

Linee Guida Italiane

Gestione della Faringotonsillite in Età Pediatrica

Gestione della Faringotonsillite in Età Pediatrica

COORDINATORI

- **M. DE MARTINO** (Dipartimento di Scienze per la Salute della Donna e del Bambino, Università degli Studi di Firenze, Firenze)
- **N. MANSI** (Struttura Complessa di Otorinolaringoiatria, A.O.R.N. Santobono Pausilipon, Napoli)
- **N. PRINCIPI** (Dipartimento di Scienze Materno-Infantili, Università degli Studi di Milano, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano)
- **A. SERRA** (Clinica Otorinolaringoiatrica, Università degli Studi di Catania, Catania)-

COORDINATORI DI AREA

Stato dell'arte delle Linee Guida / Etiologia / Diagnosi:

Massimo Landi (Torino), Paola Marchisio (Milano), Giovanni Felisati (Milano)

Prevenzione / Terapia / Complicanze:

Elena Chiappini (Firenze), Susanna Esposito (Milano), Angelo Camaioni (Roma)

GRUPPO DI LAVORO MULTIDISCIPLINARE

1. Paolo Becherucci, Pediatra di famiglia, Firenze
2. Luisa Bellussi, Otorinolaringoiatra, Siena
3. Francesca Bonsignori, Pediatra, estrattrice dati, Firenze
4. Angelo Camaioni, Otorinolaringoiatra, Roma
5. Elena Chiappini, Pediatra, Firenze
6. Marina De Gaudio, Medico, Firenze
7. Maurizio de Martino, Pediatra, Firenze
8. Salvatore De Masi, Metodologo della ricerca, Firenze
9. Lorena Di Simone, Farmacista, Firenze

10. Giuseppe Di Mauro, Pediatra di Famiglia, Caserta
11. Pasquale Di Pietro, Pediatra, Genova
12. Susanna Esposito, Pediatra, Milano
13. Giovanni Felisati , Otorinolaringoiatra, Milano
14. Filippo Festini, Infermiere Professionale, Firenze
15. Renato Maria Gaini, Otorinolaringoiatra, Monza
16. Luisa Galli, Pediatra, Firenze
17. Massimo Landi, Pediatra di Famiglia, Torino
18. Luigi Maiolino, Otorinolaringoiatra, Catania
19. Nicola Mansi, Otorinolaringoiatra, Napoli
20. Giuseppe Mele, Pediatra di Famiglia, Lecce
21. Paola Marchisio, Pediatra, Milano
22. Gian Luigi Marseglia, Pediatra, Pavia
23. Andrea Novelli, Farmacologo, Firenze
24. Paolo Pisani, Otorinolaringoiatra, Asti
25. Nicola Principi, Pediatra, Milano
26. Salvatore Puglisi, Microbiologo, Catania
27. Maria Gabriella Rugu, Otorinolaringoiatra, Udine
28. Agostino Serra, Otorinolaringoiatra, Catania
29. Annamaria Speciale, Microbiologa, Catania
30. Pier-Angelo Tovo, Pediatra, Torino
31. Pasquale Tulimiero, rappresentate associazione dei genitori “Noi per Voi”
32. Attilio Varricchio, Otorinolaringoiatra, Napoli
33. Elisabetta Venturini, Medico, estrattrice dati, Firenze
34. Giovanni Vitali Rosati, Pediatra di Famiglia, Firenze

SOCIETÀ SCIENTIFICHE, FEDERAZIONI ED ASSOCIAZIONI RAPPRESENTATE

Istituto Superiore di Sanità, Società Italiana di Otorinolaringoiatria Pediatrica, Società Italiana di Otorinolaringoiatria, Società Italiana di Infettivologia Pediatrica, Federazione Italiana Medici Pediatri, Società Italiana di Cure Primarie Pediatriche, Società Italiana di Chemioterapia, Società Italiana di Scienze Infermieristiche, Società Italiana di Microbiologia, Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale, Associazione dei Genitori: “Noi per Voi”.

CONFLITTO DI INTERESSE

Nessun componente del panel ha dichiarato alcun conflitto di interesse inerente alla tematica analizzata.

Le spese di una riunione del gruppo sono state sostenute grazie ad un contributo non vincolante di Valeas Spa, Milano mentre le riunioni a piccoli gruppi sono avvenute in occasioni di congressi nazionali

NOTE PER GLI UTILIZZATORI

Le decisioni cliniche sul singolo paziente per essere razionali e adeguate alle effettive necessità del caso richiedono sicuramente l'applicazione di raccomandazioni condivise dalla massima parte degli esperti, fondate sulle migliori prove scientifiche, ma non possono prescindere dall'esperienza clinica e da tutte le circostanze di contesto.

PROMULGAZIONE, DISSEMINAZIONE E AGGIORNAMENTO

Il testo è stato steso e divulgato nella sua versione preliminare il 28 aprile 2011. E' stato modificato e approvato da tutti gli autori nella sua versione definitiva il 16 Settembre 2011. Sarà presentato e discusso nel dettaglio durante Congressi Nazionali e Internazionali. In particolare è prevista la presentazione in occasione del:

- 30° Congresso Nazionale di Antibioticoterapia in età pediatrica (Giornate di Infettivologia Pediatrica, Milano, 16 - 19 novembre 2011)
- XXI Congresso Nazionale della Società Italiana di Otorinolaringologia Pediatrica (Napoli, 17 - 19 novembre 2011)

I contenuti del documento saranno divulgati mediante riviste scientifiche nazionali e internazionali, attraverso il sito web dell'Istituto Superiore di Sanità (<http://www.iss.it>) e mediante corsi di formazione specifici.

L'impatto di questo testo nella pratica pediatrica sarà analizzato con studi *ad hoc* volti a confrontare l'approccio diagnostico-terapeutico alla faringotonsillite acuta del bambino prima e dopo la sua pubblicazione. Il testo sarà aggiornato ogni due anni, a meno che la base di Prova non muti prima in maniera tale da rendere le raccomandazioni o il loro *grading* obsoleti.

PROFESSIONALITÀ E I GRUPPI COINVOLTI

Professionalità coinvolte nella produzione della presente linea guida sono pediatri, otorinolaringoiatri, specialisti in malattie infettive, medici generalisti, farmacisti e farmacologi, microbiologi, infermieri professionali, esperti in metodologia della ricerca e rappresentanti dei genitori.

SOTTOCOMMISSIONI

1. Estrazione dei dati

E. Chiappini, F. Bonsignori, E. Venturini

2. Stato dell'arte delle Linee Guida Internazionali esistenti

G.L. Marseglia, G. Di Mauro, P. Tovo, E. Chiappini, E. Venturini, R. Gaini

3. Etiologia

A. Speciale, S. Puglisi

4. Diagnosi

L. Maiolino, P. Marchisio, M. Landi, L. Galli, M. de Gaudio, G. Rugiu

5. Prevenzione

G. Vitali Rosati, G. Mele, A. Varricchio, E. Chiappini

6. Terapia

L. Bellussi, S. Esposito, A. Novelli, P. Becherucci

7. Complicanze

P. Pisani, P. Di Pietro, F. Bonsignori

REVISORI ESTERNI

- Alberto Vierucci, Pediatra, Firenze
- Marco Piemonte, Otorinolaringoiatra, Udine
- Teresita Mazzei, Farmacologa, Firenze

METODI

I destinatari e obiettivi della linea guida.

Queste raccomandazioni possono essere utili nella diagnosi e trattamento a domicilio e in ospedale del bambino con faringotonsillite acuta, intesa come infiammazione dell'orofaringe, con o senza interessamento tonsillare. Lo scopo di questa linea guida è quello di selezionare, alla luce delle migliori prove scientifiche disponibili, gli interventi efficaci e sicuri a disposizione per la gestione della faringotonsillite acuta in età pediatrica. In particolare gli obiettivi principali sono quelli di essere di ausilio per la diagnosi clinica ed eziologica della faringotonsillite acuta, promuovere un uso razionale degli antibiotici e dei farmaci sintomatici, prevenire le complicanze a breve, medio e lungo termine. Sono inoltre incluse raccomandazioni per la gestione delle complicanze locali a breve termine. Sono state specificatamente escluse tematiche inerenti alla gestione delle complicanze a lungo termine e sistemiche, di interesse più propriamente specialistico. Sono inoltre escluse le indicazioni alla tonsillectomia in quanto oggetto di una recente linea guida nazionale (accessibile dal sito web: <http://www.snlg-iss.it>).

Popolazione e il setting di cura a cui è principalmente rivolta la linea guida.

La popolazione di riferimento è rappresentata dai bambini (età ≤ 18 anni) con faringotonsillite acuta. La presente linea guida è principalmente applicabile nell'attività ambulatoriale del pediatra di famiglia, dove solitamente viene gestito il bambino con faringotonsillite acuta. E' possibile, tuttavia, estenderla anche all'ambiente ospedaliero, e in particolare ai dipartimenti di Emergenza-Accettazione, e ad altri tipi di ambulatorio specialistico.

Metodologia utilizzata

La stesura del documento e la definizione del livello delle prove di efficacia è stata realizzata in accordo con la metodologia del Sistema Nazionale per le Linee Guida (SNLG; Manuale Metodologico 2002)

(Box 1). In particolare, in accordo con la metodologia adottata dal SNLG, il documento è stato elaborato secondo le seguenti fasi:

1. individuazione di un gruppo multidisciplinare di esperti comprendente tutte le competenze utili all'elaborazione del documento, incluso il punto di vista dell'utenza;
2. formulazione, da parte del gruppo di esperti, dei quesiti scientifici più rilevanti, con particolare attenzione alle aree di maggiore incertezza clinica e organizzativa;
3. revisione della letteratura scientifica in base a una strategia di ricerca in grado di rintracciare tutte le prove scientifiche relative ai quesiti identificati;
4. valutazione delle prove scientifiche raccolte, in base al sistema di *grading* adottato dal SNLG;
5. sintesi delle prove scientifiche disponibili;
6. formulazione di suggerimenti da parte del gruppo di esperti in base alle prove scientifiche disponibili (si ricorda come il documento di indirizzo non dia raccomandazioni, ma offra suggerimenti e consigli);
7. discussione dei quesiti clinici e organizzativi, dei suggerimenti e della bozza del documento con i rappresentanti delle società medico scientifiche;
8. redazione del documento finale;
9. valutazione della linea guida prodotta da parte di esperti esterni;
10. presentazione e pubblicazione della versione definitiva della linea guida;
11. programmazione di un aggiornamento eventuale dopo due anni dalla pubblicazione, a meno che la base di Prova non muti prima in maniera tale da rendere le raccomandazioni o il loro *grading* obsoleti.

Quesiti clinici

Con l'intento di massimizzarne l'utilità pratica, la presente linea guida affronta alcune domande chiave sulla gestione della faringotonsillite acuta in pediatria che sono ritenute, da parte degli estensori, in grado di focalizzare gli aspetti più attuali e controversi sull'argomento:

1. E' possibile distinguere clinicamente una faringotonsillite acuta da Streptococco β -emolitico di gruppo A (SBEA) rispetto a faringotonsilliti da altra causa?
2. Quali sono, quando devono essere applicati e come devono essere interpretati i sistemi a punteggio basati su dati clinici per la diagnosi di faringotonsillite acuta?
3. Come effettuare il test rapido?
4. Quando effettuare il test rapido?
5. Come devono essere interpretati i risultati del test rapido?
6. Come e quando effettuare l'esame colturale e come devono essere interpretati i risultati?
7. E' indicato richiedere l'esame colturale in caso di test rapido negativo?
8. Come deve essere interpretato il risultato di un esame colturale positivo per germi diversi da SBEA?
9. Hanno una utilità gli esami ematologici nella faringotonsillite acuta?
10. Quando è indicato l'impiego di antibiotici ed entro quanto tempo deve essere intrapresa la terapia dall'esordio dei sintomi?
11. Quali antibiotici devono essere impiegati, per quale via di somministrazione e per quanto tempo?
12. Cosa fare in caso di persistenza della sintomatologia?
13. E' indicato il trattamento del dolore nel bambino con faringotonsillite acuta e quali farmaci dovrebbero essere impiegati?
14. Quale è il ruolo della terapia di supporto, con particolare attenzione al rischio di sovradosaggi dei farmaci ed eventi avversi?
15. E' indicato cercare il bambino portatore di SBEA e cosa fare nel caso di un bambino portatore di SBEA?
16. E' necessario il follow-up microbiologico nel bambino con faringotonsillite acuta da SBEA?
17. Quali sono le strategie di gestione delle complicanze suppurative loco-regionali?
18. Quale trattamento nelle complicanze suppurative loco-regionali

Revisione della letteratura scientifica

La ricerca bibliografica è stata svolta consultando i database di *Cochrane Library* e *Medline* tramite *PubMed*, dal gennaio 2002 (limite della bibliografia della precedente linea guida: Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JM Jr. *Practice guidelines for the diagnosis and management of group A Streptococcal pharyngitis. (Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2002; 35:113-25)* Aprile 2011). Un numero limitato di studi pubblicati precedentemente al 2002 sono stati inclusi in quanto ritenuti di particolare rilevanza.

Sono stati inclusi tutti gli studi in lingua inglese, ad eccezione di editoriali e revisioni narrative. I casi clinici sono stati considerati solo in relazione ad alcuni quesiti (ad esempio segnalazioni di eventi avversi a farmaci).

Per ogni domanda sono state individuate le parole chiave usate per la strategia di ricerca, come riportato nel paragrafo “Strategia di Ricerca e Sintesi delle Prove”. La bibliografia è stata periodicamente aggiornata nel corso della stesura della linea guida e un’ulteriore revisione della letteratura è stata effettuata prima della stesura finale. Sono state inoltre considerate le referenze bibliografiche degli studi selezionati inizialmente.

Gli articoli reperiti sono stati condivisi fra tutti i membri del panel grazie alla creazione di un sito web apposito. L’archiviazione degli articoli nella piattaforma web è stata effettuata da un solo amministratore, mentre tutti gli altri membri del panel hanno potuto accedere al materiale bibliografico, senza poterlo modificare, utilizzando una *password* personale.

Raccolta e valutazione delle prove di efficacia e sviluppo della classificazione delle raccomandazioni

Le prove derivanti dai singoli studi sono state sintetizzate in apposite tabelle, specifiche per singolo quesito e per disegno di studio. Per ogni studio scelto è stata eseguita una valutazione metodologica e dei contenuti secondo una *checklist* predeterminata (Allegato B) utilizzando le schede elaborate da *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* tradotte in lingua italiana, specifiche per

tipologia di studio (reperibili sul sito SNLG). I risultati dell'analisi sono stati poi discussi ed approvati dall'assemblea di tutti i partecipanti alla stesura della linea guida, utilizzando il metodo della *consensus conference*.

Box 1. Definizione dei livelli di prova e della forza delle raccomandazioni.

LIVELLI DI PROVA

- I** = Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati
- II** = prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato
- III** = prove ottenute da studi di coorte con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi
- IV** = prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi
- V** = prove ottenute da studi di casistica (serie di casi) senza gruppo di controllo
- VI** = prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee guida o in *Consensus conference*, o basata su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di questa linea guida

FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI

- A** = l'esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata (indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II)
- B** = si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura/intervento debba sempre essere raccomandata/o, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata
- C** = esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento
- D** = l'esecuzione della procedura non è raccomandata
- E** = si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura

Strategia di ricerca della letteratura e sintesi delle Prove ottenute

Per i vari settori nei quali è stata suddivisa la linea guida (diagnosi, terapia, diagnosi e gestione delle complicanze) sono state eseguite le ricerche bibliografiche riportate di seguito. La ricerca bibliografica è aggiornata al 28/04/2011.

