

La pratica medica basata sulle prove di efficacia

FEDERICO MARCHETTI

Divisione di Pediatria e Neonatologia, Ospedale Civile di Matera

Il tema che si vuole affrontare è di quelli classici, con un obiettivo dichiarato e in parte inflazionato: rendere la pratica medica sempre più vicina a quelle che sono le conoscenze disponibili basate su prove di efficacia. Le strategie da seguire sono state ampiamente discusse ed esplicitate¹⁻³, ma resta carente la valutazione sul campo dei processi e degli esiti di un possibile cambiamento⁴⁻⁶.

A fronte delle motivazioni di carattere generale che ostacolano il cambiamento (*Tabella I*), già molti anni fa si affermava che il tradizionale approccio di una medicina

rivolta alla valutazione e programmazione di interventi socio-sanitari non poteva essere più basato, in modo prioritario, sull'opinione degli esperti. La formulazione di nuove strategie dovrebbe mirare a una valutazione dell'assistenza basata su un'analisi di quelle che sono le prove scientifiche a sostegno di ogni intervento, con la definizione di obiettivi in merito al possibile cambiamento e al loro monitoraggio nel corso del tempo.

Tutto questo presuppone che si faccia fronte comune su alcuni punti che sono ostacolo alla valutazione e al possibile cambia-

mento che ne può conseguire: a) stabilire una pratica di gruppo (di reparto ospedaliero, di pediatri di famiglia, di interfaccia tra ospedale e territorio, regionale) che lavori per obiettivi minimi e ben definiti nel percorso di metodo da seguire, come prerequisito per raggiungere risultati validi e sostenibili nel tempo; b) fornirsi di strumenti di supporto (metodologico-clinico-osservazionale), di cui la maggior parte degli attuali sistemi sanitari locali è carente e che richiede una modernizzazione che è in primo luogo "formativa" e di progettualità. «Abbiamo governato le risorse economiche e i bilanci, l'edilizia e le risorse umane e le loro motivazioni. Ora abbiamo bisogno di governare la risorsa più preziosa del ventesimo secolo: la conoscenza, e come renderla disponibile». Così si è recentemente espresso Nuir Gray⁷, riproponendo l'importanza di un'informazione partecipe e condivisa (da parte dei medici e dei pazienti) nella trasformazione dei sistemi sanitari moderni.

Gli esempi di questo passaggio obbligato cominciano a essere visibili anche in Italia. Tuttavia la sfida innovativa del Piano Sanitario Nazionale 1998-2000 stenta a trovare una trasferibilità pratica, anche se si intravedono meritevoli esempi di questa importante trasformazione⁸.

POTENZIALI MOTIVAZIONI DI CARATTERE GENERALE CHE OSTACOLANO IL CAMBIAMENTO

Ambientali (di contesto)

Nella pratica

Mancanza di tempo

Limiti organizzativi (ad es. mancanza assoluta di verifica)

Nel training educativo

Inappropriato programma di aggiornamento e/o mancanza di connessione con programmi rivolti a migliorare la qualità della cura

Mancanza di incentivi a partecipare a programmi "attivi" di educazione

Nel Sistema Sanitario

Mancanza di risorse finanziarie

Mancanza di programmi rivolti a specifiche popolazioni di pazienti

Politiche sanitarie che promuovono attività non provate o inefficaci

Mancanza di programmi in grado di facilitare la conoscenza dei medici su rilevanti informazioni

Nella società

Influenza dei media sul paziente nel creare domande (inappropriate)

Politiche sanitarie discriminanti nei confronti di popolazioni di pazienti

Personalì

Fattori associati con il medico

Vecchie conoscenze

Influenza di opinion leaders

Convinzioni ed attitudini (per es. un'esperienza pregressa "negativa")

Fattori associati con il paziente

Richiesta di cura (diagnosi/terapia anche se non necessarie)

Percezioni o attitudini culturali in merito a determinate cure

L'USO DEI FARMACI COME POSSIBILE ESEMPIO DI APPLICAZIONE DELLE CONOSCENZE DISPONIBILI

Gli esempi che seguono riguardano l'uso razionale dei farmaci, su tre problemi completamente diversi per la loro rilevanza clinica e per gli ambiti di gestione assistenziale. Si tratta di un lavoro concluso e di due "lavori in corso", che possono avere una certa significatività non tanto per i contenuti pratici che sono emersi o emergeranno, ma per il percorso di metodo che, con molti errori e incertezze, è stato seguito (*Figura 1*). Il punto di partenza riguarda la formulazione di quesiti clinici pratici. Il denominatore comune è un'esperienza (indispensabile) di gruppo.

