. Meta-analysis of cephalosporin versus penicillin treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis in children. Pediatrics 2004;113(4):866-82.

20. Associazione Culturale Pediatri - Centro per la Salute del Bambino. La sorveglianza della letteratura per il pediatra. Newsletter N.2, Apr.-Mag. 2004, pag. 10.

21. Stanford T, Shulman ST, Gerber MS. So what's wrong with penicillin for strep throat? Pediatrics 2004;113:1816-9.

22. Lord RW Jr. Is a 5-day course of antibiotics as effective as a 10-day course for the treatment of streptococcal pharyngitis and the prevention of poststreptococcal sequelae? Clinical Question. The Journal of Family Practice. [http://www.jfponline.com/content/2000/12/jfp\\_1200\\_1075e.asp](http://www.jfponline.com/content/2000/12/jfp_1200_1075e.asp)

23. Francis D, Del Mar C, Thomas M, Glasziou P. Non-antibiotic treatments for sore throat (Protocol). The Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 1. Art. No.: CD004557. DOI: 10.1002/14651858.CD004557.

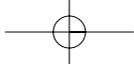
24. van Driel MI, Habraken H, De Meyere M. Different antibiotic treatments for group A streptococcal pharyngitis (Protocol). The Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 3. Art. No.: CD004406. DOI: 10.1002/14651858.CD004406.

25. Buzzetti R, Bergamini M, Bussi R, et al. Svelare lo Streptococco, rapidamente. Area Pediatrica 2006;7:47-55.

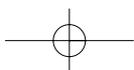
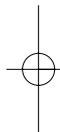
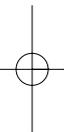
26. Del Mar CB, Glasziou PP, Spinks AB. Antibiotics for sore throat. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 2. Art. No.: CD000023.pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD000023.pub2.

27. Sharland M, Kendall H, Yeates D, et al. Antibiotic prescribing in general practice and hospital admissions for peritonsillar abscess, mastoiditis, and rheumatic fever in children: time trend analysis. BMJ 2005;331:328-9.

28. Zwart S, Rovers MM, de Melker RA, Hoes AW. Penicillin for acute sore throat in children: randomised, double blind trial. BMJ 2003;327:1324.



P



*Una vecchia "conoscenza" (la faringotonsillite) e i nuovi dubbi: trattare, non trattare...*

**Il Commento...**

**LA TERAPIA DELLA FARINGOTONSILLITE: TRA EVIDENZE SCIENTIFICHE E PRAGMATISMO RAGIONEVOLE**

L'articolo di Bergamini e coll. fornisce tutti gli elementi perché un pediatra "sufficientemente buono" rinforzi oppure corregga le sue decisioni sul proprio modo di comportarsi di fronte a una diagnosi di tonsillite o, meglio, di fronte al sospetto di una tonsillite streptococcica.

Ma il lavoro finisce anche con un invito o una raccomandazione a fare, finalmente, un lavoro largo e ben fatto, per avere delle linee guida (LG), o dei protocolli più sicuri. Questa conclusione (con la quale si può concordare perché è sempre meglio un lavoro fatto bene che un lavoro fatto male, e una sicurezza piuttosto che una insicurezza) si scontra un poco col fatto che la questione viene, giustamente, e finalmente, derubricata: da questione importante a questione meno importante, come sta accadendo per l'otite e per l'infezione urinaria.

Ma vediamo le cose che possiamo ricavare da questo articolo.

1. In occidente, il rischio di malattia reumatica è basso (e ancor più la reale capacità di intercettarlo), tanto da dover essere preso in considerazione solo marginalmente, almeno secondo una delle tre principali LG (SIGN), ai fini della decisione terapeutica. Questa LG raccomanda di trattare con antibiotico solo le forme clinicamente "preoccupanti" (ma è difficile che una tonsillite sia "preoccupante"; diciamo dunque solo le forme con interessamento generale di qualche impegno).
2. Tre differenti LG consigliano di decidere rispettivamente: a) in base alla clinica (SIGN); b) in base al test rapido, sia che questo sia positivo sia che sia negativo (ICSI); c) in base al test rapido solo se positivo (se è negativo, è considerato opportuno richiedere la controprova con la coltura classica) (IDSA). La difformità (quasi incredibile) tra queste tre LG porterebbe alla conclusione che nessuna delle tre possa essere buona, o solo per caso; e questa conclusione viene rinforzata da quanto si è appena detto, che cioè la tonsillite streptococcica non è una malattia per la quale sia universalmente considerato d'obbligo il rigore di una diagnosi eziologica. Poiché tuttavia il buon senso, e il desiderio di professionalità, e il sia pur lontano rischio di malattia reumatica ci porta a non disdegnare uno strumento diagnostico che resta di costo limitato e di buona resa, come il test rapido, potremo concludere che la scelta migliore è quella di mezzo, che il test rapido serve ed è sufficiente, ma non è sempre obbligatorio, e che il ricorso alla coltura supplementare (che poi nessuno fa) esprime il bisogno di un rigore accademico che il contesto non giustifica.
3. Un trattamento antibiotico con beta-lattamici è efficace, sui sintomi clinici, più tra quelli con coltura positiva (NNT, media ponderata sui risultati delle ricerche eleggibili: 3,1) che tra quelli con coltura negativa (NNT: 5,9); L'efficacia sulla prevenzione della complicanza reumatica, molto difficile da calcolare data la sua rarità, è valutata a 3 casi su 4 (OR 0,30).