Eziologia

Strategia di Ricerca

(clinical[All Fields] AND ("diagnosis"[Subheading] OR "diagnosis"[All Fields] OR "signs"[All Fields] OR "diagnosis"[MeSH Terms] OR "signs"[All Fields])) AND (("diagnosis"[Subheading]

OR "diagnosis"[All Fields] OR "diagnosis"[MeSH Terms]) AND acute[All Fields] AND ("pharyngitis"[MeSH Terms] OR "pharyngitis"[All Fields])) AND ("child"[MeSH Terms] OR "child"[All Fields] OR "children"[All Fields]) AND (English[lang])

Sintesi delle Prove

Totale studi reperiti:142. Sono stati esclusi 125 studi perché non prettamente inerenti al quesito analizzato. *Totale studi selezionati 17.*

Diagnosi

Strategia di ricerca n°1

pharyngitis[Title/Abstract] OR pharyngotonsillitis[Title/Abstract] OR (sore[Title/Abstract] AND throat[Title/Abstract]) OR tonsillitis[Title/Abstract] OR (group[Title/Abstract] AND beta-hemolytic[Title/Abstract] AND streptococcal[Title/Abstract] AND infection[Title/Abstract]) AND (diagnosis[Title/Abstract] OR radt[Title/Abstract] OR culture[Title/Abstract] OR (rapid[Title/Abstract]diagnosis) OR radt OR culture OR rapid streptococcal antigen OR antibiogram) AND ("humans"[MeSH Terms] AND (Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR English Abstract[ptyp])) AND English[lang])

Strategia di ricerca n°2

pharyngitis[Title/Abstract] OR pharyngotonsillitis[Title/Abstract] OR (sore[Title/Abstract] AND throat[Title/Abstract]) OR tonsillitis[Title/Abstract] OR (group[Title/Abstract] AND beta-hemolytic[Title/Abstract] AND streptococcal[Title/Abstract] AND infection[Title/Abstract]) AND clinical score[Title/Abstract] AND ("humans"[MeSH Terms] AND (Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR English Abstract[ptyp])) AND English[lang])

Strategia di ricerca n°3

(("pharyngitis"[MeSH Terms] OR "pharyngitis"[All Fields]) AND ("diagnosis"[Subheading] OR

"diagnosis"[All Fields] OR "diagnosis"[MeSH Terms]) AND ("streptococcal infections"[MeSH Terms] OR ("streptococcal"[All Fields] AND "infections"[All Fields]) OR "streptococcal infections"[All Fields] OR ("streptococcal"[All Fields] AND "infection"[All Fields]) OR "streptococcal infection"[All Fields]) AND ("child"[MeSH Terms] OR "child"[All Fields] OR "children"[All Fields])) AND ("humans"[MeSH Terms] AND English[lang] AND)

Strategia di ricerca n°4

("child"[MeSH Terms] OR "child"[All Fields] OR "children"[All Fields]) AND pharyngitis[Title/Abstract] OR pharyngotonsillitis[Title/Abstract] OR (sore[Title/Abstract] AND throat[Title/Abstract] OR tonsillitis[Title/Abstract]) AND (group[Title/Abstract] AND beta-hemolytic[Title/Abstract] AND ("hematologic tests"[MeSH Terms] OR ("hematologic"[All Fields] AND "tests"[All Fields]) OR "hematologic tests"[All Fields] OR ("blood"[All Fields] AND "tests"[All Fields]) OR "blood tests"[All Fields])) AND ("humans"[MeSH Terms] AND English[lang])

Sintesi delle Prove

Totale studi reperiti: 291. Sono stati esclusi 219 studi perché non prettamente inerenti al quesito analizzato. *Totale studi selezionati 72.*

Terapia

Strategia di ricerca n°1

pharyngitis[Title/Abstract] OR pharyngotonsillitis[Title/Abstract] OR (sore[Title/Abstract] AND throat[Title/Abstract]) OR tonsillitis[Title/Abstract] OR (group[Title/Abstract] AND beta-hemolytic[Title/Abstract] AND streptococcal[Title/Abstract] AND infection[Title/Abstract]) AND (antibiotic[Title/Abstract] AND treatment[Title/Abstract]) AND ("humans"[MeSH Terms] AND (Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR English Abstract[ptyp])) AND English[lang])

Strategia di ricerca n°2

pharyngitis[Title/Abstract] OR pharyngotonsillitis[Title/Abstract] OR (sore[Title/Abstract] AND throat[Title/Abstract]) OR tonsillitis[Title/Abstract] OR (group[Title/Abstract] AND beta-hemolytic[Title/Abstract] AND streptococcal[Title/Abstract] AND infection[Title/Abstract]) AND carrier[Title/Abstract] AND ("humans"[MeSH Terms] AND (Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp])) AND English[lang] AND)

Strategia di ricerca n°3

pharyngitis[Title/Abstract] OR pharyngotonsillitis[Title/Abstract] OR (sore[Title/Abstract] AND throat[Title/Abstract]) OR tonsillitis[Title/Abstract] OR (group[Title/Abstract] AND beta-hemolytic[Title/Abstract] AND streptococcal[Title/Abstract] AND infection[Title/Abstract]) AND pain[Title/Abstract] AND relief[Title/Abstract] AND ("humans"[MeSH Terms] AND (Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp])) AND English[lang])

Strategia di ricerca n°4

pharyngitis[Title/Abstract] OR pharyngotonsillitis[Title/Abstract] OR (sore[Title/Abstract] AND throat[Title/Abstract]) OR tonsillitis[Title/Abstract] OR (group[Title/Abstract] AND beta-hemolytic[Title/Abstract] AND streptococcal[Title/Abstract] AND infection[Title/Abstract]) AND symptomatic[Title/Abstract] AND ("humans"[MeSH Terms] AND (Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR English Abstract[ptyp])) AND English[lang])

Strategia di ricerca n°5

pharyngitis[Title/Abstract] OR pharyngotonsillitis[Title/Abstract] OR (sore[Title/Abstract] AND throat[Title/Abstract]) OR tonsillitis[Title/Abstract] OR (group[Title/Abstract] AND beta-hemolytic[Title/Abstract] AND streptococcal[Title/Abstract] AND infection[Title/Abstract]) AND (homeopathy[Title/Abstract] OR homeopathic[Title/Abstract]) AND ("humans"[MeSH Terms]

AND (Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR English Abstract[ptyp]) AND English[lang])

Strategia di ricerca n°6

pharyngitis[Title/Abstract] OR pharyngotonsillitis[Title/Abstract] OR (sore[Title/Abstract] AND throat[Title/Abstract]) OR tonsillitis[Title/Abstract] OR (group[Title/Abstract] AND beta-hemolytic[Title/Abstract] AND streptococcal[Title/Abstract] AND infection[Title/Abstract]) AND (steroids[Title/Abstract] OR ibuprofen[Title/Abstract] OR nonsteroidal anti-inflammatory drug[Title/Abstract]) AND ("humans"[MeSH Terms] AND (Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR English Abstract[ptyp]) AND English[lang])

Sintesi delle Prove

Totale studi reperiti: 201. Sono stati esclusi 110 studi perché non prettamente inerenti al quesito analizzato. Totale studi selezionati 91.

Complicanze locali a breve termine

Strategia di ricerca n°1

retropharyngeal[Title/Abstract] OR parapharyngeal[Title/Abstract]) AND abscess[Title/Abstract] AND children[Title/Abstract] AND (English[lang])

Sintesi delle Prove

Totale studi reperiti: 55. Sono stati esclusi 38 studi perché non prettamente inerenti al quesito analizzato. Totale studi selezionati 17.

Stato di portatore

Strategia di ricerca n°1

((("pharyngitis"[MeSH Terms] OR "pharyngitis"[All Fields]) AND ("streptococcus"[MeSH Terms] OR "streptococcus"[All Fields]) AND carriers[All Fields] AND ("child"[MeSH Terms] OR

"child"[All Fields] OR "children"[All Fields])) AND (English[lang])

Strategia di ricerca n°2

((("carrier state"[MeSH Terms] OR ("carrier"[All Fields] AND "state"[All Fields]) OR "carrier state"[All Fields] OR "carrier"[All Fields]) AND ("streptococcus"[MeSH Terms] OR "streptococcus"[All Fields]) AND ("pharyngitis"[MeSH Terms] OR "pharyngitis"[All Fields]))) AND (English[lang])

Sintesi delle Prove

Totale studi reperiti: 84. Sono stati esclusi 68 studi perché non prettamente inerenti al quesito analizzato. *Totale studi selezionati 16*

PREMESSA

Analisi sistematica delle diverse raccomandazioni stabilite dalle linee-guida internazionali precedenti e principali controversie nella gestione della faringite acuta nel bambino

Attualmente non vi è accordo sulla gestione clinica della faringotonsillite acuta da SBEA (*American Academy of Pediatrics*, 2009; Choby BA, 2009; Ebell MH, 2000; Gerber MA, 2007; Gerber MA, 2009; Shaikh N, 2010). In Nord America e in Europa sono state sviluppate fino ad oggi numerose linee guida con notevoli discrepanze. Abbiamo analizzato le principali linee guida pubblicate in letteratura nei paesi occidentali in modo da metterne in luce le differenze. E' stata pertanto condotta una ricerca nella letteratura attraverso i *database* Cochrane Library, EMBASE, TRIP and MEDLINE dalla loro creazione fino al 28 aprile 2011 utilizzando i termini: “*pharyngitis*”, “*clinical protocols*”, “*practice guidelines*”, “*Streptococcus pyogenes*”. I risultati della ricerca sono stati valutati attentamente e gli articoli non pertinenti o ridondanti sono stati esclusi. Sono state incluse solo le linee guida nazionali. Inoltre, per completezza, abbiamo incluso l'unica linea guida italiana peraltro regionale al momento disponibile (Emilia Romagna), non essendo fino ad ora disponibile alcuna linea guida nazionale in Italia.

Sono state identificate 12 linee guida nazionali: 6 europee (Francia, Regno Unito, Finlandia, Olanda, Scozia, Belgio), 5 statunitensi ed una canadese (*Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé*, 2003; Bisno AL, 2002; De Meyere M, 1999; Duodecim, 2001; Gerber MA, 2009; Institute for Clinical System Improvement, 2005; *National Institute for Health and Clinical Excellence* - NICE, 2008; *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*, 2010; Snow V, 2001; Starreveld JS, 2008; *British Columbia Ministry of Science*) (Tabella 1).

Confronto tra le raccomandazioni

In base alle principali differenze nella gestione della faringotonsillite acuta abbiamo suddiviso le linee guida analizzate in due gruppi. Il primo, composto dalle linee guida nord-americane (Bisno AL, 2002; Gerber MA, 2007; *Institute for Clinical System Improvement*, 2005; Snow V, 2001),

francesi (*Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé*, 2003) e finlandesi (Duodecim, 2010), ritiene fondamentale ottenere una diagnosi di faringotonsillite acuta da SBEA con conferma microbiologica in modo da intraprendere la terapia antibiotica e prevenire così le complicanze suppurative e la malattia reumatica. Il secondo gruppo invece, comprendente le linee guida del Regno Unito (*National Institute for Health and Clinical Excellence - NICE*, 2008), scozzesi (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*, 2010), olandesi (Starreveld JS, 2008), e belghe (De Meyere, 1999), considera la faringotonsillite, anche se di eziologia streptococcica, una patologia benigna ed autolimitantesi, data la bassa incidenza di complicanze suppurative e di malattia reumatica nei paesi industrializzati. L'ottica di queste linee guida è focalizzata sull'uso giudizioso di antibiotici (Centor RM, 2007; De Meyere M, 1999; Del Mar CB, 2006). In accordo con tali linee guida i test microbiologici non dovrebbero essere utilizzati di *routine* dal momento che gli antibiotici hanno solo un limitato effetto nel ridurre la durata di malattia e non influenzerebbero significativamente l'incidenza di complicanze suppurative e non nei paesi industrializzati (De Meyere M, 1999; Del Mar CB, 2006). Il trattamento antibiotico in quest'ottica viene riservato a casi ben selezionati, come illustrato in dettaglio nei paragrafi successivi.

Differenze nella diagnosi

Tutte le linee guida concordano nel non raccomandare esami ematici (titolo antistreptolisinico, proteina C reattiva, conta leucocitaria). Le maggiori controversie riguardano l'uso dei test microbiologici (colturale su tampone faringeo e test rapido per SBEA). Le linee guida che non raccomandano l'esecuzione di indagini microbiologiche basano il loro rationale sul fatto che lo scopo principale di riconoscere e trattare la faringotonsillite da SBEA - ovvero la prevenzione della febbre reumatica - è stato dimostrato esclusivamente in studi risalenti agli anni '50 e '60. Inoltre, l'incidenza della malattia reumatica è bassa nei paesi industrializzati per cui l'uso di antibiotici su larga scala, con i relativi costi e gli effetti collaterali che comporta, per prevenire le rare complicanze, ha un rapporto costo-beneficio svantaggioso. Al contrario le linee guida che

raccomandano l'esecuzione di test microbiologici per la diagnosi basano il loro razionale sulla prevenzione della malattia reumatica che, seppur rara, è una patologia grave. In questa ottica gli autori raccomandano l'esecuzione di test diagnostici e il trattamento tempestivo della faringotonsillite da SBEA. Le figure 3 e 4 mostrano le differenze tra le linee guida nella gestione diagnostico terapeutica della faringite. In accordo con le linee-guida NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence* - NICE, 2008) la diagnosi dovrebbe basarsi sui sintomi e sui segni clinici da interpretare attraverso l'uso del *Centor score*. Tale *score* clinico, calcolato in base all'età del soggetto e a dati clinici, stima la probabilità di faringite streptococcica nel bambino e nell'adulto. Analogamente, le linee guida scozzesi affermano che non dovrebbero essere eseguiti di *routine* né il tampone faringeo né il test rapido per SBEA. Al contrario le linee guida statunitensi (Bisno AL, 2002; Gerber MA, 2009; Snow V, 2001) e francesi (*Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé*, 2003) richiedono la conferma microbiologica per poter porre diagnosi di faringotonsillite da SBEA, per cui in tutti i casi in cui sia sospettata l'eziologia batterica dovrebbero essere effettuati il test rapido o il tampone faringeo. Tra le linee guida statunitensi sia quelle pubblicate dalla *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) (Bisno AL, 2002) sia quelle dell'*American College of Physicians – US Centers for Disease Control and Prevention* (ACP-ASIM) (Snow V, 2001) raccomandano l'uso del *Centor score* come *screening* per identificare i pazienti da sottoporre a test rapido per SBEA. Tuttavia, i due algoritmi sono leggermente diversi. Le linee guida IDSA raccomandano di effettuare un test microbiologico nei casi in cui il *Centor score* sia maggiore o pari a 2, mentre quelle della ASIM richiedono la conferma microbiologica solo per un *Centor score* di 3. Gli adulti con *Centor score* di 4, infatti, secondo le linee guida ASIM dovrebbero essere trattati senza bisogno di una conferma microbiologica, dato che in questo gruppo di pazienti la diagnosi di faringotonsillite da SBEA può essere posta ragionevolmente anche solo su base clinica (Snow V, 2001). E' stato tuttavia sottolineato come tale approccio potrebbe associarsi ad un sovra-trattamento dal momento che solo il 50% dei pazienti con un *Centor score* pari a 4 hanno realmente una faringotonsillite da SBEA (Centor RM, 2007). Le linee guida della *American*

Academy of Pediatrics (American Academy of Pediatrics, 2009) raccomandano di effettuare una conferma microbiologica di infezione da SBEA in tutti i casi sospetti. I fattori da considerare nella decisione di effettuare il test rapido sono: età sopra i 3 anni, presenza di segni e sintomi suggestivi di infezione da SBEA, stagionalità, epidemiologia familiare e di comunità inclusi i contatti con soggetti con infezione da SBEA e la presenza in famiglia di soggetti con storia di malattia reumatica o glomerulonefrite post-streptococcica (*American Academy of Pediatrics, 2009*). Nei bambini con segni e sintomi suggestivi di infezione virale (coriza, congiuntivite, raucedine, stomatite, diarrea) non dovrebbero essere effettuati test microbiologici. L'esecuzione di tampone faringeo dopo il trattamento è indicata solo per pazienti ad alto rischio di malattia reumatica o glomerulonefrite post-streptococcica (*American Academy of Pediatrics, 2009*). Dal momento che oggi sono disponibili test rapidi con una buona sensibilità e specificità, alcune linee guida statunitensi (Bisno AL, 2002; Snow V, 2001) non raccomandano più, come invece avveniva in passato, di effettuare un esame colturale su tampone faringeo nei casi in cui il test rapido risulti negativo. Ciò è valido nel caso di pazienti adulti mentre è ancora considerata necessaria la conferma nel bambino (*American Academy of Pediatrics, 2009; Bisno AL, 2002; Snow V, 2001*). Pertanto tutte le linee-guida statunitensi, francesi e finlandesi raccomandano nel bambino l'esecuzione di un esame colturale di conferma quando il test rapido per SBEA risulti negativo (*Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé 2003; American Academy of Pediatrics, 2009; Bisno AL . 2002; Gerber MA., 2009; Institute for Clinical System Improvement, 2005; Snow V, 2001*). Variano le età di riferimento per questa raccomandazione come riportato in tabella 2.