Prima domanda

Il cortisonico per via orale e per via inalatoria è efficace nella bronchiolite da virus respiratorio sinciziale (VRS)?

Il setting di osservazione. In un reparto di pediatria durante il 1999 sono stati ricoverati 40 casi di bronchiolite. Si è osservato che le pratiche adottate risultavano essere eterogenee sia tra singoli operatori che sui singoli casi ospedalizzati. In particolare, una delle principali controversie riguardava l'uso dei cortisonici in acuto e come terapia da continuare a domicilio. Ci si è chiesto se questa pratica eterogenea potesse

Tabella I

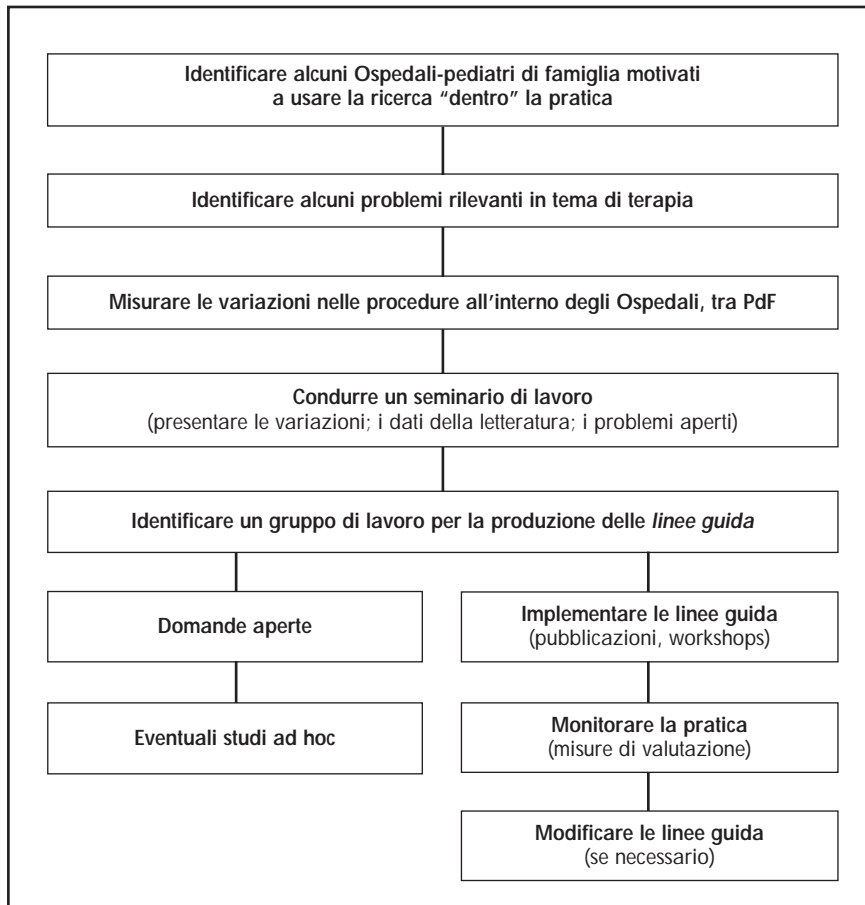


Figura 1. Un percorso di lavoro per l'identificazione dei problemi e l'applicazione dei protocolli in tema di terapia.

se essere uniformata, basandosi sulle evidenze scientifiche a sostegno o meno dell'uso dei cortisonici.

Le evidenze prodotte in letteratura. La revisione degli studi clinici e delle linee guida sull'argomento non è a sostegno dell'uso dei cortisonici (per os e per via inalatoria) nella fase acuta della bronchiolite, in quanto i risultati dei lavori sono contraddittori e la conclusione che si ricava è che al momento non esistono prove definitive sulla loro efficacia⁹⁻¹¹. Rispetto alla possibilità che il loro utilizzo, sia in acuto che mantenuto nel tempo, possa ridurre le ricorrenze di broncospasmo (che si verificano nel 30-40% dei casi), i recenti risultati di studi clinici controllati verso placebo, negano la loro utilità^{11,12}.