Con questi principi alle spalle, provo a vedere come mi comporterei io di fronte a una tonsillite, sulla scorta delle informazioni contenute in questo articolo (NB. Non presumo che quello che farei io sia giusto; propongo me stesso come pediatra-test solo simbolicamente, perché trovo inevitabile, che ciascun lettore si ponga, a sua volta, nella stessa condizione, "immaginandosi al letto del malato" e tragga le sue personali conclusioni). Considero di seguire, in questo, come raccomanda l'articolo, "le tre regole fondamentali della EBM": assumere la propria decisione sul caso clinico, dopo aver valutato criticamente le migliori evidenze disponibili in letteratura, aver tenuto conto della propria esperienza precedente, e aver tenuto conto delle esigenze attuali del paziente.

*Davanti a una tonsillite con segni di severità, secondo le linee guida SIGN dovrei trattare comunque. Ma, anche se non trattato, subito non muore nessuno; e poi, in realtà, sono proprio le tonsilliti clinicamente più "gravi", con reperto locale importante, febbre alta, scarsa risposta all'antipiretico, prostrazione, interessamento generale, quelle dove a volte si può sbagliare: infatti sia la tonsillite da EBV sia quella da adenovirus rispondono a queste caratteristiche; quindi, potendolo fare, da buon professionista, proprio in queste io farei il tampone prima di trattare (discordando così dai suggerimenti della SIGN). Se il tampone fosse negativo, considererei altamente probabile che la tonsillite non sia streptococcica, e quindi che sia da mononucleosi o da adenovirus; e, anziché rifare il tampone (come vorrebbe la IDSA), preferirei semmai approfondire la diagnosi (ma solo quando si rende davvero necessario farlo, per la durata e l'importanza dei sintomi), con un semplice emocromo (monocitosi=EBV; neutrofilia= adenovirus; ma evidentemente posso avere delle risposte più certe), in modo da poter spiegare le cose alla famiglia, fare delle previsioni sul decorso e comportarmi poi in conseguenza (ma non è questa la sede per approfondire). Se il tampone è positivo, la scelta è chiara.*

*Davanti a una tonsillite "intermedia" ho dei buoni criteri clinici orientativi a disposizione, e posso scegliere se fare o non fare il tampone e se curare o non curare.*

*Una tonsillite "vera", assenza di rinite, tumefazione delle tonsille e interessamento dei linfonodi, ha già di per sé una probabilità > 80% di essere streptococcica<sup>1</sup>. Io un tampone (test rapido) lo farei, e certamente miglioro la sicurezza diagnostica. Ho un certo numero di probabilità di falsi negativi, ma il rischio di non curarli è considerato veniale; ho anche un simile numero di probabilità di falsi positivi, ma curare un 10% di pazienti in più di quello che dovrei non mi dà un grande fastidio. Dunque, la curerei, se il tampone mi dice di sì. A questo punto un pignolo, o un purista, potrebbe dire che la letteratura riferita nell'articolo non garantisce che l'effetto sia così pronto e così chiaro, e che il NNT non è poi tanto basso; pazienza. Ho in mano la malattia, l'eziologia (quasi) certa, il farmaco efficace. Se non lo curo, avrei potuto fare anche a meno di visitarlo, e certamente dovevo evitare di fare il tampone; ma l'ho fatto. Comunque averlo fatto raddoppia il mio NNT (e dunque mi mette in pace con il mio bisogno di pro-*

## ...Il Commento

fessionalità). Infine, la mia esperienza precedente (come quella di tutti i pediatri) mi dice che le tonsilliti sicuramente streptococciche (scarlattina) guariscono con beta-lattamico in 24 ore, e così pure mi è accaduto in 28 su 30 casi da me direttamente seguiti.