Le recenti linee guida della *American Heart Association (AHA)* raccomandano che la conferma con esame colturale di un test rapido negativo venga effettuata anche per il paziente adulto (Gerber MA, 2009). Le linee guida francesi consigliano di effettuare il test rapido nei casi sospetti di infezione da SBEA, mentre non considerano una procedura di routine il tampone faringeo che viene riservato alla conferma diagnostica di un test rapido negativo in casi selezionati con fattori di rischio per malattia reumatica (storia personale di malattia reumatica, diffusione di ceppi reumatogeni sul

territorio, condizioni ambientali promiscue) (*Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé*, 2003). Nella tabella 2 sono riassunte le differenze nelle raccomandazione per la diagnosi di faringotonsillite da SBEA in base alle diverse linee guida.

La Linea Guida della Regione Emilia Romagna sostiene che nessun singolo segno clinico è in grado di diagnosticare correttamente la faringotonsillite streptococcica e promuove l'utilizzo dello score composito di McIsaac per guidare un percorso diagnostico-terapeutico razionale ed efficiente. Nel valutare un bambino con sospetta faringotonsillite streptococcica, in caso di *score* di McIsaac >1 , il medico dovrebbe utilizzare un test rapido, di sensibilità e specificità note, prima di decidere la strategia terapeutica. L'esame colturale di conferma viene raccomandato in caso di test rapido negativo quando lo *score* sia pari a 3-4 con alto sospetto clinico (contatto stretto con un paziente infetto, o rash scarlattiniforme, o periodo dell'anno in cui si registra un numero di infezioni streptococciche superiore all'atteso) oppure in ogni caso in cui lo *score* sia pari a 5 (Agenzia Sanitaria e Sociale Regione Emilia Romagna, 2007).

Quando e se trattare

Dal momento che nel Regno Unito non è raccomandato l'impiego di esame colturale e test rapidi per SBEA, il pediatra dovrebbe basarsi esclusivamente sulla clinica per decidere se trattare o meno il bambino (Dowell SF, 1998). Nelle linee guida della NICE il trattamento antibiotico è quindi raccomandato solo nel caso che il paziente abbia un *Centor score* di 3 o maggiore (*National Institute for Health and Clinical Excellence - NICE*, 2008). Sono invece consigliati l'immediata prescrizione antibiotica e l'esecuzione di esami di approfondimento nei pazienti che presentino segni e sintomi di interessamento sistemico o presentino segni o sintomi suggestivi di una malattia grave e/o di complicanze (in particolare polmonite, mastoidite, ascesso peritonsillare, cellulite peritonsillare, complicanze intraoculari e intracraniche) o che siano ad alto rischio di complicanze per la presenza di una co-morbidità preesistente (patologie cardiache, polmonari, renali o epatiche di rilievo, malattie neuromuscolari, immunodepressione, fibrosi cistica, prematurità) (*National Institute for Health and Clinical Excellence - NICE*, 2008). Alcuni studi mostrano come, a dispetto

delle raccomandazioni NICE, la prescrizione di antibiotici per le infezioni delle prime vie aeree sia aumentata negli anni. Sembrerebbe pertanto che le linee guida NICE siano a rischio di essere ignorate (Thompson PL, 2009).

Le recenti linee guida della *AHA* sostengono che la terapia antibiotica accorci il decorso clinico, riduca il tasso di complicanza suppurative, il rischio di trasmissione e prevenga la malattia reumatica se iniziata entro 9 giorni dall'esordio dei sintomi (Gerber MA, 2009; Bisno AL, 2002). La terapia antibiotica dovrebbe essere prescritta in tutti i casi in cui il test rapido o il tampone risultino positivi per SBEA (Gerber MA, 2009; Bisno AL, 2002). In contrasto con questo, un *position paper* dell' *American College of Physicians - American Society of Internal Medicine/American Academy of Family Physicians/US Centers for Disease Control and Prevention (ASIM)* considera che i pazienti adulti con *Centor score* di 4 dovrebbero essere trattati direttamente senza effettuare esami microbiologici, che sono invece da riservare ai casi con *Centor score* di 2 o 3 (*Institute for Clinical System Improvement, 2005*).

Negli USA è stato riportato che i test rapidi per SBEA sono meno utilizzati rispetto a quanto raccomandato dalle linee guida disponibili (Linder JA, 2005). Il test rapido viene effettuato solo nel 63% dei bambini con faringite e gli antibiotici sono prescritti nel 53% dei bambini, percentuale ben superiore alla prevalenza attesa di faringite da SBEA. Vi è inoltre una significativa differenza nella prescrizione di antibiotici tra bambini in cui è stato eseguito il test rapido e quelli non sottoposti a indagini microbiologiche, a dimostrazione del fatto che l'esecuzione del test è associata a una riduzione nell'uso di antibiotici (Linder JA, 2005).

In tutte le linee guida la terapia antibiotica non trova indicazione nei soggetti portatori di SBEA, salvo rare eccezioni che tutte riportano (recrudescenza di malattia reumatica o glomerulonefrite post-streptococcica, storia familiare di malattia reumatica, episodi ricorrenti nonostante adeguata terapia antibiotica di faringite da SBEA sintomatica e documentata nei familiari) (*American Academy of Pediatrics*, 2009; Bisno AL, 2002; Choby BA, 2009; Ebell MH, 2000; Gerber MA, 2007; Gerber MA, 2009; *Institute for Clinical System Improvement, 2005* ; Snow V, 2001).

Terapia antibiotica: quale farmaco?

SBEA è al momento sempre sensibile alla penicillina in qualunque *setting* (Gerber MA, 2009; Bisno AL, 2002). Pertanto, tutte le linee guida sono in accordo nell'indicare un betalattamico come trattamento di prima scelta per la faringite da SBEA. Sebbene la penicillina V sia il farmaco di scelta, l'amoxicillina è ugualmente efficace e ed ha una buona palatabilità, ed è quindi un'ottima opzione terapeutica nel bambino (*American Academy of Pediatrics*, 2009; Gerber MA, 2009). Le opzioni terapeutiche raccomandate dalla AHA e AAP sono riportate in Tabella 3 (*American Academy of Pediatrics*, 2009; Gerber MA, 2009). E' stato recentemente proposto nelle linee guida AHA il trattamento con amoxicillina in monosomministrazione, che tuttavia non è universalmente accettato (*American Academy of Pediatrics*, 2009; Gerber MA, 2009). La AAP considera che la monosomministrazione giornaliera possa essere consigliata purché possa essere assicurata una stretta aderenza alla terapia da parte della famiglia (*American Academy of Pediatrics*, 2009). Le raccomandazioni della AHA e della AAP si basano sul risultato di 3 studi clinici randomizzati (RCT), includenti complessivamente di 662 bambini con faringite da SBEA, randomizzati a ricevere amoxicillina una volta al giorno o penicillina V 2-3 volte al giorno, che dimostrano la non inferiorità dell'amoxicillina in monosomministrazione (Shvartzman P, 1993; Feder HM, 1999; Lennon DR, 2008). Un solo RCT su 652 pazienti ha paragonato l'amoxicillina in monosomministrazione con amoxicillina in 2 somministrazioni giornaliere non trovando differenze significative tra i 2 gruppi in nessuno degli *outcomes* (Clegg HW, 2006). Dobbiamo tuttavia ricordare che, per il momento, la terapia con amoxicillina in monosomministrazione non è approvata né dalla *Food and Drug Administration* (FDA) né dalla *European Medicines Agency* (EMA) per la prevenzione primaria della malattia reumatica. Per quanto riguarda l'uso delle cefalosporine, alcuni autori hanno suggerito che queste possano avere un'efficacia maggiore della penicillina nel trattamento della faringotonsillite da SBEA (Casey JR, 2004; Casey JR, 2007; Altamimi S, 2009). Nessuna linea guida raccomanda però le cefalosporine come terapia di prima scelta della faringotonsillite da SBEA. Il loro uso è quindi limitato ai pazienti allergici alla

penicillina, per i quali possono rappresentare una valida alternativa ai macrolidi (*Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé*, 2003; *American Academy of Pediatrics*, 2009; Bisno AL, 2002; *Institute for Clinical System Improvement*, 2005 ; Duodecim, 2001; Gerber MA, 2009; *National Institute for Health and Clinical Excellence - NICE*, 2008; *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*, 2010; Snow V, 2001; Starreveld JS, 2008). Un altro tema controverso è la possibilità di accorciare la durata della terapia antibiotica a meno di 10 giorni (Del Mar CB, 2006; Falagas ME, 2008; Pichichero ME, 2008; Shah D, 2009). Al momento attuale tutte le linee guida nazionali concordano nell'affermare che il trattamento della faringotonsillite streptococcica debba avere una durata di almeno 10 giorni in tutti i casi. I genitori o tutori dovrebbero essere adeguatamente informati che, sebbene il miglioramento clinico si verifichi generalmente entro 4-5 giorni, la terapia deve essere proseguita fino al 10 giorno al fine di eradicare il batterio. La sola eccezione è rappresentata dalla Linea Guida della Regione Emilia Romagna che consiglia 6 giorni di trattamento con amoxicillina (Agenzia Sanitaria e Sociale Regione Emilia Romagna, 2007).

Tabella 1 Linee guida Nazionali incluse nella nostra analisi con relativo anno di pubblicazione e voce bibliografica

Paese	Linee guida	Anno	Bibliografia
Stati Uniti d'America	American Heart Association (AHA)	2009	Bisno AL, 2002
	American Academy of Pediatrics (AAP)	2009	American Academy of Pediatrics, 2009
	Institute for Clinical System Improvement (ICSI)	2005	Institute for Clinical System Improvement (ICSI),2005
	Infectious Diseases Society of America (IDSA)	2002	Bisno AL, 2002
	American College of Physicians Internal Medicine (ACP)	2001	Snow V, 2001
Canada	Canadian Medical Association	2003	British Columbia Ministry of Science; 2010
Gran Bretagna	National Institute for Health and Clinical Excellence	2008	National Institute for Health and Clinical Excellence - NICE, 2008
Scozia	Scottish Intercollegiate Guidelines Network	1999	Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2010
Francia	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé	2005	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, 2003
Finlandia	Finnish Medical Association	2007	Duodecim, 2001
Olanda	Dutch College of General Practitioners	2008	Starreveld JS, 2008
Belgio	Scientific Society of Flemish General Practitioners	1999	De Meyere M, 1999

Tabella 2: Management della faringite da SBEA in accordo con le linee guida nazionali selezionate (*Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé*, 2003; *American Academy of Pediatrics*, 2009; Bisno AL, 2002; Institute for Clinical System Improvement, 2005; Choby BA, 2009; De Meyere M, 1999; Duodecim, 2001; Ebell MH, 2000; Gerber MA, 2007; Gerber MA, 2009; *National Institute for Health and Clinical Excellence NICE*, 2008; Scottish Intercollegiate Guidelines Network; Snow V, 2001; Starreveld JS, 2008, British Columbia Ministry of Science, 2010)

	ACP-ASIM	IDSA	AHA, 2009 AAP, 2009	U.K.	Canada	Scozia	Finlandia	Francia	Olanda	Belgio
Screening	Criteri Centor	Parametri clinici ed epidemiologici	Parametri clinici ed epidemiologici	Criteri Centor	Parametri clinici ed epidemiologici	Criteri Centor	Parametri clinici ed epidemiologici	Parametri clinici ed epidemiologici	Parametri clinici ed epidemiologici	Parametri clinici ed epidemiologici
Diagnosi	Eseguire un test rapido solo se il punteggio Centor è 2 o 3	Eseguire un test rapido o esame culturale in tutti i pazienti a rischio	Eseguire un test rapido o esame culturale in tutti i pazienti a rischio	Diagnosi clinica se punteggio Centor ≥ 3	Eseguire esame culturale (non test rapido) in tutti i pazienti a rischio	Il tampone faringeo non dovrebbe essere effettuato di routine. Da utilizzare in caso di episodi ricorrenti nell'adulto, quando venga considerata l'ipotesi della tonsillectomia	Eseguire un test rapido o esame culturale in tutti i pazienti a rischio	Eseguire un test rapido in tutti i pazienti a rischio	Il tampone faringeo non dovrebbe essere effettuato di routine.	Test rapido e esame culturale non sono raccomandati
Esame culturale in caso di test rapido negativo	Adulti: no Bambini: si	Adulti: no Bambini: si	Adulti: si Bambini: si	Non applicabile	Non applicabile	Non applicabile	Adulti e bambini con più di 3 anni: si. Nei bambini sotto ai 3 anni la tonsillite streptococcica è così rara che un test rapido negativo non è necessario che sia controllato con un esame culturale	Adulto: no eccetto in caso di fattori di rischio per malattia reumatica * Bambini: sopra i 5 anni	Non applicabile	Non applicabile

<p>Quando trattare?</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Centor ≥ 4 • Test rapido o colturale positivo 	<ul style="list-style-type: none"> • Test rapido o colturale positivo 	<ul style="list-style-type: none"> • Test rapido o colturale positivo 	<ul style="list-style-type: none"> • Centor ≥ 3 • Presenza di altri segni e sintomi (vedi nel testo) 	<ul style="list-style-type: none"> • Esame colturale positivo 	<ul style="list-style-type: none"> • Gli antibiotici non dovrebbero essere utilizzati di routine • Nei casi severi è consigliata l'antibiotico terapia 	<ul style="list-style-type: none"> • Test rapido o colturale positivo 	<ul style="list-style-type: none"> • Test rapido o colturale positivo 	<ul style="list-style-type: none"> • La terapia antibiotica è consigliata solo per i pazienti a rischio di complicanze 	<ul style="list-style-type: none"> • La terapia antibiotica è consigliata solo per i pazienti a rischio di complicanze severe
--------------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	---	--

Tabella 3. Indicazioni terapeutiche della AHA (Gerber MA, 2009) e AAP (*American Academy of Pediatrics*, 2009).