I risultati del percorso di audit. Si sono stabilite all'interno del reparto delle linee guida sulla gestione complessiva del bambino con bronchiolite, discusse e condivise con i pediatri di famiglia del territorio. Durante il 2000 sono stati ricoverati 45 bambini con bronchiolite da VRS (diagnosi con il test ra-

pido). Di questi nessuno è stato trattato con il cortisonico per os e in meno di un 1/4 dei casi è stato usato il cortisonico per via inalatoria. In tutti i casi è stata utilizzata l'adrenalina per aerosol.

Le potenzialità e limiti dell'osservazione. La definizione di linee guida "locali" è stata possibile seguendo tre passaggi obbligati: a) l'evidenziazione della non uniformità di gestione come stimolo (non come limite) per la verifica e il cambiamento; b) la documentazione (molto semplice) di evidenze a sostegno o meno di una determinata procedura terapeutica; c) la condivisione (a volte non piena) di un percorso comune da seguire. Strada facendo, ci si è accorti che l'attenzione nei confronti di un bambino con bronchiolite veniva sempre più focalizzata su alcuni punti fondamentali per una corretta gestione: a) valutazione delle condizioni cliniche con monitoraggio della saturazione di ossigeno, della frequenza respiratoria e dello stato di nutrizione-idratazione; dando di conseguenza spazio a semplici procedure di assistenza: b) quasi

mai esami di laboratorio e quasi mai l'Rx del torace; c) ossigenoterapia, reidratazione per via e.v. o per gavage (quando necessario), uso dell'adrenalina per aerosol; d) quasi mai l'antibiotico (se non nei rari casi complicati), mai i cortisonici per os e raramente per aerosol. In pratica, l'aver discusso di una semplice (per la bronchiolite irrilevante) procedura terapeutica ha consentito di riflesso di uniformarci su un denominatore comune di "essenzialità", nelle procedure di diagnosi (importanti il test rapido per il VRS) e di terapia.

Il limite principale riguarda il non aver previsto, a livello di pediatria territoriale, una sorveglianza simile, con l'obiettivo di uniformarsi su un messaggio chiaro per la famiglia, per evitare quelle procedure probabilmente non dannose, ma al momento forse inutili e confondenti nel benessere del paziente.

Seconda domanda

È necessario trattare tutti i casi con otite media acuta con l'antibiotico?

Le evidenze prodotte in letteratura. Di questo argomento si è già discusso sulle pagine di questa rivista¹³. In sintesi, la risposta al quesito clinico formulato si ricava dalla pubblicazione in letteratura di quattro revisioni sistematiche degli studi clinici controllati (RCT)¹⁴⁻¹⁷. Pur nella diversità delle misure di esito adottate negli studi clinici considerati nei lavori di revisione, i risultati evidenziano che il trattamento antibiotico rispetto al non trattamento ha un beneficio assai modesto sulla remissione dei sintomi iniziali e nessun vantaggio su alcuni esiti a distanza¹⁸ (Tabella II). In particolare, in entrambi i gruppi, il 60% dei bambini non ha più otalgia dopo 24 ore dall'inizio della sintomatologia. Tra il secondo e il settimo giorno (periodo in cui solo il 14% dei bambini trattati con placebo presenta ancora otalgia), una minore percentuale di casi trattati con l'antibiotico ha dolore rispetto ai non trattati (per prevenire un caso di otalgia bisogna utilizzare l'antibiotico in 19 bambini)¹⁶. La terapia antibiotica sembra ridurre la frequenza di OMA controlaterale, ma non modificare la durata dell'ipoacusia, né il rischio di perforazione della membrana timpanica e la ricorrenza di OMA. La frequenza di vomito, diarrea e rash cutanei è raddoppiata tra i pazienti trattati con l'antibiotico. Un recente RCT ha valutato gli effetti del trattamento antibiotico nei bambini tra 6 e 24 mesi, confermando, anche in questa fascia di età, un modesto beneficio della terapia antibiotica (per prevenire un caso di otalgia o febbre a 4 giorni bisogna utilizzare l'antibiotico in 8 bambini)¹⁹.