*Davanti a una gola rossa, ma senza ipertrofia tonsillare e senza interessamento linfonodale (e magari accompagnata da un naso che cola, da due occhi che piangono, da tosse), la probabilità che l'infezione sia streptococcica è bassa; credo che farei come farebbe ogni altro pediatra, e darei alla creatura, in prima battuta, soltanto del paracetamolo, senza far tamponi. Se su quella gola ci fosse, come potrebbe esserci (ma con una bassa probabilità, e semmai piuttosto come commensale che come patogeno), uno streptococco, non succederà lo stesso niente di male anche se aspetto a trattarlo; e se poi decidessi di rimandare la decisione a dopo un paio di giorni (magari facendo il tampone se il ragazzino sta peggio o se non sta meglio), mi sentirei di assolvermi, (e anche le linee guida scozzesi mi assolverebbero). Dunque, "Wait and See."*

*PS. È chiaro che la decisione se fare o non fare un tampone, in base a questo algoritmo artigianale, è quasi soltanto una valutazione di economia spicciola, valutazione che è tuttavia in accordo col buon senso. È chiaro anche che la decisione di fare un tampone rapido è una risorsa professionale, da avere in casa del pediatra di famiglia e in ogni Pronto Soccorso, facendone appunto un uso oculato e ragionevole, anche con le possibili eccezioni del caso.*

*E quando avrò deciso di curare, come curerò? Mi pare, ancora una volta, col buon senso, e cioè: a) con un farmaco che sia sul mercato (dunque non con la fenossipenicillina)<sup>2</sup>; b) col farmaco meno costoso, con meno rischi, e meglio accettabile: dunque con la amoxicillina per bocca (con gli altri antibiotici la gara che è stata aperta è perdente sotto il profilo del metodo, dei risultati e dei costi)<sup>3</sup>.*

*E per quanto tempo? 50 mg/kg, in due dosi al giorno e per 6 giorni. In verità, le linee guida IDSA indicano l'amoxicillina due volte al giorno x10 giorni, ma abbiamo già visto che sono linee molto "conservative", mentre i risultati per 6 gg alla settimana in due dosi<sup>4-6</sup> (o per 10 gg in una dose sola)<sup>7</sup> sono più che accettabili<sup>8</sup>. Faccio dunque una scelta intermedia, sostenuta da sperimentazioni policentriche, e trovo che le incertezze su tutta la materia me ne danno autorizzazione. E segnalo anche che si tratta oramai di studi vecchi di 10 anni, e che non possiamo pretendere che ce ne facciano tanti altri.*

*PS. A proposito della raccomandazione finale a fare una*

nuova ricerca alla fine di ogni revisione della letteratura, farei una cauta osservazione. Più aumenta il numero delle ricerche, più aumentano la indeterminatezza e la confusione. Le ricerche, per essere "ammesse" a una meta-analisi o a una systematic review, devono avere un disegno ineccepibile. Ma nessuno può controllare la reale accuratezza della esecuzione. E allora, "garbage in, garbage out", "scovazze dentro, scovazze fuori", il risultato potrà essere confuso e confondente, come accade, nel caso specifico delle terapie della tonsillite streptococcica, per la valutazione degli effetti dell'antibiotico "giusto" dato alla malattia "giusta", valutazione che differisce di quattro volte (da 1,9 a 7,5), da lavoro a lavoro, per il calcolo del NNT.

Dobbiamo cominciare a prendere in considerazione il fatto che né tutti gli RCT, né tutte le meta-analisi, né tutte le systematic review sono oro colato, o Sacra Scrittura (e tanto meno le linee guida). Sono solo, come la democrazia, il meno cattivo dei sistemi di governo (delle notizie). Ma la loro numerosità non aumenta la loro qualità.

Ancora, ultima considerazione blasfema, la lontananza delle linee guida dal comportamento comune e dal comune buon senso trova difficoltà ad essere spiegata.

**Franco Panizon**

## Bibliografia

1. Schwartz RH, Gerber MA, McKay K. Pharyngeal findings of group A streptococcal pharyngitis. Arch Pediatr Adolesc Med 1998; 152:927-8.
2. Leone V, Panizon F. Streptococco: tra il dire e il fare, ovvero sulla conflittualità tra le raccomandazioni ufficiali e la pratica quotidiana. Medico e Bambino 2002;21(6):377-82.
3. Digest. Metanalisi sull'uso delle cefalosporine verso la penicillina nel trattamento della faringotonsillite streptococcica. Medico e Bambino 2005;24(7):470-1.
4. Peyramond D, Portier H, Geslin P, Cohen R. 6-day amoxicillin versus 10-days penicillin V for group A beta-haemolytic Streptococci: a French multicentre open-label, randomised study. The French study group Clamorange. Scand J Infect Dis 1996;28:497-51.
5. 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;15:678-82.
6. Shvartzman P, Tabenkin H, Rosentzwaig A, Dolginov F. Treatment of streptococcal pharyngitis with amoxicillin once a day. BMJ 1993; 306:1170-2.
7. Feder HM Jr, Gerber MA, Randolph MF, Stelmach PS, Kaplan EL. Once-daily therapy for streptococcal pharyngitis with amoxicillin. Pediatrics 1999;103:47-51.
8. Gerber MA, Tantz RR. New approaches in the treatment of group A streptococcal pharyngitis. Curr Opin Pediatr 2001;13(1):51-5.