Farmaco	Dose	Via di somministrazione	Durata
Penicilline:			
Penicillina V	Bambini <27 kg: 400 000 U (250 mg) 2 -3 volte/die; Bambini ≥27 kg, adolescenti e adulti: 800 000 (500 mg) 2-3 volte/die	Orale	10 giorni
Amoxicillina	50 mg/kg monosomministrazione (massimo 1 g)	Orale	10 giorni
Benzatin Penicillina G	Bambini <27 kg: 600 000 U (375 mg); Bambini ≥27 kg, adolescenti e adulti: 1 200 000 U (750 mg)	Intramuscolare	Monosomministrazione
Per i soggetti allergici alla penicillina:			
Cefalosporine a largo spettro (cefalexina, cefadroxile)	Variabile	Orale*	10 giorni
Clindamicina	20 mg/kg/die suddiviso in 3 dosi (max 1.8 g/die)	Orale	10 giorni
Azitromicina	12 mg/kg monosomministrazione (max 500 mg)	Orale	5 giorni
Claritromicina	15 mg/kg/die suddiviso in 2 dosi (max 250 mg/dose)	Orale	10 giorni

* I soggetti con ipersensibilità alla penicillina immediata/tipo I non dovrebbero essere trattati con una cefalosporina (*American Academy of Pediatrics, Committee of Infectious Diseases, 2006*)

Eziologia

Il 10% delle cellule che costituiscono il nostro corpo sono umane mentre il rimanente 90% sono microbiche, la maggior parte delle quali associate al tratto gastrointestinale.

I microrganismi associati a particolari tessuti del nostro corpo vengono definiti "microbiota" o, più impropriamente, "flora normale" o "flora autoctona". Il microbiota è costituito da microrganismi saprofiti e stabilisce un'associazione dinamica e benefica con i tessuti colonizzati. Non tutti i tessuti del nostro corpo forniscono condizioni favorevoli per la crescita di microrganismi. Molti distretti organici sono infatti sterili. Al contrario, uno specifico e caratteristico microbiota è associato con numerose superfici corporee, con differenti popolazioni microbiche colonizzanti la superficie della pelle, della cavità orale, del tratto respiratorio, gastrointestinale e genitourinario.

Ognuna delle varie sezioni delle alte vie respiratorie presenta un microbiota caratteristico, ma un microbiota residente è presente soltanto nel distretto faringo-tonsillare. Tra i batteri che colonizzano questo distretto vi sono numerosi batteri aerobi (obbligati o facoltativi) non patogeni, quali streptococchi viridanti (*Streptococcus anginosus*, *Streptococcus constellatus*, *Streptococcus cristatus*, *Streptococcus gordonii*, *Streptococcus intermedius*, *Streptococcus milleri*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus parasanguis*), neisserie (*Neisseria cinerea*, *Neisseria mucosa*, *Neisseria sicca*, *Neisseria subflava*), corinebatteri (*Corynebacterium pseudodiphthericum*, *Corynebacterium ulcerans*, *Corynebacterium xerosis*) e *Gemella haemolysans*. Ma dalla faringe dei bambini sani vengono frequentemente isolate anche specie batteriche note per la loro patogenicità, sia aerobiche, come *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* e *Streptococcus pyogenes* (o streptococco β -emolitico di gruppo A), sia anaerobiche (obbligate o facoltative), quali *Peptostreptococcus spp.*, *Bacteroides spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Prevotella spp.* e *Porphyromonas spp.*

Molte specie del genere *Haemophilus*, bacilli pleomorfi gram-negativi e aerobi facoltativi, sono abituali commensali della faringe. Tra queste la specie di gran lunga più importante è *Haemophilus influenzae*, che, sebbene sia considerato un patogeno primario, si ritrova nel microbiota normale del rinofaringe. Peraltro, l'incidenza dello stato di portatore di *Haemophilus influenzae* nel bambino è significativamente più alta che nell'adulto (Gunnarsson RK, 1998).

Anche alcune specie del genere *Moraxella*, corti bacilli o coccobacilli gram-negativi e aerobi obbligati, sono spesso presenti nel rinofaringe, che rappresenta addirittura il principale habitat naturale delle specie di *Moraxella* più diffuse, ovvero *Moraxella catarrhalis* e *Moraxella lacunata*. *Moraxella catarrhalis* è però poco frequentemente presente negli adulti sani (~2%), mentre è spesso presente nei bambini, soprattutto se di età prescolare (oltre il 25%) (Gunnarsson RK, 1998)

Anche *Streptococcus pneumoniae*, comunemente detto pneumococco, può essere isolato dalla faringe di individui sani, ed è stato osservato con maggiore frequenza nei bambini che negli adulti (Borer A, 2001; Gunnarsson RK, 1998).

Gli stafilococchi, e in particolare le specie *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis*, cocci gram-positivi, asporigeni e aerobi facoltativi, si ritrovano spesso nel rinofaringe di bambini dopo la prima infanzia.

Quando in un bambino sano, tra i batteri colonizzanti la faringe vi è lo streptococco β -emolitico appartenente al gruppo A di Lancefield (SBEA), o *Streptococcus pyogenes*, il bambino viene definito portatore di SBEA. Sebbene lo stato di portatore non sia generalmente associato con effetti negativi per la salute, l'isolamento di SBEA da un bambino che presenta sintomi di faringotonsillite, può confermare la diagnosi clinica.

La faringotonsillite è un' infezione a carico delle tonsille e della faringe, caratterizzata da sintomi quali mal di gola, con o senza febbre, tosse, disfagia, disfonia, che riguarda prevalentemente l'età pediatrica.

La causa più frequente di faringotonsillite sono i virus, ed in particolare i virus respiratori come *rhinovirus*, *coronavirus*, *adenovirus*, virus dell'influenza A e B e virus parainfluenzali. Altri agenti virali responsabili di faringotonsillite acuta includono *enterovirus* (es. *coxsackievirus*) ed *Herpesvirus* (es. virus dell'*Herpes simplex* 1 e 2, virus di Epstein-Barr, *cytomegalovirus*).

Solo il 30% circa delle faringotonsilliti è ad eziologia batterica. Sebbene non sia stata ancora pienamente definita quale sia l'importanza relativa degli agenti batterici coinvolti in tale infezione il batterio più frequentemente responsabile di faringotonsillite è di gran lunga SBEA, cui sono solitamente attribuiti tra il 15 e il 30% dei casi di faringotonsillite nei bambini (Bisno AL, 2004), ma che può essere coinvolto anche con una frequenza superiore al 30% (Varaldo PE, 1999).

Gli streptococchi β -emolitici appartenenti ai gruppi C e G di Lancefield (es. *Streptococcus dysgalactiae subsp. equisimilis*) hanno causato ben documentate epidemie di faringotonsillite di origine alimentare (Bisno AL, 2004), ma la loro importanza nel causare faringotonsilliti endemiche o sporadiche è incerta. Gli streptococchi non appartenenti al gruppo A. Sono infatti spesso commensali del tratto respiratorio superiore e vengono quindi frequentemente isolati anche da individui asintomatici, rendendo così piuttosto difficile differenziare la colonizzazione dall'infezione. È opinione diffusa che gli streptococchi β -emolitici dei gruppi C e G possano essere causa del 5-10% dei casi di faringotonsillite (Bisno AL, 2004), ma, come suggeriscono i risultati degli studi più recenti che si sono occupati di valutare il ruolo di tali batteri nella faringotonsillite, questi microrganismi possono essere associati a faringotonsillite in età pediatrica con una frequenza anche inferiore (3%) (Zaoutis T, 2004), mentre possono essere riscontrati con frequenza anche più elevata in età adulta (13%) (Tiemstra J, 2009).

Meno chiaro è invece il ruolo di numerosi degli altri agenti batterici coinvolti.

Alcuni studi suggeriscono che la colonizzazione delle tonsille da parte di certe specie batteriche aerobiche ed anaerobiche possa contribuire al processo infiammatorio causato dagli SBEA ed al fallimento della terapia con penicillina (Brook I, 2005). Un incremento della crescita di SBEA in

presenza di altri batteri, aerobi ed anaerobi, è stato dimostrato *in vitro* (Brook I, 2006a). Si ritiene che anche nei pazienti con tonsillite possa esistere una relazione sinergica tra questi microrganismi e gli SBEA. Un esempio di una potenziale relazione sinergica è la capacità di *M. catarrhalis* di aumentare l'adesione degli SBEA alle cellule epiteliali umane, mediante co-aggregazione specie-specifica (Lafontaine ER, 2004). Inoltre, in colture faringotonsillari di pazienti con faringotonsillite è stata dimostrata un'associazione tra l'isolamento di SBEA e quello di *H. influenzae* e, soprattutto, di *M. catarrhalis* (Brook I, 2006). L'associazione tra l'isolamento di SBEA e quello di *M. catarrhalis* è stata dimostrata anche in colture faringotonsillari di bambini sani (Brook I, 2006).

Per contro, gli streptococchi β -emolitici (o viridanti) e non-emolitici hanno un'attività antagonista nei confronti della colonizzazione da parte di SBEA (Brook I, 2005).

Per quanto riguarda i batteri anaerobi, ad oggi, sebbene il possibile ruolo di batteri quali *Prevotella spp.*, *Porphyromonas spp.*, *Fusobacterium spp.* ed *Actinomyces spp.* nel processo infiammatorio acuto delle tonsille sia supportato da numerose osservazioni cliniche e scientifiche (Brook I, 2005a), stabilire l'importanza del loro contributo nell'instaurarsi della patologia è difficile. Anche questi microrganismi, infatti, sono presenti sulle superfici di tonsille e faringe anche di individui sani, in misura addirittura superiore rispetto agli streptococchi non appartenenti al gruppo A. Inoltre, va aggiunto che mentre alcune specie di batteri anaerobi (*Prevotella melaninogenica*, *Bacteroides fragilis*) sembrano poter instaurare una relazione sinergica con gli SBEA, altri dati sperimentali suggeriscono che alcuni batteri anaerobi (*Prevotella spp.* e *Peptostreptococcus spp.*) possano avere un'attività antagonista nei confronti della colonizzazione da parte di SBEA (Brook I, 2005a). Tra i batteri anaerobi va infine menzionato anche *Fusobacterium necrophorum* che è oggi ritenuto tra le cause principali di patologie quali l'ascesso peritonsillare e la “*persistent sore throat syndrome*” (PSTS) (Batty A, 2005) e che sembra poter essere coinvolto anche nella faringotonsillite (Ehler Klug T, 2009). La

sua diffusione tra i pazienti di età pediatrica sembra essere molto limitata (Batty A, 2005; Rusan M, 2009; Al-Dakhail AA, 2006).

L'importanza di batteri atipici quali *Mycoplasma pneumoniae*, che è stato associato con episodi di faringotonsillite fin dalla sua scoperta, e *Chlamydothila pneumoniae* viene oggi attentamente valutata, poiché è ben noto che essi causano abbastanza frequentemente infezioni delle basse vie aeree, sintomatiche o asintomatiche. *Mycoplasma pneumoniae* è indubbiamente causa di alcuni casi di faringotonsillite, ma con quale frequenza è incerto, giacché viene isolato con frequenza variabile da pazienti con faringotonsillite sintomatica (Bisno AL, 2001; Esposito S, 2002; Esposito S, 2004). *Chlamydothila pneumoniae*, viene individuata con minore frequenza e sembra essere solo un potenziale co-patogeno (Bisno, AL, 2001; Esposito S, 2004). Peraltro, quando gli episodi di faringotonsillite causati da questi due batteri non sono associati a malattie delle basse vie respiratorie, è estremamente difficile che vengano diagnosticati, dato che i metodi sierologici e colturali tradizionali richiedono tempi lunghi.

Ulteriori cause di faringotonsillite in età pediatrica sono *Corynebacterium diphtheriae* (von Hunolstein C, 2003) e *Arcanobacterium hemolyticum* (precedentemente classificato nel genere *Corynebacterium*) (Chen Y, 2005), ma, anche in questo caso, tali batteri sono responsabili solo di episodi occasionali.

Infine, non va dimenticato che, malgrado la vasta gamma di fini tecnologie disponibili e la facile accessibilità del sito sede di infezione, circa il 30% di tutte le faringotonsilliti non riceve alcun tipo di diagnosi eziologica.

Da questa disamina sui possibili agenti di faringotonsillite appare evidente che SBEA rappresenta l'elemento dominante di situazioni che possono risentire favorevolmente di un trattamento antibiotico essendo altri patogeni batterici incapaci di determinare le temibili complicanze che SBEA può invece sostenere. Pertanto, quando il medico valuta un paziente con faringotonsillite, la domanda essenziale cui è tenuto a dare risposta concerne il grado di probabilità che la sindrome sia causata o meno da SBEA. Anche se andrebbe tenuto in debita

considerazione che, poiché, come detto, i batteri commensali hanno, in alcuni casi, un'attività antagonista nei confronti della infezione da parte di batteri patogeni, l'instaurarsi di un'infezione viene facilitato quando il numero di batteri commensali diminuisce, per varie cause naturali o per la somministrazione di antibiotici attivi sui commensali ma non sui patogeni.

LA DIAGNOSI CLINICA

Premessa

L'esame obiettivo dell'orofaringe rappresenta il metodo migliore per porre una diagnosi di faringotonsillite ma solo raramente offre elementi sufficienti ad un sicuro inquadramento eziologico. Solitamente si osserva una diffusa iperemia della mucosa tonsillare, più o meno estesa al faringe, che può associarsi ad altri segni quali essudato tonsillare, petecchie sul palato molle o, più raramente, lesioni ulcerose. L'essudato tonsillare, biancastro o francamente purulento, è spesso considerato elemento esclusivamente correlato con l'eziologia da SBEA. In realtà molti virus, ed in particolare *adenovirus* e virus di Epstein-Barr, possono determinare una tonsillite essudativa sovrapponibile, se non addirittura più marcata, a quella ritenuta tipica di SBEA. Le petecchie sono spesso associate ad una eziologia streptococcica, mentre le lesioni ulcerative sono più spesso associate alle forme virali.

Alcuni dati epidemiologici e sintomi associati ai segni locali di faringotonsillite sono stati considerati capaci di contribuire a formulare una diagnosi eziologica. L'esordio acuto, l'assenza di altre patologie acute a carico dell'apparato respiratorio nel nucleo familiare, l'insorgenza nel tardo inverno o all'inizio della primavera, l'età superiore ai 3-4 anni, la febbre elevata, la faringodinia intensa, la cefalea e la linfadenopatia laterocervicale dolente erano considerati tipici della patologia da SBEA. Le forme virali, invece, si riteneva fossero caratterizzate da una sintomatologia sistemica più modesta, con minor temperatura febbrile, ma concomitante coinvolgimento delle vie aeree superiori, dalla presenza di familiari con patologia analoga, dall'esordio più graduale, solitamente nella stagione estiva, e dall'interessamento elettivo dei primissimi anni di vita.

QUESITO N° 1

E' POSSIBILE DISTINGUIRE CLINICAMENTE UNA FARINGOTONSILLITE DA STREPTOCOCCO β -EMOLITICO DI GRUPPO A (SBEA) RISPETTO A FARINGOTONSILLITI DA ALTRA CAUSA ?

La revisione sistematica di Ebell (Ebell MH, 2000), basata sugli studi pubblicati fino al 2000, e lo studio prospettico di coorte di Lin (Lin MH, 2003), sulla valutazione del valore predittivo di segni e sintomi associati a faringite, indicano che nessun singolo elemento anamnestico né di obiettività clinica è sufficientemente accurato da poter escludere o diagnosticare una faringotonsillite streptococcica.

La combinazione di 2 o 3 segni/sintomi permette di elevare il valore predittivo fino ad un *range* variabile dal 70 al 90% e quello predittivo negativo fra il 85 e 95%, ma solo una minoranza dei bambini con faringite ha questo tipo di presentazione clinica (Lin MH, 2003).