STIMA DEL BENEFICIO DEL TRATTAMENTO ANTIBIOTICO VERSO IL NON TRATTAMENTO (O IL TRATTAMENTO CON PLACEBO) SULLA BASE DEI RISULTATI DEI RCT

Esiti considerati	Frequenza nei non trattati (%)	RAR	NNT
Persistenza di otalgia a 24 ore (3 RCT)	40	-0.3	333
Persistenza di otalgia a 2-7 gg (6 RCT)	14	-5.2*	19
Persistenza sintom. locale e sistemica a 7-14 gg (4 RCT)	19	-13.7*	7
OMA controlaterale (3 RCT)	17	-5.9*	17
Perforazione del timpano (2 RCT)	7	-3.4	29
Sordità a tre mesi (2 RCT)	26	-5.3	19
OMA ricorrente (5 RCT)	22	-0.1	1000

*Statisticamente significativo

RAR = Riduzione assoluta del rischio - Si ricava dalla differenza tra la frequenza dell'evento tra i pazienti trattati con l'antibiotico e quelli non trattati. Il segno meno sta a indicare un beneficio

NNT = Numero di pazienti da trattare con l'antibiotico per ottenere un successo in più

NB: Nel gruppo trattato con antibiotico il rischio di vomito-diarrea-rash è del 16% vs 11% dei non trattati (Incremento Assoluto del Rischio del 5%)

Tabella II

La trasferibilità nella pratica delle linee guida. L'applicazione di un protocollo di comportamento nella pratica (la decisione di non trattare in prima istanza con l'antibiotico) che ha una definita stima del beneficio, basata su dimostrate prove di efficacia, trova da un lato molti consensi e margini di applicabilità^{20,21} (in Olanda da oltre un decennio i medici di famiglia non utilizzano l'antibiotico nei casi di OMA, se non in presenza di un decorso irregolare della sintomatologia)²², dall'altro ostacoli basati su posizioni che vedono i risultati dei RCT non sufficientemente convincenti per l'adozione di una possibile (non obbligata) pratica di razionalità prescrittiva. La letteratura sull'argomento pubblicata negli Stati Uniti è infatti su posizioni molto divergenti^{23,24}, a conferma che le linee guida non sono sempre uno strumento auspicato di formazione e di indirizzo, ma al contrario ci si può trovare di fronte a situazioni di confondimento rispetto alla trasferibilità pratica dei messaggi formulati^{25,26}.

La ricerca valutativa applicata alla pratica. Si è pensato che, nel contesto italiano, l'unico modo per dare delle risposte cliniche e di formazione su un problema "esemplificativo" di tutta la patologia infettiva delle alte vie respiratorie del bambino fosse

quello di verificare l'applicabilità nell'ambulatorio del pediatra di famiglia di una proposta terapeutica ragionata per il trattamento dell'OMA, con la documentazione di tutte quelle condizioni che, viceversa, ne ostacolano la trasferibilità alla pratica quotidiana^{2,4}. Infatti, la sperimentazione sul campo di questa nuova prospettiva terapeutica (non uso in prima istanza dell'antibiotico, fatta eccezione per particolari condizioni cliniche predefinite) consentirà di quantificare e qualificare non solo la frequenza dei successi ed insuccessi clinici, ma anche quante volte l'eventuale fallimento nell'applicazione della strategia terapeutica è dovuto ad ostacoli a priori, che possono avere a che fare con contesti culturali e assistenziali (ad esempio l'atteso dei genitori).

Le potenzialità e i limiti del protocollo di studio. Il possibile limite metodologico di una proposta di studio multicentrico (con la partecipazione di circa 100 PdF e il reclutamento di 1200 casi di OMA) che riproduce le condizioni "aperte" (non controllate) della routine assistenziale ha il vantaggio, fermo restando il presupposto di condivisione del progetto di lavoro da parte dei pediatri partecipanti allo studio, di essere uno dei pochi strumenti per rendere

possibile e oggettivabile la verifica dell'impatto e della disseminazione delle linee guida nella pratica quotidiana^{27,28}. Tale verifica dell'applicabilità delle linee guida "sul campo" rappresenta una delle priorità formulate dal PSN 1998-2000. Tuttavia è da rilevare che il percorso seguito e gli obiettivi da raggiungere richiedono finanziamenti, rete organizzativa, disponibilità. Il compito affidato dal PSN alle Regioni esiste al momento solo sulla carta, in quanto pochi sono in grado di dare risposte concrete e soprattutto formulare piani programmatici di priorità, se non in modo del tutto estemporaneo e, a volte, per interessi di gruppi-categorie. Questo non rappresenta un limite, anzi è la sfida "del fare" (a partire da un problema banale, ma che è pur sempre responsabile di circa il 30% del totale della prescrizione di antibiotici), rispetto a un atteggiamento di rinuncia per ostacoli amministrativi-burocratici.