Secondo lo studio retrospettivo di Hossain (Hossain P, 2003) l'età non costituisce un fattore di differenziazione fra eziologia da SBEA ed altre eziologie, in quanto la sintomatologia non è significativamente diversa fra bambini di età inferiore o superiore a 3 anni.

L'utilizzo della combinazione di segni e sintomi suggerita dalla *World Health Organization* (WHO) (faringodinia e essudato e/o linfadenopatia satellite) e integrata nel programma *Integrated Management of Childhood Illness* (IMCI) non raggiunge una accuratezza soddisfacente, come dimostrato negli studi prospettici effettuati in paesi a medio (Turchia, Croazia) e basso (Egitto, Brasile) (Sahin F, 2003, Rimoin AW, 2005) sviluppo socio economico. In particolare, la combinazione faringodinia e essudato, proposta dalla WHO, ha dimostrato di avere una sensibilità molto bassa e una specificità variabile da discreta a elevata.

La revisione di Gerber (Gerber MA, 2004) indica che le caratteristiche cliniche delle faringiti causate da altri streptococchi sono simili, anche se meno frequenti, rispetto alla tonsillite da SBEA. In uno studio prospettico di coorte, la faringodinia risulta essere tre volte più intensa nelle tonsilliti da SBEA rispetto a quelle causate dai Streptococco di gruppo C (Freytzas A, 2009).

Per quanto riguarda i patogeni atipici, lo studio prospettico osservazionale di Esposito (Esposito E, 2004) dimostra che nessun sintomo o segno clinico né alcun dato di laboratorio all'esordio della sintomatologia permette di distinguere un episodio di tonsillite causato da *Mycoplasma pneumoniae* rispetto ad uno causato da SBEA. Le sole caratteristiche epidemiologiche che possono indirizzare verso una eziologia da *Mycoplasma pneumoniae* sono rappresentate da una storia di episodi ricorrenti di faringite (almeno 3 episodi acuti nei 6 mesi precedenti) e dalla presenza in famiglia di fratellini più grandi (Esposito S, 2002).

In uno studio prospettico, la concordanza della valutazione della sintomatologia clinica fra medici diversi è risultata estremamente limitata (21%) (Attia MW, 2001)

RACCOMANDAZIONE N° 1

Poiché i segni e sintomi di faringotonsillite streptococcica si sovrappongono in modo estensivo con altre cause infettive, si raccomanda di non formulare una diagnosi eziologica basata sui dati clinici (I-E)

QUESITO N° 2:

QUALI SONO, QUANDO DEVONO ESSERE APPLICATI E COME DEVONO ESSERE INTERPRETATI I SISTEMI A PUNTEGGIO BASATI SU DATI CLINICI PER LA DIAGNOSI DI FARINGOTONSILLITE ACUTA ?

I tentativi di differenziare le faringotonsilliti streptococciche da quelle non streptococciche risalgono alla fine degli anni '70. Nel 1977 Breese formulò per primo un sistema a punteggio (*score*) basato su 9 elementi epidemiologici, clinici e di laboratorio (stagionalità, età, febbre, faringodinia, cefalea; infiammazione faringe e tonsille; adenopatia latero-cervicale; tosse inteso come fattore negativo ed Aumento globuli bianchi) (Breese BB, 1977). Nel 1981 Centor (Centor RM, 1981), propose, in adulti, uno score semplificato a soli 4 segni e sintomi (essudato tonsillare, linfadenopatia satellite, assenza di tosse,febbre) a ciascuno dei quali veniva assegnato un punto. Il maggior rischio di infezione streptococcica era correlato con un aumento del punteggio, variando rispettivamente da 2,5% per un punteggio zero a 6-6.9% per un punteggio uno, 14.1-16.6% per un punteggio 2, 30.1- 34.1% per un punteggio 3 e 55.7% per un punteggio 4.

Tabella 1 - Score proposto di Centor (1981)

Segno/sintomo	Punteggio
Essudato tonsillare	1
Linfoadenopatia satellite	2
Assenza di tosse	3
Febbre	4

Il punteggio pediatrico più noto è quello di Mc Isaac (McIsaac WJ, 2004; McIsaac WJ, 2002) e consiste in una modificazione dello score di Centor, a cui è aggiunta l'età (da 3 a 14 anni), per un massimo di 5 punti. L'essudato tonsillare è assimilato all'aumento di volume tonsillare, mentre è considerata febbre una temperatura corporea superiore a 38° C (Tabella 2).

Tabella 2- Punteggio proposto da McIsaac

Segno/sintomo e età	Punteggio
Temperatura > 38° C	1
Assenza di tosse	1
Linfoadenopatia satellite	1
Essudato o aumento di volume tonsillare	1
Età 3-14 anni	1
Età 15 – 44 anni	0
Età > 44 anni	-1

Lo *score* è stato validato in Canada in un *setting* ambulatoriale di 620 soggetti, di cui la maggioranza era costituita da adulti (73.1%) e solo il 26.9% da bambini di età compresa fra 3 e 14 anni. Per gli estremi dello *score*, corrispondenti a punteggi 0 -1 o 4 – 5, esiste una buona correlazione fra punteggio e infezione streptococcica, anche se con ampio *range* per i punteggi

più elevati, e fra il punteggio e il rischio rispettivamente limitato o elevato di infezione streptococcica. Per i punteggi intermedi (2 o 3) la correlazione con l'infezione è limitata (tabella 3) (Choby BA,2009).

Tabella 3 – Score di McIsaac e rischio di infezione streptococcica

Numero di segni e sintomi	Rischio di infezione streptococcica (%)
≥ 4	51-53
3	28-35
2	11-17
1	5-10
≤ 0	1-2.5

I dati di Choby riferiscono alla popolazione *in toto*, includendo sia bambini che adulti, in cui la prevalenza globale di malattia era del 17.0 % e raggiungeva il 34.8% fra i bambini. Considerando solo i bambini visti in comunità, la sensibilità dello *score* era del 92.6% e la specificità del 72.3%; il suo utilizzo aveva permesso una riduzione di colture di essudato faringeo pari al 27.9%, senza tuttavia ridurre le prescrizioni antibiotiche.

Un'ulteriore valutazione dello *score* di McIsaac in bambini (3-18 anni) con faringite visti in ambulatorio è stata effettuata da Tanz *et al.* (Tanz RR, 2009): il valore predittivo positivo è risultato basso (38%) anche per *score* più elevati (oltre 2) mentre il valore predittivo negativo è risultato elevato (83%) per *score* bassi (zero o 1).

Attia *et al.* hanno nel 2000 proposto uno *score* che tiene conto di tumefazione tonsillare (assente= 0, presente=1), linfadenopatia satellite (assente=0, presente=1), rinite (assente =1, presente =0) e rash scarlattiniforme (assente =0; presente =2). Lo *score*, valutato in bambini da uno a 18 anni con faringite, ha dimostrato ampie variazioni di sensibilità e specificità in rapporto

al punteggio. La sensibilità dello *score* pari a 0 è elevatissima (99%) ma la specificità è solo 5%. Di converso, la specificità di uno *score* ≥ 4 è del 98% ma la sensibilità è solo del 17%.

Limiti degli *score*

Lo *score* di McIsaac, in situazioni in cui la prevalenza di infezione è bassa, e può sovrastimare il rischio di infezione. Lo stesso autore sottolinea che lo *score* non deve essere utilizzato in situazione di epidemia o in popolazioni in cui la malattia reumatica è un problema. Inoltre lo *score* non può essere applicato a bambini di età inferiore a 3 anni, per i quali non è stato validato. Lo *score* di Breese, che comprende invece i bambini di età più piccola, è scarsamente affidabile al di sotto dei 3 anni. In uno studio prospettico osservazionale, Karacan (Karacan M, 2007) ha evidenziato che la sensibilità del punteggio di Breese è pari a solo il 3.4% rispetto al 68.8% in bambini di età superiore. Al contrario, la specificità è maggiore nei bambini più piccoli (93.6%) rispetto ai più grandi (82.5%).

Lo *score* proposto da Attia non è mai stato utilizzato in algoritmi diagnostici inclusi in linee guida.

RACCOMANDAZIONE N° 2

Nessuno dei sistemi a punteggio è sufficiente a identificare con ragionevole sicurezza le infezioni da Streptococco β -emolitico di gruppo A. Un punteggio basso (zero o 1) del sistema a punteggio di McIsaac può essere considerato valido, in situazioni di bassa prevalenza di malattia reumatica, per escludere un'infezione streptococcica e quindi non procedere ad ulteriori indagini o terapie (III- A).

QUESITO N° 3:
COME EFFETTUARE IL TEST RAPIDO ?

I test rapidi rilevano lo SBEA mediante estrazione chimica e determinazione del carboidrato della parete cellulare tramite agglutinazione al lattice, metodiche immuno-enzimatiche o metodiche immuno-cromatografiche (Fontes MJ, 2007) consentendo di diagnosticare lo SBEA a livello del faringe in 4 -10 minuti. Negli ultimi anni sono entrati in commercio anche test che utilizzano metodiche di biologia molecolare (sonde a DNA, *real-time* PCR) per la determinazione del genoma batterico, ma il risultato è disponibile, a seconda del tipo di laboratorio, in 1,5 – 2 ore (Gerber MA, 2004).

Qualsiasi tipo di test rapido venga utilizzato per la diagnosi di faringotonsillite da SBEA la corretta esecuzione del test è essenziale per ottenere la massima accuratezza (Gerber MA, 2004).

Il tampone per l'esecuzione del test rapido deve essere effettuato sfregando energicamente il tampone sull'orofaringe e sulla superficie di entrambe le tonsille, evitando di toccare altre parti della cavità orale e di contaminarlo di saliva.

L'esecuzione del tampone con questa metodica è più fastidiosa per il bambino, ma garantisce maggiore sensibilità e specificità rispetto ad un tampone raccolto passando sulla mucosa del cavo orale (Fox JW, 2006a).

L'esecuzione di due tamponi non aumenta la sensibilità del test (Ezike EN, 2005). La sensibilità e la specificità dei test rapidi sono invece influenzate dall'abilità e dall'esperienza della persona che esegue fisicamente il test. Pertanto il test rapido dovrebbe essere eseguito da personale abituato a farlo (Fox JW, 2006 , van der Veen EL, 2006) (III-A).

RACCOMANDAZIONE N° 3

Il tampone per l'esecuzione del test rapido deve essere effettuato sfregando energicamente il tampone sull'orofaringe e sulla superficie di entrambe le tonsille, evitando di toccare altre parti della cavità orale e di contaminarlo di saliva (III-A).

RACCOMANDAZIONE N° 4

E' sufficiente eseguire il test rapido una sola volta e con un solo tampone (III-A).

RACCOMANDAZIONE N°5

Il test rapido dovrebbe essere eseguito da personale abituato a farlo (III-A).

RACCOMANDAZIONE N° 6

Per poter eseguire correttamente il test rapido, il bambino deve essere collaborante o immobilizzato con l'aiuto di una seconda persona (es. genitore). Il faringe deve essere adeguatamente illuminato con luce elettrica e la lingua deve essere tenuta abbassata con un apposito abbassalingua (VI-A).

RACCOMANDAZIONE N° 7

Prima dell'esecuzione del test rapido non devono essere utilizzati disinfettanti del cavo orale (VI-D)

QUESITO N° 4.
QUANDO EFFETTUARE IL TEST RAPIDO ?

La faringotonsillite da SBEA non può essere differenziata da una faringotonsillite virale o da un altro batterio sulla base di dati clinici ed epidemiologici, ma queste informazioni sono utili per scegliere i pazienti che devono essere sottoposti ad un test diagnostico (Shulman ST, 2003).

Il test rapido deve essere infatti effettuato in tutti i bambini con anamnesi, segni e/o sintomi che possono riscontrarsi essere suggestivi di faringotonsillite da SBEA. Faringodinia, febbre superiore a 38°C ad esordio acuto, contatto con un caso di faringotonsillite da SBEA nelle due settimane precedenti, dolore addominale si possono riscontrare in corso di infezione da SBEA. Si riscontrano frequentemente in corso di faringotonsillite da SBEA l'iperemia e l'essudato tonsillare o faringeo e la linfadenite cervicale anteriore (Donner-Banzhoff N, 2002). Riscontro frequente nelle infezioni da SBEA sono infine le petecchie a livello del palato molle e il *rash* scarlattiniforme (Choby BA, 2009; Saxena A, 2008). Dati epidemiologici importanti sono rappresentati dall'età del paziente, poiché l'infezione è più frequente fra i 5 e i 15 anni e dalla stagione, con una incidenza massima a fine inverno inizio primavera.

Non viene suggerito di eseguire il test rapido per lo SBEA in bambini con segni o sintomi suggestivi di infezione virale come rinite, tosse, congiuntivite, diarrea, raucedine, stomatite, aftosi orale (Choby BA, 2009; Bisno AI, 2001; Chlabicz S, 2008).

L'opportunità di fare il test rapido deve essere inoltre valutata in rapporto alla sensibilità del test che, attualmente, è molto elevata (Choby BA, 2009; Chapin KC, 2002; Edmonson MB, 2005; Gurol Y, 2010).

Due studi di coorte retrospettivi (Hall MC, 2004 e Maltezou HC, 2008) evidenziano un aumento della sensibilità del test rapido in funzione del numero dei criteri Centor modificato considerati e cioè in presenza di più segni e sintomi suggestivi di infezione da SBEA.

RACCOMANDAZIONE N° 8

Il test rapido deve essere sempre eseguito nei bambini con anamnesi, segni e/o sintomi che si possono riscontrare, si riscontrano frequentemente o sono tipici di infezione da SBEA (III-A)

RACCOMANDAZIONE N° 9

Il test rapido non è indicato nei bambini con punteggio di McIsaac pari a zero o uno, ovvero in quelli con combinazione di 2 o più segni di infezione virale (VI-D).

QUESITO N° 5.

COME DEVONO ESSERE INTERPRETATI I RISULTATI DEL TEST RAPIDO ?

Numerosi studi documentano l'accuratezza del test rapido per la diagnosi di faringotonsillite acuta da SBEA quando paragonato all'esame colturale (sensibilità 86%-94.8% e specificità \geq 95%) (Gerber MA, 2004; Johansson L, 2003). Peraltro come ampiamente dimostrato in studi storici e in tutte le linee guida internazionali fino ad oggi, un test rapido positivo, analogamente all'esame colturale, non permette di differenziare una faringite acuta da SBEA da una faringite da altra causa in un portatore di SBEA. (III-A)

RACCOMANDAZIONE N° 10

Un test rapido positivo può essere considerato diagnostico per infezione da SBEA in bambini con faringotonsillite acuta (III - A)

RACCOMANDAZIONE N° 11

Un test rapido positivo non permette di differenziare una faringite acuta da SBEA da una faringite da altra causa in un portatore di SBEA. (III - A)

RACCOMANDAZIONE N° 12

Qualora il test rapido sia stato correttamente eseguito e risulti negativo, può essere ragionevolmente esclusa un'infezione da SBEA. (IV-A)

RACCOMANDAZIONE N° 13

Si raccomanda di utilizzare test rapidi di elevata e verificata sensibilità (VI-B)

QUESITO N° 6:

COME E QUANDO EFFETTUARE L'ESAME COLTURALE E COME DEVONO ESSERE INTERPRETATI I RISULTATI?

Come effettuare l'esame colturale

La raccomandazione per la esecuzione del tampone per l'esecuzione dell'esame colturale è sovrapponibile a quella per l'esecuzione del test rapido, come riportato nel Quesito 5.

E' sufficiente utilizzare un tampone tradizionale senza dover ricorrere a tamponi faringei floccati (Goldfarb DM, 2009)

Una volta effettuato correttamente il tampone faringeo, è importante eseguire l'esame colturale come indicato di seguito.

L'esame colturale standard deve essere eseguito strisciando il tampone con fermezza sul margine di una piastra Petri di agar sangue di montone al 5% per deporre il campione, distribuendo il materiale sulla superficie del terreno mediante l'utilizzo di una spatola o di un'ansa (in modo da avere la formazione di colonie ravvicinate nel primo tratto di semina e colonie isolate nell'ultimo tratto), incubando la piastra a 35-37°C in aerobiosi o, se possibile, in anaerobiosi per 16-24 ore, e, in caso di assenza di crescita, per altre 16-24 ore (Bisno AL, 2004; Ruoff KL, 2007). Le colonie isolate con intorno ad esse un alone chiaro di emolisi, andranno esaminate mediante il test di agglutinazione al lattice, per verificare se si tratta di streptococchi di gruppo A o di altri gruppi (Ruoff KL, 2007). In caso di reazione negativa con tutti gli antisieri, è consigliabile ricorrere alla caratterizzazione fisiologica, sottoponendo i batteri isolati al PYR test (pirrolidonil aminopeptidasi test), o verificandone la sensibilità alla bacitracina (Altindis M, 2004; Ruoff KL, 2007). Il PYR test determina l'attività di un enzima, la pirrolidonil aminopeptidasi, prodotto da SBEA, ma non dagli altri streptococchi β - emolitici, eccetto specie di raro isolamento quali *Streptococcus porcinus* e *Streptococcus iniae* (Ruoff KL, 2007). In commercio sono disponibili prodotti che usano metodi rapidi per l'esecuzione del PYR test.

Per verificare la sensibilità alla bacitracina vanno deposte 3-4 colonie prelevate sterilmente su una piastra di agar sangue di montone al 5%, sulla quale va applicato un disco contenente 0.04 U di bacitracina; la piastra va poi incubata a 35-37°C per 16-24 ore, trascorse le quali, se intorno al disco è presente un alone di inibizione, il ceppo va ritenuto sensibile e quindi appartenente alla specie SBEA (Ruoff KL, 2007). Tale metodo fornisce un'identificazione presuntiva in quanto l'1-5% dei ceppi di SBEA sono resistenti.

Quando effettuare l'esame colturale

Pur rappresentando il *gold standard* per la diagnosi di faringotonsillite acuta da SBEA, l'esame colturale presenta alcuni svantaggi (costo elevato, esito non prima di 48-72 ore, necessità di inviare il tampone in laboratorio). Poiché, inoltre, la concordanza con il test rapido è elevata, gli esperti suggeriscono che venga eseguito unicamente quest'ultimo (Martin JM, 2004; Bisno AL, 2002; Gerber MA, 2009). Per quanto riguarda l'opportunità di eseguire la coltura nel caso di test rapido negativo, si rimanda al quesito N°XX5.

RACCOMANDAZIONE N° 14

L'esame colturale non è necessario per la diagnosi di *routine* di una faringite acuta da SBEA (VI-D) in considerazione dell'elevata concordanza del test rapido con l'esame colturale.

RACCOMANDAZIONE N° 15

A scopo epidemiologico, l'esame colturale, poiché consente l'antibiogramma, può essere effettuato per monitorizzare la sensibilità di SBEA ai diversi antibiotici e controllare l'eventuale comparsa di resistenze. (VI-B)

RACCOMANDAZIONE N° 16

Nel bambino con risoluzione dei sintomi a fine terapia la ripetizione del test alla fine del trattamento non è raccomandata (VI-D).

Come devono essere interpretati i risultati

Per quanto riguarda l'interpretazione dei risultati dell'esame colturale, come ampiamente dimostrato in studi storici e in tutte le linee guida internazionali fino ad oggi, un esame colturale positivo non permette di differenziare una faringite acuta da SBEA da una faringite da altra causa in un portatore di SBEA (Martin JM, 2004; Bisno AL, 2002; Gerber MA, 2009).

RACCOMANDAZIONE N° 17

Non è indicato ricorrere all'esame colturale per differenziare una faringite acuta da SBEA da una faringite da altra causa in un portatore di SBEA (II-D)

RACCOMANDAZIONE N° 18

Un esame colturale positivo per SBEA deve essere considerato come possibile eziologia della faringotonsillite acuta ai fini delle decisioni terapeutiche. (V-A)

QUESITO N° 7:

E' INDICATO RICHIEDE L'ESAME COLTURALE IN CASO DI TEST RAPIDO NEGATIVO ?

La revisione della letteratura ha permesso di selezionare 7 studi prospettici (Fox JW, 2006; Fox JW 2006a; Gieseke KE, 2002; McIsaac WJ, 2004; Nerbrand C 2002; Tanz RR, 2009; Van Limbergen J, 2006) e 3 studi retrospettivi (Armengol CE, 2004; Hall MC, 2004, Mirza A, 2007) in età pediatrica che suggeriscono di eseguire un esame colturale in caso di test rapido negativo e che ritengono ancora oggi l'esame colturale il *gold standard* per la diagnosi di faringotonsillite da SBEGA.

Al contrario, sono stati identificati 1 studio randomizzato controllato (Maltezou HC, 2008), 4 studi prospettici (Al-Najjar FY, 2008; Santos O, 2003; Cohen R, 2004; Camurdan AD 2008) ed 1 studio retrospettivo (Giseker KE, 2003) in età pediatrica che suggeriscono e di NON eseguire un esame colturale in caso di test rapido negativo.

In merito gli studi a favore la necessità di eseguire il test colturale in caso di test rapido negativo riportiamo di seguito in dettaglio le conclusioni dei 10 lavori estrapolati.

In particolare, Armengol *et al.* (Armengol CE, 2004) dimostrano che la sensibilità dei test rapidi non è soddisfacente soprattutto se confrontata con quella di un esame colturale riletto dopo 48 ore di incubazione. Nello studio considerato, infatti, oltre il 40% degli esami colturali considerati risultavano infatti positivi solo alla rilettura dopo 48 ore di incubazione.

Hall *et al.* (Hall MC, 2004), pur dimostrando che la sensibilità dei test rapidi incrementa significativamente all'aumentare dei segni clinici di malattia (criteri Centor), suggeriscono che la sensibilità sia comunque troppo bassa (90%) anche nei pazienti con *Centor score* ≥ 3 e che il test rapido se negativo debba essere seguito da un esame colturale di controllo.

Mirza *et al.* (Mirza A, 2007) suggeriscono che la sensibilità dei test rapidi non è standardizzata ed esiste una notevole variabilità di accuratezza dei test anche in funzione del *setting* considerato e suggeriscono, in caso di test rapido negativo, di eseguire sempre un esame colturale di controllo.

Fox *et al.* (Fox JW, 2006) e Van Limbergen *et al.* (Van Limbergen J, 2006) in studi prospettici di coorte su bambini raccomandano l'esecuzione di un esame colturale in caso di test rapido negativo considerando che la sensibilità massima del test rapido nei loro studi risulta 90%.

Secondo McIsaac *et al.* (McIsaac WJ, 2004), in uno studio prospettico di coorte in cui vengono confrontate diverse strategie per la diagnosi di faringotonsillite da SBEA in età pediatrica ed adulta, le strategie maggiormente sensibili (100%) e specifiche (99%-100%) sono rappresentate nei bambini dal test rapido seguito, se negativo, dall'esame colturale oltre che dall'esame colturale eseguito indiscriminatamente in tutti i bambini.

Studi contrari, estrapolati dalla letteratura, che non suffragano la necessità di eseguire un esame colturale di *routine* in caso di test rapido negativo, sono rappresentati complessivamente da 6 studi scientifici ed una linea guida della *American Academy of Pediatrics*. In particolare Santos *et al.* (Santos O, 2003) in uno studio prospettico di coorte condotto su 50 bambini non evidenziano differenze statisticamente significative fra l'accuratezza di una diagnosi eseguita con test rapido e quella di una diagnosi eseguita con esame colturale o con test di biologia molecolare. Anche Cohen *et al.* (Cohen R, 2004) in uno studio prospettico includente 604 bambini concludono che l'esecuzione di un esame colturale per la diagnosi di faringotonsillite streptococcica in caso di test rapido negativo non sia necessaria per la maggior parte dei pazienti e sia, inoltre, costosa. Nel loro studio solo 7 pazienti su 336 (2%) con test rapido negativo risultavano positivi all'esame colturale. Choby, (Choby BA, 2009) in una revisione del 2009, sottolinea come sia ancora oggi controverso se un test rapido negativo debba essere confermato da un esame colturale. Infine le linee guida della Società Inglese di Malattie Infettive e l'*American Academy of Pediatrics*, raccomandano di eseguire nei bambini e negli adolescenti con test rapido negativo un esame colturale di conferma a meno che il medico non abbia constatato che la sensibilità del test rapido da lui utilizzato sia sovrapponibile a quella dell'esame colturale. Viene inoltre evidenziato come nella pratica clinica in bambini a basso rischio di infezione da SBEA l'esame colturale in caso di test rapido negativo non venga il più delle volte eseguito ed è concluso che il drammatico crollo dei casi di febbre reumatica negli Stati Uniti,

l'aumento significativo dei costi per l'esecuzione di test diagnostici aggiuntivi e che richiedano un follow-up e le problematiche correlate ad un inappropriato utilizzo di terapie antibiotiche siano tutte valide ragioni per non eseguire di routine un esame colturale in caso di test rapido negativo.

In conclusione, in queste linee guida sono a supporto alla indicazione a non eseguire di routine un test colturale in caso di test rapido negativo i seguenti fattori :

- soddisfacente sensibilità e specificità dei test rapidi attualmente in uso
- necessità di prelevare due tamponi , qualora si debba avere conferma con l'esame colturale
- necessità di inviare ad un laboratorio di microbiologia il tampone per l'esame colturale
- costo di un esame colturale
- tempi per ottenere una risposta (24-48 ore)

RACCOMANDAZIONE N° 19

In età pediatrica NON è raccomandato eseguire l'esame colturale in caso di test rapido negativo (II-E).

QUESITO N° 8:

COME DEVE ESSERE INTERPRETATO IL RISULTATO DI UN ESAME COLTURALE POSITIVO PER GERMI DIVERSI DA SBEA ?

Germi diversi da SBEA possono essere identificati all'esame colturale in corso di faringite acuta. Quelli più frequentemente isolati sono rappresentati da Streptococchi di gruppo non A, *Moraxella catharralis*, *Haemophilus influenzae* tipo non B, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Fusobacterium necrophorum* (Van Staaij BK, 2003; Brook I, 2006). Studi recenti evidenziano la presenza di coinfezione da *Mycoplasma pneumoniae* e/o da *Chlamydia pneumoniae*, identificati peraltro mediante metodiche di biologia molecolare (Esposito S, 2004).

Gerber *et al.* (Gerber MA, 2004) in una *review* del 2004 evidenziano come le caratteristiche cliniche di una faringite dovuta a streptococchi di gruppo C (SGC) o G (SGG) siano simili a quelle di una faringite da SBEA con febbre, faringodinia, essudato faringeo e linfadenite cervicale. La febbre reumatica non è però mai stata descritta come complicanza di una faringite da SGC e/o SGG. Inoltre, la glomerulonefrite acuta è descritta come una complicanza estremamente rara della faringite da SGC e non è stata ancora chiaramente dimostrata una relazione causale fra una faringite da SGG e la glomerulonefrite acuta. Pertanto, la ragione principale per la quale una faringite acuta da SGC e SGG dovrebbe essere trattata è quella di ridurre l'impatto clinico della malattia. Tuttavia, gli autori sottolineano che non ci sono prove da studi controllati di una risposta clinica alla terapia antibiotica in pazienti con faringite acuta da SGC o SGG.

Lindbaek *et al.* (Lindbaek M, 2005), in un ampio studio prospettico su adulti e bambini del 2005, hanno dimostrato che pazienti con tonsillite da SGC e SGG hanno caratteristiche cliniche sovrapponibili a quelle dei pazienti con tonsillite da SBEA e concludono che gli SGG e SGC andrebbero considerati dei patogeni.

Recentemente, Fretzayas *et al.* (Fretzayas A, 2009) in uno studio comparativo su 144 bambini di età compresa fra 4 e 14 anni hanno dimostrato che le caratteristiche cliniche dei pazienti con faringite da SGC sono simili, ma meno gravi di quelle dei pazienti con faringite da SBEA.

Un unico studio prospettico (che valuta la positività in coltura per *Moraxella catharralis*, *Haemophilus influenzae* di tipo non B, *Streptococcus pneumoniae* e *Staphylococcus aureus*) identifica una significativa aumentata frequenza di positività all'esame colturale per *Moraxella catharralis* in bambini asintomatici con tampone positivo per SBEA all'esame colturale rispetto a bambini con tampone negativo. Lo stesso studio identifica anche una significativa aumentata frequenza di *Moraxella catharralis* e *Haemophilus influenzae* di tipo non B in bambini con faringotonsillite acuta e con tampone positivo per SBEA all'esame colturale vs. bambini con tampone negativo.

RACCOMANDAZIONE N° 20

Nel caso di positività di esame colturale per germi diversi da SBEA si ricorda che non esistono sufficienti prove che giustifichino il trattamento antibiotico di una faringotonsillite (V-B)

QUESITO N° 9.

HANNO UNA UTILITA' GLI ESAMI EMATOLOGICI NELLA FARINGOTONSILLITE ACUTA?

Dalla revisione della letteratura sono emersi 4 lavori significativi sulla inutilità degli esami ematologici nella diagnosi di faringotonsillite acuta ed uno solo a favore del loro utilizzo.

Nel lavoro di Bisno *et al.* (Bisno AL, 2001), che rappresenta una Linea Guida Pratica, si commenta che i titoli anticorpali anti-streptococco riflettono una situazione immunologica passata e non presente e non sono di nessun valore nella diagnosi di faringite acuta. Essi sono valutabili per confermare un'infezione streptococcica pregressa in pazienti in cui si sospetta una malattia reumatica o una glomerulonefrite post-streptococcica. Sono anche utili in studi epidemiologici prospettici per distinguere pazienti con infezione acuta dai portatori.

Abu-Saraah AH *et al.* (Abu-Saraah AH, 2006) affermano che il titolo antistreptolisinico (ASLO) è il *gold standard* per la diagnosi di infezione streptococcica in pazienti con sospetto di malattia reumatica ma ha applicazione limitata nella faringite. Non viene riscontrata alcuna associazione statisticamente significative tra ASLO e test rapido né fra ASLO e coltura.

Nel lavoro indiano di Brahmadathan *et al.* (Brahmadathan KN, 2006) si rileva che la dimostrazione di un aumento del titolo ASLO di 4 volte in campioni di sangue presi a distanza di circa 2 settimane indica una infezione in atto mentre il titolo ottenuto con un solo prelievo deve essere interpretato con un *cut off* normale che dovrebbe essere riferito a singole zone geografiche in base all'endemicità. Il dosaggio di ASLO e l'anti-DNAse B sono anche spesso usati per confermare una infezione da streptococco in aree dove le colture non possono essere routinariamente impiegate per confermare un test rapido dubbio o per confermare una diagnosi di infezione post-streptococcica. Il dosaggio di anti-DNAse B è più sensibile e la risposta anticorpale è più ampia rispetto alla determinazione di ASLO sia nelle faringiti che nell'impetigine.

Elsanmark *et al.* (Elsanmark M, 2006) hanno valutato che la procalcitonina è più specifica della proteina C reattiva (PCR) nelle faringotonsilliti batteriche e può essere usata laddove non siano disponibili i tests rapidi.