Terza domanda

Nel paziente con fibrosi cistica asintomatico colonizzato dallo *Pseudomonas aeruginosa*, qual è il beneficio del trattamento antibiotico precoce?

Il contesto clinico epidemiologico. L'evoluzione del danno polmonare nel paziente affetto da fibrosi cistica (FC) è stata messa in relazione con la colonizzazione respiratoria da parte dello *Pseudomonas aeruginosa* (PA)²⁹. Tuttavia, i risultati degli studi di coorte a favore della relazione clinica tra presenza dello PA nell'escreato e danno polmonare cronico sono controversi, anche se molte sono le evidenze a sostegno di questa ipotesi³⁰⁻³³. Il quesito clinico che si pone di conseguenza è se il trattamento antibiotico precoce nel paziente asintomatico sia in grado di prevenire o posticipare il danno polmonare cronico presunto, causato dallo PA.

La pratica clinica. Nell'ambito del Gruppo Italiano per la Fibrosi Cistica (GIFC), ci si è chiesto se esistesse tra i vari Centri una strategia comune terapeutica di fronte al paziente asintomatico (o poco sintomatico) colonizzato dallo PA. L'indagine osservazionale condotta ha evidenziato che tutti i Centri sono soliti trattare il paziente asintomatico colonizzato dallo PA, anche se la diversità nelle strategie terapeutiche seguite (Figura 2) è indicativa della mancanza di un formale consenso. Inoltre, pur decidendo di trattare, da molti Centri sono state espresse delle perplessità sulla dimostrata efficacia clinica del trattamento ("viene sempre da chiedersi se va curato l'esame culturale o il paziente").

L'evidenza prodotta negli studi clinici. A fronte di una diversità di comportamenti

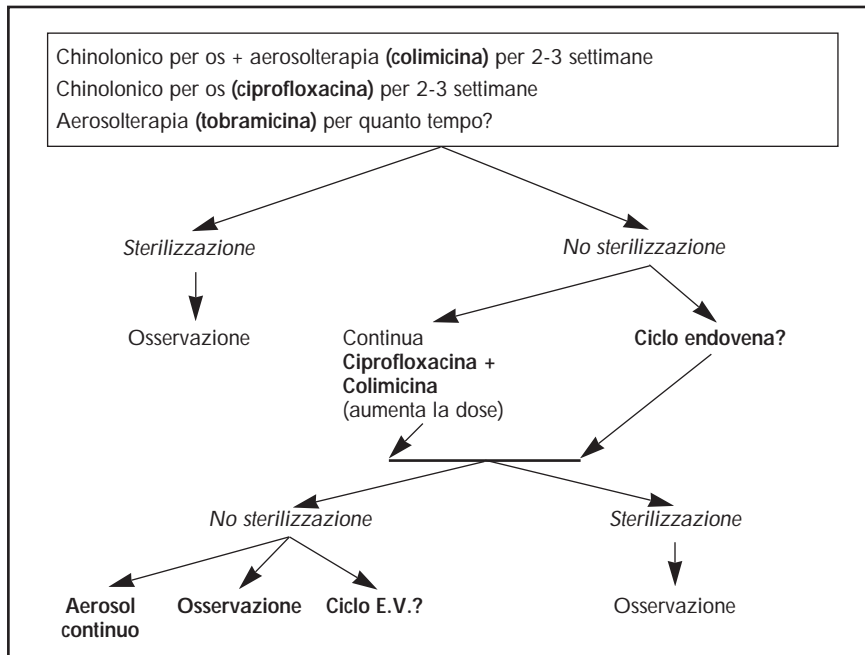


Figura 2. Primo isolamento dello *Pseudomonas aeruginosa*: sintesi delle strategie utilizzate dai Centri (Trieste, gennaio '99, riunione del GIFC).

pratici e di una mancanza di evidenza "forte" a favore del trattamento antibiotico precoce, il passo successivo è stato quello di eseguire una revisione degli studi clinici pubblicati in letteratura sull'argomento. In questa sede non è possibile entrare nel merito dei risultati ottenuti e pertanto si rimanda alla lettura dell'articolo originale per maggiori dettagli informativi³⁴. Il commento generale è che, a fronte di un argomento di tale rilevanza clinica-assistenziale (che ha l'obiettivo sicuramente ambizioso di migliorare, assieme ad altri provvedimenti terapeutici, la storia naturale della malattia), gli studi clinici pubblicati forniscono un contributo molto limitato al problema della prevenzione del danno polmonare nel paziente asintomatico colonizzato dallo PA. Basta osservare che dei 6 lavori considerati nella revisione, solo due risultano essere randomizzati (di cui uno in doppio cieco verso placebo). Gli altri 4 studi sono di coorte, in due casi con controllo storico. In totale sono stati reclutati 190 pazienti (range 9-91), con un'estrema variabilità per quanto riguarda l'età, i criteri di inclusione previsti e lo schema terapeutico adottato (per tipologia di intervento e durata del trattamento).

Le implicazioni per la pratica che si possono ricavare dal lavoro di revisione sono poche e per molti aspetti non univoche. Nel paziente con FC asintomatico con primo isolamento dello PA, la terapia antibiotica precoce sembra essere in grado di ridurre

il numero di colonie positive e il titolo anticorpale anti-PA. Al momento non sappiamo se, sul lungo periodo, l'intervento antibiotico precoce possa comportare maggiori benefici, non solo batteriologici ma anche clinici, rispetto a un atteggiamento di attesa, con l'instaurazione della terapia in presenza di comparsa di sintomi clinici^{34,35}. Le implicazioni per la ricerca. Ognuno degli studi considerati nella revisione rimanda alla formalizzazione di uno studio clinico randomizzato prospettico che tuttavia, al momento, non è stato ancora condotto. Questa prospettiva è l'unica possibile per dare una risposta definitiva al quesito clinico dal quale si era partiti. È ovvio che la sfida è quella di rimettersi in discussione, definire un percorso, necessariamente multicentrico e secondo le regole formali della sperimentazione^{36,37}, rivolto a stabilire quale delle diverse strategie adottate nella pratica (Figura 2) (aerosol da solo vs antibiotico per os+aerosolterapia vs antibiotico per os da solo) abbia il profilo di beneficio/rischio/costo migliore e la migliore accettazione (condivisione) da parte del paziente. Un protocollo di studio è stato formalizzato. La partecipazione attiva è (forse) un dovere dovuto ai pazienti.

LA RICERCA E LA PRATICA

In fondo il cortisonico inalatorio non è il male della bronchiolite. L'antibiotico nell'OMA per pochi pazienti può essere un bene. I dati di sopravvivenza dei pazienti

con CF ci dicono che tutto quello che facciamo è forse il meglio (e di più) di quanto ci è concesso³⁸. La conclusione potrebbe essere questa e i vari percorsi seguiti sono solo un lusso che rischia di essere paradossalmente accademico e poco di contenuto. In un'ottica individuale (del singolo medico più che del singolo paziente) è probabilmente vero; in un'ottica di sanità pubblica probabilmente no. I cortisonici inalatori sono tra i farmaci più prescritti nella pediatria italiana³⁹, panacea di tutti i mali (in alcuni casi anche della bronchiolite, più dell'adrenalina o dell'ossigeno). Gli antibiotici prescritti per l'OMA sono tra le maggiori cause dello sviluppo di resistenze, e questo forse non è un male da poco. Nella cura della CF non abbiamo dati che ci dicono se le spese (esorbitanti) di alcune terapie proposte (di dubbia efficacia) potrebbero essere più ragionevolmente dirottate verso misure assistenziali di dimostrato benessere per il paziente (vera assistenza domiciliare, vero supporto per la famiglia). Allora, la diffusione della conoscenza disponibile trova un maggiore senso di comprensione e i metodi di lavoro (audit interno, applicabilità delle linee guida, studio clinico controllato) diventano uno strumento utile (indispensabile) per migliorarci e per produrre una migliore assistenza sanitaria, al servizio della comunità.

Note:

Il percorso di audit sulla bronchiolite è stato realizzato nella divisione di Pediatria dell'ospedale di Matera. I medici partecipanti sono stati: Bonelli M, Canosa M, Cilla V, Danese G, Gesualdi F, Marchetti F, Mencoboni C, Pilato B, Taccardi R e D'Andrea N.

Per informazioni: Federico Marchetti: marchettif@freemail.it

Il protocollo di lavoro "Studio collaborativo di verifica di applicabilità delle linee guida in pediatria ambulatoriale: l'esempio dell'OMA" è stato proposto da Conti Nibali S e Marchetti F. Referenti dello studio sono: Baronciani D, Bonati M, Gangemi M, Mastroiacovo PP, Raimo F, Tamburlini G.