I lavori di Gerber *et al.* (Gerber MA, 2004) e di Choby (Choby BA, 2009) concludono uniformemente che i titoli anticorpali anti streptococco riflettono una situazione immunologica passata e non presente e non sono di nessun valore nella diagnosi di faringite acuta. Tali test possono tuttavia essere impiegati per confermare una infezione streptococcica pregressa in pazienti in cui si sospetta una malattia reumatica o una glomerulo nefrite post streptococcica. Possono anche essere utili per distinguere una infezione acuta da uno stato di portatore cronico sebbene non sia raccomandato un uso routinario. Non è comunque raccomandato l'uso del test streptozyne.

L'unico studio che afferma che nella diagnosi di faringotonsillite streptococcica dovrebbero essere effettuati esame colturale, test rapido, ASLO, velocità di eritrosedimentazione (VES), PCR, emocromo è la *Consensus Guideline* Indiana per la febbre e la cardite reumatica (Saxena, 2008), mentre lo studio di Steer *et al.* (Steer AC, 2009) valuta soltanto quale dovrebbe essere il valore di riferimento per ASLO e anti-DNAse in *setting* endemico (isole Fiji).

La letteratura riguardante l'argomento è piuttosto povera di argomenti, probabilmente perché la scarsa utilità degli esami di laboratorio nella diagnosi della faringotonsillite streptococcica è ormai data per acquisita. Gli studi disponibili concordano tutti sulla non utilità degli esami di laboratorio.

RACCOMANDAZIONE N° 21

I titoli anticorpali anti-streptococcici riflettono una situazione immunologica passata e non presente e non sono di nessun valore nella diagnosi di faringite acuta. Possono essere utilizzati per confermare un' infezione streptococcica pregressa in pazienti in cui si sospetta una malattia reumatica o una glomerulo nefrite post-streptococcica (III-B).

LA TERAPIA

QUESITO 10.

QUANDO È INDICATO L'IMPIEGO DI ANTIBIOTICI ED ENTRO QUANTO TEMPO DEVE ESSERE INTRAPRESA LA TERAPIA DALL'ESORDIO DEI SINTOMI?

Tutte le linee guida disponibili supportano la terapia antibiotica esclusivamente per la faringotonsillite associata a infezione da *SBEA*(Tabella 1). I dati relativi al ruolo dei batteri atipici e all'importanza del trattamento delle forme sostenute da queste sono ancora quantitativamente modesti per poter essere considerati definitivi. D'altra parte, le difficoltà di individuazione delle forme sostenute da questi agenti infettivi sono tanto elevate da rendere praticamente impossibile un loro sistematico trattamento. Per quanto riguarda il momento migliore per l'inizio del trattamento antibiotico delle forme streptococciche, in letteratura sono presenti, accanto ad alcuni studi condotti poco dopo la fine della II guerra mondiale (Denny FW, 1950; Brink WR, 1951; Chamovitz R, 1954), altri studi più recenti che hanno affrontato il problema della terapia immediata rispetto alla terapia ritardata nel bambino con faringotonsillite streptococcica (Arnold SR, 2005; Barash J, 2009; El Daher NT, 1991; Ehrlich JE, 2002; Esposito S, 2005; Gerber MA, 1990; Little P, 2005; Pichichero ME, 1987; Robertson KA, 2005; Spurling GK, 2004). La definizione di terapia ritardata nei diversi lavori è variata da 48 ore a 9 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi, le misure di *outcomes* sono state spesso diverse e il numero di soggetti arruolati, almeno negli studi più recenti, numericamente modesto. In generale, è stato evidenziato che un ritardo fino a 9 giorni dall'inizio della sintomatologia non aumenta il rischio di insorgenza di malattia reumatica. In particolare, gli studi più recenti hanno dimostrato che il trattamento precoce riduce, anche se di poco, la durata e l'intensità dei sintomi.

RACCOMANDAZIONE N° 21

La terapia antibiotica è raccomandata in presenza di faringotonsillite streptococcica (I-A).

RACCOMANDAZIONE N° 22.

Per ridurre la durata della sintomatologia, il trattamento va prescritto appena viene posta diagnosi (I-B).

RACCOMANDAZIONE N° 23.

Un ritardo nell'inizio della terapia antibiotica fino a 9 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi non comporta alcun incremento del rischio di complicanze o di fallimento terapeutico o di ricorrenze (I-B).

QUESITO 11.

QUALI ANTIBIOTICI DEVONO ESSERE IMPIEGATI, PER QUALE VIA DI SOMMINISTRAZIONE E PER QUANTO TEMPO ?

La farmacodinamica ha assunto un ruolo importante negli ultimi quindici anni e i principi che correlano le concentrazioni di antibiotico nella sede di infezione all'attività antimicrobica sono stati chiariti soltanto recentemente e sono considerati oggi un ausilio importante per la scelta del regime posologico ideale. In breve ricordiamo che, in termini di efficacia, gli antibiotici possono essere suddivisi in due gruppi: 1) antibiotici con efficacia tempo-dipendente come betalattamine, glicopeptidi, lincosamidi e macrolidi naturali (eritromicina); 2) antibiotici con efficacia concentrazione-dipendente che comprendono aminoglicosidi, fluorochinoloni, metronidazolo, macrolidi semisintetici (claritromicina) ed azalidi (azitromicina) (Esposito S, 2004; Novelli A, 2005; Alberti S, 2003). Il parametro più appropriato per la correlazione dinamica-cinetica degli antibiotici con attività tempo-dipendente è rappresentato dal tempo con concentrazioni sieriche e/o tissutali superiori alle MIC ($T > MIC$), mentre per quelli con attività concentrazione-dipendente il parametro migliore è dato dal rapporto picco (ematico e/o tissutale)/MIC od AUC/MIC. In relazione a tali caratteristiche gli antibiotici con attività tempo-dipendente dovrebbero essere somministrati a brevi intervalli di tempo mentre gli antibiotici con attività concentrazione-dipendente determineranno un controllo ottimale dell'infezione se somministrati ad alte dosi ed a lunghi intervalli di tempo, ad esempio in monosomministrazione giornaliera. Le betalattamine sono generalmente caratterizzate da una cinetica lineare che non varia significativamente in funzione della dose o della via di somministrazione orale o parenterale. Si tratta di molecole idrosolubili che diffondono principalmente nel liquido interstiziale ed in genere non sono in grado di penetrare nelle cellule. Pertanto le concentrazioni rilevabili nei vari organi e tessuti ben vascolarizzati, compresa la tonsilla, sono generalmente dell'ordine del 30-50% dei corrispondenti valori ematici. I livelli tissutali raggiunti sono comunque generalmente pari o superiori alle MIC dei principali patogeni respiratori. Nei confronti di *Streptococcus pyogenes*, infatti, la normale posologia garantisce il

teorico mantenimento di concentrazioni ematiche superiori ai valori della MIC₉₀ per un lungo periodo di tempo tra le somministrazioni. Tuttavia, in alcuni casi, la normale posologia con betalattamine orali può non garantire una adeguata copertura in termini percentuali dell'intervallo tra le dosi per alcuni stipiti batterici caratterizzati da valori più alti delle MIC. A tale proposito va ricordato che una delle possibili cause di fallimento nella eradicazione di *Streptococcus pyogenes* da parte della fenossimetilpenicillina (o penicillina V) è proprio l'insufficiente concentrazione nella sede di infezione che può essere in parte ricondotta alla inadeguata penetrazione tissutale. Infatti, la penicillina V ha una ridotta biodisponibilità orale (40-60%) un legame siero-proteico elevato (circa 80%), il 40% circa della dose è metabolizzato a livello epatico e, inoltre, possiede una breve semivita di eliminazione (30-45 minuti). Queste caratteristiche cinetiche finiscono per influire sulla concentrazione tonsillare, tanto che dopo somministrazione ripetuta per 2-4 giorni i livelli medi di antibiotico nella tonsilla sono pari a $0,7 \pm 0,3$ mg/L. Con le betalattamine orali è quindi necessario in alcuni casi aumentare le dosi e contemporaneamente ridurre gli intervalli di somministrazione al fine di garantire per un periodo adeguato livelli di farmaco al disopra dei valori della MIC. E' evidente, anche in base a questi dati, che la corretta posologia per le betalattamine dovrebbe prevedere almeno due somministrazioni nell'arco delle 24 ore al fine di garantire efficaci livelli ematici e tissutali per un adeguato periodo di tempo (Novelli A, 2005). Inoltre, è verosimile che l'attività battericida tempo-dipendente delle betalattamine sia in parte correlata alla effettiva concentrazione raggiunta nella sede di infezione, in funzione della chemiosensibilità del patogeno in causa. Si tratta di un aspetto non trascurabile nei rapporti tra chemioresistenza e farmacocinetica, che ripropone l'importanza della correlazione tra velocità di batteriocidia dell'antibiotico ed entità del picco della concentrazione nel sangue, nel liquido extracellulare e nei tessuti in genere. Per quanto riguarda i macrolidi, questi sono caratterizzati da una spiccata lipofilia con elevato volume di distribuzione e marcata diffusione in vari organi e tessuti. Negli ultimi anni questa classe di antibiotici si è arricchita con l'introduzione di composti semisintetici (azitromicina, claritromicina, roxitromicina) che possiedono sicuramente migliori caratteristiche farmacocinetiche rispetto

all'eritromicina (Cohen R, 2004a; Alberti S, 2004). Infatti, hanno una migliore biodisponibilità orale, una semivita di eliminazione più lunga ed una elevata diffusione nel compartimento extravascolare. I livelli raggiungibili nella tonsilla sono generalmente elevati, in particolare con claritromicina ed azitromicina si osservano concentrazioni elevate e superiori di 18-35 volte alle corrispondenti ematiche. L'unico limite di rilievo è la percentuale di resistenza dei ceppi di *Streptococcus pyogenes* a questa classe di farmaci, che in alcuni casi ha raggiunto il 30-40%.

Durata. Numerosissimi sono gli studi, anche randomizzati controllati, che hanno confrontato diversi regimi terapeutici nel bambino con faringotonsillite streptococcica (Dunn N, 2007). Con l'esclusione della penicillina benzatina che viene somministrata come unica dose per via intramuscolare e che ha il limite di essere estremamente dolorosa al momento dell'iniezione, tutte le altre terapie sono state studiate per la somministrazione orale. Nei vari lavori sono state confrontate diverse molecole utilizzate per diversa durata. In merito alle differenti classi di farmaci, la penicillina V in sospensione o l'amoxicillina orale (ove non disponibile la penicillina V) per 10 giorni rappresentano il trattamento di riferimento (Abdul-Baqi KJ, 2002; André M, 2002; Arroll B, 2005; Bandak SI, 2000; Bingen E, 2004; Block SL, 2006; Bonsignori F, 2010; Brook I, 2002; Brook I, 2005; Brook I, 2005a; Brooke I, 2006a ; Brook I, 2006b; Conley J, 2003; Creti R, 2005; Danchin MH, 2002; Del Mar CB, 2006; Diaz MC, 2004; Gerber MA, 2009; Kaplan EL, 1988; Kumar S, 2003; Haczynski J, 2003; Hamre HJ, 2005; Hamre HJ, 2005a; Health Protection agency, 2004; Kikuta H, 2007; Lavergne V, 2007; Lennon DR, 2008; Leung AKC, 2004; Linder JA, 2005; Louie JP, 2002; Mahakit P, 2006; Malhotra-Kumar S, 2009; McIsaac WJ, 2004; Mishra S, 2008; Park SY, 2006; Rush C, 2003; Senok AC, 2009; Spinaci C, 2004; Spurling GK, 2004; Suzuki K, 2003; Takker U, 2003; Tamayo J, 2005; Tewfik TL, 2005; Van Howe RS, 2006; Wong DM, 2006). Tale durata è derivata dagli studi che hanno dimostrato che la percentuale di eradicazione dello streptococco dal faringe è strettamente correlata con la durata della somministrazione e che 10 giorni di terapia consentono i risultati migliori. Considerata la difficoltà di mantenere un trattamento di così lunga durata a fronte di una rapida risoluzione dei sintomi si è cercato di valutare la

possibilità di abbreviare la durata della terapia. Riduzioni fino a 7 giorni hanno mostrato che l'aumento del rischio di fallimento microbiologico della terapia (inteso come percentuale di persistenza dei batteri in faringe durante la terapia e al termine della stessa) rispetto ai classici 10 giorni è molto contenuto (Altamini S, 2009; Choby RA, 2009; Syrogiannopoulos GA, 2004). Tuttavia, i dati raccolti sono quantitativamente modesti così che non si ritiene che, al momento, vi siano Prove sufficienti per modificare quanto da tempo stabilito per l'uso di queste molecole.

Dosaggio e frazionamento. In merito al dosaggio, considerata l'assenza di resistenza di *Streptococcus pyogenes* alla penicillina e all'amoxicillina, è raccomandata la terapia a dosaggio standard (50 mg/kg/die). Per quanto riguarda il numero di dosi giornaliere, sono state confrontate le 3 dosi tradizionali a 2 dosi e anche a una dose. I dati disponibili sono sufficienti per supportare l'impiego delle 2 o delle 3 dosi giornaliere ma non della dose singola (Bisno AL, 2001; Bisno AL, 2002; Clegg HW, 2006; Falagas ME, 2008; Leung AKC, 2004; Pichichero ME, 2008; Shulman ST, 2003; Shulman ST, 2010).

Numerosi studi hanno poi valutato l'efficacia clinica e microbiologica delle cefalosporine orali (Bassetti M, 2002; Bisno AL, 2002; Boccazzi A, 2004; Bottaro G, 2010; Casey JR, 2004; Casey JR, 2008; Bottaro G, 2005; Brook I, 2009; Davies HD, 1995; Esposito S, 2001; Esposito S, 2002a; Falagas ME, 2008; Granizo JJ, 2009; Kafetzis DA, 2004; Sakata H, 2008; Scholz H, 2004; Shulman ST, 2003; Siddiqui SJ, 2002; West JW, 2002). Una parte di questi lavori ha dimostrato che, a parità di efficacia clinica, la percentuale di eradicazione risulta significativamente migliore con le cefalosporine di 2° e 3° generazione e che con queste classi di farmaci sarebbe possibile ridurre da 10 a 5 giorni la durata della terapia senza alcuna variazione nell'*outcome*. Per contenere i costi e per la spiccata attività nei confronti delle specie Gram-positive, le cefalosporine di 2° generazione (quali cefaclor, cefprozil; cefuroxima axetil) vengono preferite alle cefalosporine di 3° generazione (cefixima, ceftriaxone, cefitibutene, cefopodoxima proxetil). Se pur la terapia con amoxicillina resta il trattamento di scelta per il basso costo e il limitato spettro d'azione, molti autori suggeriscono 5

giorni di terapia con cefalosporine di 2° generazione in caso di probabile *compliance* non adeguata al trattamento con amoxicillina per 10 giorni.

Per quanto riguarda i macrolidi, dopo il 2000, in considerazione della comparsa di resistenza di *Streptococcus pyogenes* a questa classe di farmaci (riscontrata addirittura nel 30-40% dei ceppi), il loro impiego è risultato raccomandato solo per i rari casi in cui la faringotonsillite streptococcica si verifici in un soggetto con allergia IgE mediata alla penicillina (Banks DJ, 2004; Carrico JA, 2006; Cohen R, 2002; Cohen R, 2004a; Grivea IN, 2006; Hasenbein ME, 2004; Lildholdt T, 2003; Norrby SR, 2004; Meyers AL, 2009; Portier H, 2002; Quinn J, 2003; Schaad UB, 2002; Sih TM, 2008; Syrogiannopoulos GA, 2004; Varaldo PE, 1999). In questi pazienti, per superare il possibile rischio di fallimento associato con i ceppi resistenti, può essere utilizzato lo schema di trattamento che prevede azitromicina 20 mg/kg/die 1 volta al giorno per 3 giorni o claritromicina 15 mg/kg/die in 2 dosi per 10 giorni (Cohen R, 2002; Cohen R, 2004a).