Per informazioni: Sergio Conti Nibali: serconti@glauco.it

Il lavoro di verifica di quanto viene fatto nella pratica italiana in caso di infezione asintomatica da PA, di revisione della letteratura degli studi clinici e di definizione del protocollo di studio clinico randomizzato sulle strategie di antibiotico terapia nella prima infezione da PA, è stato realizzato dai componenti del G.I.F.C. I coordinatori del progetto sono stati: Assael BM, Candusso M, Faraguna D, Marchetti F.

Per informazioni: Dino Faraguna (Segretario del G.I.F.C.) pediatria@ass2.sanita.fvg.it

Bibliografia

1. Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray, JAM, et al. Evidence based medicine; what it is and what it isn't. *BMJ* 1996;312:71-2.
2. Liberati A (ed). *La medicina delle prove di efficacia*. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 1997.
3. Mastroiacovo P, Bonati M (eds). *Evidence-based medicine: Prospettive in Pediatria* 1998; 111:147-221.
4. Haynes B, Haines A. Barriers and bridges to evidence based clinical practice. *BMJ* 1998;317:273-6.
5. Bero LA, Grilli R, Grimshaw JM, et al. Closing the gap between research and practice: an overview of systematic reviews of interventions to promote the implementation of research findings. *BMJ* 1998;317:465-8.
6. Cantillon P, Jones R. Does continuing medical education in general practice make a difference? *BMJ* 1999;318:1276-9.
7. Gray JAM. Where's the chief knowledge officer? *BMJ* 1998;317:832-40.
8. Magrini N, Ciardullo AV, Marata AM, et al. Come rispondere alla sfida dell'efficacia, appropriatezza e governo delle attività cliniche: l'esperienza delle aziende sanitarie modenese. *EHC (ed italiana)* 1999;2:29-32.
9. Adcock PM, Sanders CL, Marshall GS. Standardizing the care of bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998;152:739-44.
10. Simoes EAF. Respiratory syncytial virus infection. *Lancet* 1999;354:847-52.
11. Macchiaiolo M, Cascioli E, Viola L, Mastroiacovo P. Gestione del bambino con bronchiolite: un approccio basato sull'evidenza. *Medico e Bambino* 1999; 5:291-97.
12. Cade A, Brownlee KG, Conway SP, et al. Randomized placebo controlled trial of nebulized corticosteroids in acute respiratory syncytial viral bronchiolitis. *Arch Dis Child* 2000;82:126-30.
13. Marchetti F. Trattare o non trattare? Il caso dell'otite media acuta. *Medico e Bambino* 1998;7:45-9.
14. Claessen JQ, Appelman CL, Tow-Otten FW, et al. A review of clinical trials regarding treatment of acute otitis media. *Clin Otorinolaringol* 1992;17:251-7.
15. Rosenfeld RM, Vertrees JE, Carr J, et al. Clinical efficacy of antimicrobial drugs for acute otitis media: meta-analysis of 5400 children from thirty-three randomized trials. *J Pediatr* 1994;124:335-67.
16. Del Mar C, Glasziou P, Hayem M. Are antibiotics indicated as initial treatment for children with otitis media? A meta-analysis. *BMJ* 1997;314:1526-9.
17. Fromm J, Culpepper L, Jacobs M, et al. Antimicrobials for acute otitis media? A review from the International Primary Care Network. *BMJ* 1997;315:98-102.
18. Mastroiacovo P, Bonati M. Quali evidenze nel trattamento delle patologie pediatriche più comuni? *Prospettive in Pediatria* 1998;28:195-206.
19. Damoiseaux R, van Balen F, Hoes A, et al. Primary care based randomized double blind trial of amoxicillin versus placebo for acute otitis media in children aged under 2 years. *BMJ* 2000;320:350-4.
20. Cates C. An evidence based approach to reducing antibiotic use in children with acute otitis media: controlled before and after study. *BMJ* 1999;318:715-6.
21. Marolla F, Porro E. Le nuove linee guida per l'otite media acuta. Uno studio nell'ambulatorio del pediatra di famiglia. *Medico e Bambino* 2000, Febbraio, Pagine Elettroniche.
22. Van Buchen FAM, Peeters MF, van't Hof MA. Acute otitis media: A new treatment strategy. *BMJ* 1985;290:1033-7.
23. Klein JO. Review of consensus reports on management of acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:1152-5.
24. Blumer JL. Fundamental basis for rational therapeutics in acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:1130-40.
25. Woolf SH, Grol R, Hutchinson A, et al. Potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines *BMJ* 1999;318:527-30.
26. Stross JK. Guidelines have their limits. *Annals of Internal Medicine* 1999;131(4):304-5.
27. Feder G, Eccles M, Grol R. Using clinical guidelines. *BMJ* 1998;317:465-8.
28. Rosser WW. Application of evidence from randomized controlled trials to general practice. *Lancet* 1999;353:661-4.
29. Wilson R, Dowling RB. *Pseudomonas aeruginosa* and other related species. *Thorax* 1998;53:213-9.
30. Kerem E, Corey M, Gold R, Levison H. Pulmonary function and clinical course in patients with cystic fibrosis after colonization with *Pseudomonas aeruginosa*. *J Pediatr* 1990;116:714-9.
31. Aebi C, Bracher R, Liechti-Gallati S, et al. The age of onset of chronic *Pseudomonas aeruginosa* colonization in cystic fibrosis- prognostic significance. *Eur J Pediatr* 1995;154 (Suppl 3):S69-S73.
32. Pamuku A, Bush A, Buchdahl R. Effects of *Pseudomonas aeruginosa* colonization on lung function and anthropometric variables in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1995;19:10-5.
33. Kerem E. The role of *Pseudomonas aeruginosa* in the pathogenesis of lung disease in cystic fibrosis: more questions than answers. *Pediatr Pulmonol* 1997 (Suppl 16):265-6.
34. Marchetti F, Candusso M, Assael BM, Faraguna D. Efficacia del trattamento antibiotico precoce nel paziente con fibrosi cistica asintomatico colonizzato dallo *Pseudomonas aeruginosa*: una revisione critica delle letterature. *Riv Ital Ped* 2000 (submitted).
35. Rabin HR. The preservation of function: treatment of new acquisition of a pathogen. *Pediatr Pulmonol* 1997;23:323-4.
36. Ramsey BW, Boat TF for the Consensus Group. Outcome measures for clinical trials in cystic fibrosis. *J Pediatr* 1994;124:177-92.
37. Conway SP. Evidence for using nebulized antibiotics in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1999;80:307-9.
38. Fitz Simmons SC. The changing epidemiology of cystic fibrosis. *J Pediatr* 1993; 122:1-9.
39. Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, et al. Survey of unlicensed and off label drugs use in pediatric wards in European countries. *BMJ* 2000;320:79-82.



VIDEOCASSETTE CONFRONTI IN PEDIATRIA 1999

1. **FANS: quali, quando, perché** L. Lepore, D. Cohen, P. Macchia - 2. **Il dolore nel neonato** F. Benini, U. de Vonderweid - 3. **Mal d'orecchi** S. Renier, E. Zocconi - 4. **Mal di denti** M. Andolina, G. Clarich - 5. **Il grande dolore fisico** P. Tamaro, P. Busoni - 6. **Il prurito** E. Bonifazi, F. Longo - 7. **La colica renale** L. Peratoner, E. Guglia - 8. **Le terapie alternative del dolore** N. Levi, P. Parietti - 9. **Mal di schiena, mal di gambe** G. Tagliavaloro, G. Maranzana - 10. **Mal di pancia, coliche del lattante, DAR, dolore chirurgico, dolore mestruale** A. Messineo, S. Martelossi, G. Torre, V. Bruni - 11. **Gli antileucotrieni un anno dopo** F. Marchetti, F. de Benedictis, G. Longo - 12. **Il piccolo dolore** F. Arcangeli, G. Zanazzo - 13. **Il bambino nel dramma** G. Tamburlini, P. Di Blasio - 14. **Novità verso il 2000: le letture che ci hanno cambiato** G. Bartolozzi, A. Ventura, F. Panizon

Il costo di una videocassetta è di lire 60.000 (comprensivo di IVA e spese postali)

Modalità di pagamento: Assegno bancario non trasferibile intestato a Quickline. Bonifico bancario presso la Banca di Roma, Agenzia Trieste 3, L.go Barriera Vecchia 6, c/c 670839. Versamento su c/c postale n. 12128344 (specificando la causale) intestato a Quickline. e-mail: quick@trieste.com
Quickline sas, via Santa Caterina 3, 34122 Trieste - Tel 040 / 773737 - 363586 Fax 040 / 7606590