RACCOMANDAZIONE N° 24

La terapia di scelta per la faringotonsillite streptococcica è rappresentata dalla penicillina V o, in mancanza di questa, dall'amoxicillina somministrata a 50 mg/kg/die in 2-3 dosi giornaliere per via orale per 10 giorni (I-A).

RACCOMANDAZIONE N° 25

In alternativa, può essere somministrata penicillina benzatina al dosaggio di 600.000 UI se il bambino pesa meno di 30 kg o 1.200.000 UI se pesa ≥ 30 kg in unica dose per via intramuscolare (I-A).

RACCOMANDAZIONE N° 26

Se pur non indicate di *routine* per il costo elevato e l'ampio spettro d'azione, le cefalosporine di 2° generazione (cefaclor 40-50 mg/kg/die in 2 dosi o cefuroxima axetil 20-30 mg/kg/die in 2 dosi; cefprozil 15-30 mg/kg in 2 dosi) per 5 giorni potrebbero essere utilizzate in caso di dubbia *compliance* al trattamento con amoxicillina per 10 giorni (I-B).

RACCOMANDAZIONE N° 27

In considerazione dell'elevata prevalenza di resistenza di *Streptococcus pyogenes* ai macrolidi, l'utilizzo di questa classe di farmaci va limitato ai soggetti con dimostrata allergia IgE-mediata ai β -lattamici, se possibile dopo aver dimostrato la sensibilità dello streptococco a questa classe di antibiotici (II-C).

QUESITO N° 12.

COSA FARE IN CASO DI PERSISTENZA DELLA SINTOMATOLOGIA ?

Non vi sono lavori di confronto che analizzino diversi approcci in bambini con sintomi persistenti di faringotonsillite. In caso di eziologia streptococcica, la *compliance* non adeguata al trattamento antibiotico può spiegare la sintomatologia persistente (Kuhn SM, 2001; Razan Y, 2005; Wu YP, 2008). Inoltre, i lavori sulla storia naturale riportano una sintomatologia persistente (es. febbre, faringodinia, inappetenza) in bambini con infezione da batteri atipici (Esposito S, 2004) o con infezione da virus Epstein-Barr (Dogan B, 2010; Endo LH, 2001) o da adenovirus (Hurt C, 2007). Altri lavori associano le ricorrenze a determinati patogeni (es. *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, adenovirus) (Esposito S, 2006; Hurt C, 2007). Nel caso delle infezioni da batteri atipici, è stato anche dimostrato in uno studio prospettico controllato che la terapia con macrolidi riduce il rischio di sintomi persistenti e/o ricorrenti.

RACCOMANDAZIONE N° 28

In caso di sintomatologia persistente, è opportuno eseguire o ripetere se già eseguito il test rapido per la ricerca di SBEA e ricercare eziologie diverse da quelle tradizionali (es. *Mycoplasma pneumoniae*, virus di Epstein-Barr, adenovirus) (VI-C).

QUESITO N° 13.

E' INDICATO IL TRATTAMENTO DEL DOLORE NEL BAMBINO CON FARINGOTONSILLITE ACUTA E QUALI FARMACI DOVREBBERO ESSERE IMPIEGATI?

L'analisi della letteratura ha permesso di identificare un unico studio svolto su pazienti di età pediatrica con faringotonsillite acuta in cui sono stati confrontati ibuprofene e paracetamolo con una meta-analisi nell'efficacia analgesica e antipiretica e negli eventi avversi (Pierce CA, 2010). I risultati hanno dimostrato che ibuprofene è efficace come paracetamolo per il trattamento del dolore e della febbre nei bambini con faringotonsillite acuta, senza diversità significative nella prevalenza di eventi avversi.

RACCOMANDAZIONE N° 29

Ibuprofene e paracetamolo sono raccomandati per il trattamento del dolore e della febbre associata a malessere nel bambino con faringotonsillite acuta (I-A).

RACCOMANDAZIONE N° 30

Non sono, invece, raccomandati né cortisonici né anestetici per uso topico né altri farmaci (VI-E).

QUESITO N° 14.

QUAL È IL RUOLO DELLA TERAPIA DI SUPPORTO, CON PARTICOLARE ATTENZIONE AL RISCHIO DI SOVRADOSAGGI DEI FARMACI ED EVENTI AVVERSI?

Non esistono studi clinici controllati, randomizzati in doppio cieco riguardanti l'impiego di mucolitici, antistaminici, antitussigeni, immunostimolanti e terapie alternative nel bambino con faringotonsillite acuta. Sebbene alcune *evidence* contrastanti siano disponibili in età adulta (Brinckmann J, 2003; Busch R, 2010; Dirjomuljono M, 2008; Eccles R, 2003; Fisher J, 2002; Fleckenstein J, 2009; Hayward G, 2009; Hubbert M, 2006; Kiderman A, 2005; Moore N, 2002; Niland ML, 2006; Olympia RP, 2005; Orrling A, 2005; Passali D, 2001; Saxena RR, 2010; Schachtel BP, 2002; Schachtel BP, 2007; Schapowal A, 2009; Schultz A, 2002; Serra A, 2007; Tasar A, 2008; Weckx LLM, 2002; Wonnemann M, 2007) Sono stati identificati tre studi sulla terapia di supporto della faringotonsillite acuta in età pediatrica (Ahmed J, 2003; Jasimuddin A, 2004; Varricchio A, 2008). I primi due si riferiscono all'utilizzo di vitamine antiossidanti in associazione alla terapia antibiotica in bambini residenti nelle aree rurali del Bangladesh (Jasimuddin A, 2004; Ahmed J, 2003). La ricerca randomizzata controllata ha dimostrato l'efficacia delle vitamine antiossidanti nella risposta immunitaria a SBEA , senza però *evidence* di maggiore efficacia sulla sintomatologia o su altri parametri clinici. Inoltre, nello studio non veniva riportata alcuna informazione sullo stato nutrizionale dei bambini arruolati. Il secondo studio, invece, confronta tiamfenicolo + acetilcisteina per aerosol a placebo in bambini con rinofaringite acuta e tampone nasale positivo per batteri (Varricchio A, 2008). Se pur in questo studio si è osservato un vantaggio significativo sui parametri relativi all'ostruzione nasale, non si ritiene che la sintomatologia dei pazienti arruolati con rinofaringite acuta batterica sia assimilabile ai sintomi abituali dei pazienti con faringotonsillite acuta.

RACCOMANDAZIONE N° 31

Non vi sono *evidence* sufficienti per raccomandare alcun tipo di terapia di supporto (aerosolterapia, mucolitici, antistaminici, antitussigeni, immunostimolanti e terapie alternative) nel bambino con faringotonsillite acuta (VI-E).

QUESITO N° 15.

E' indicato cercare il bambino portatore di SBEA e cosa fare nel caso di un bambino portatore di SBEA ?

Lo stato di portatore cronico di SBEA è definito dalla presenza persistente di SBEA a livello faringeo senza Prova di infezione o di risposta immune o infiammatoria (Tanz RR, 2007). In una recente meta-analisi che ha incluso 29 studi prospettici Shaikh *et al.* (Shaikh N, 2010) hanno riportato che la prevalenza dello stato di portatore varia con l'età ed è pari al 12% (IC 95%: 9-14) in tutta la popolazione pediatrica. La prevalenza di portatori di SBEA è risultata invece inferiore nei bambini sotto i 5 anni di età risultando pari al 4% (IC 95%: 1-7). Deve essere tuttavia considerata l'elevata eterogeneità degli studi inclusi ed il numero limitato di studi in bambini sotto i 5 anni di età (solamente 3 dei complessivi 29).

Lo stato di portatore può perdurare per molti mesi ed anche oltre un anno. Il portatore cronico non è a maggior rischio di complicanze post-streptococciche immuno-mediate in quanto non vi è associata una risposta del sistema immunitario (Tanz RR, 2007).

La patogenesi dello stato di portatore non è nota. SBEA è universalmente suscettibile alla penicillina per cui il fatto che SBEA non venga usualmente eradicato dal faringe di un portatore con l'impiego di penicillina non trova ancora una spiegazione. La persistenza di SBEA nel faringe del portatore cronico anche in seguito al trattamento con benzatin-penicillina per via intramuscolare permette di escludere una bassa *compliance* al trattamento come possibile causa. Un'ipotesi alternativa per la persistenza di SBEA nel faringe del portatore malgrado una adeguata terapia antibiotica sarebbe legata alla possibile presenza nel faringe di micro-organismi produttori di beta-lattamasi che potrebbero proteggere SBEA dall'azione degli antibiotici β -lattamici (Tanz RR, 2007), ma questa ipotesi non è stata confermata in uno studio controllato nel quale il tasso di eradicazione di SBEA è stato lo stesso con l'utilizzo di penicillina o di amoxicillina-acido clavulanico (Tanz RR, 1990). Un'ulteriore ipotesi avanzata è la possibilità che SBEA sopravviva all'interno cellule epiteliali (Kaplan EL, 2006). In uno studio *in vitro* Kaplan *et al.* (Kaplan EL, 2006) hanno dimostrato che SBEA può sopravvivere a livello intracellulare malgrado l'esposizione alla

penicillina della cellula epiteliale nella quale esso è contenuto, mentre l'esposizione a cefalosporine, clindamicina ed a macrolidi unitamente all'esposizione alla penicillina, si associava alla frammentazione della cellula evidente al microscopio elettronico ed alla uccisione del batterio. Alcune osservazioni suggeriscono l'esistenza di fattori batterici e dell'ospite che potrebbero promuovere l'aderenza alla mucosa respiratoria o la sopravvivenza intracellulare ma ulteriori studi sono necessari a questo proposito (Tanz RR, 2007).

Uno studio statunitense longitudinale ha incluso da 40 a 100 bambini per anno seguiti per 4 anni di età compresa fra i 5 e i 15 anni di età (totale 125 bambini) eseguendo 5658 esami colturali su tampone faringeo (2 tamponi colturali per due volte al mese per un periodo di 8 mesi/anno o in caso di malattia respiratoria acuta). Lo studio del gene *emm* ha permesso di evidenziare 13 tipi *emm* diversi. I bambini erano portatori di un determinato tipo *emm* in media per 10,8 settimane (range 3-34). I bambini che erano risultati portatori una volta erano più frequentemente classificati come portatori negli anni successivi e frequentemente risultavano portatori di SBEA di tipi *emm* diversi dai precedenti. Gli autori concludono quindi che un bambino noto per essere portatore dovrebbe essere comunque trattato in caso di faringotonsillite acuta compatibile con una infezione da SBEA in quanto potrebbe comunque acquisire nuovi tipi *emm* ed essere a rischio di sviluppare malattia reumatica (Martin JM, 2004).

Sebbene generalmente sia riportato che il rischio del portatore di trasmettere l'infezione sia basso (*American Academy of Pediatrics*, 2009) uno studio epidemiologico statunitense nel 1997 (Cockerill FR3d, 1997) ha riportato un *cluster* di 7 adulti con infezione invasiva grave da SBEA, 4 dei quali deceduti causati da un singolo clone *emm* 3 dimostrando che il 32% degli alunni della scuola locale era portatore di SBEA e nel 78% degli isolari il clone era identico a quello isolato nei casi epidemici. La diffusione in comunità di SBEA con elevato potenziale invasivo può quindi associarsi ad un elevato tasso di portatori nella popolazione generale, in particolare in quella in età scolare. Tuttavia la reale entità del rischio al quale siano esposti i contatti dei portatori di SBEA ad elevato potenziale invasivo non è noto.

Terapie antibiotiche a lungo termine, valutazione o trattamento degli animali di casa, iniezione di benzatil-penicillina per via intramuscolare e allontanamento dalla scuola o da altre attività sociali e la tonsillectomia non devono essere effettuati nei bambini portatori di SBEA (Bisno AL, 2002).

In alcune linee guida internazionali le eccezioni, ossia le situazioni nelle quali è indicato il trattamento del portatore, sono rappresentate da soggetti con storia personale o familiare di malattia reumatica o di glomerulonefrite acuta post-streptococcica, contatto familiare/convivente di soggetto affetto da malattia streptococcica invasiva, epidemie di faringite da SBEA in comunità chiuse o semichiusate, se continuano a verificarsi in una famiglia ripetuti episodi di faringite documentata o sintomatica entro un periodo di alcune settimane, nonostante una terapia appropriata (*American Academy of Pediatrics*, 2009; Gerber MA, 2009; Bisno AL 2002). Tuttavia la Prova scientifica sulla quale si basano tali raccomandazioni è modesta e fondata su scarissime Prove e, principalmente sulla opinione di esperti (Tanz RR, 2011 comunicazione personale).

Nei casi nei quali venga eventualmente deciso il trattamento del portatore non è chiaro quale regime antibiotico dovrebbe essere impiegato. Esistono, infatti, scarsissimi studi randomizzati controllati sul tipo di farmaco da utilizzare nel portatore. In un trial randomizzato controllato Tanz *et al.* (Tanz RR, 1985) hanno dimostrato che l'aggiunta di rifampicina per 4 giorni (20 mg/kg/die diviso in due dosi, max 300 mg per due volte al giorno) alla somministrazione di penicillina benzatina intramuscolo era associato ad una maggiore proporzione di eradicazione (Tanz RR, 2009). Gli stessi autori inoltre hanno dimostrato attraverso un secondo trial randomizzato controllato che l'aggiunta di clindamicina *per os* per 10 giorni alla penicillina (alla dose di 20 mg/kg/die in tre dosi, dose massima 1,8 g/die) era associato a maggior percentuale di eradicazione rispetto alla terapia con penicillina e rifampicina (Tanz RR, 1991). La terapia con azitromicina è stata dimostrata efficace in un trial non controllato in bambini in età scolare (Morita YJ, 2000). In due trial randomizzati e controllati è stata riportata inoltre una efficacia delle cefalosporine orali rispetto alla penicillina e alla rifampicina rispettivamente nella eradicazione di SBEA nel portatore (Gerber MA 1999; Casey

JR, 2004). Non sono disponibili studi che mettano a confronto le diverse opzioni terapeutiche citate nell'eradicazione di SBEA

RACCOMANDAZIONE N° 32

In considerazione del fatto che lo stato di portatore di SBEA non è associato ad un incrementato rischio di complicanze suppurative o non suppurative e che il rischio di trasmettere SBEGA ai contatti è minimo o nullo, il bambino portatore di SBEGA non deve essere ricercato e non deve essere trattato in alcun caso. (VI-D).

RACCOMANDAZIONE N° 33

Il bambino noto per essere portatore dovrebbe essere comunque trattato in caso di sospetta faringotonsillite acuta da SBEA in quanto potrebbe aver acquisito un nuovo sierotipo ed essere a rischio di sviluppare complicanze suppurative e non suppurative (II-A).

QUESITO N° 16.**E' NECESSARIO IL FOLLOW-UP MICROBIOLOGICO NEL BAMBINO CON FARINGOTONSILLITE ACUTA DA SBEA ?**

La maggior parte dei bambini con faringotonsillite da SBEA risponde clinicamente alla terapia antibiotica e SBEA è generalmente eradicato dal faringe (Tanz RR, 2007). Non è quindi di alcun beneficio eseguire un esame microbiologico di controllo. Il riscontro di un test rapido o colturale positivo dopo un ciclo terapeutico appropriato e dopo la risoluzione dei segni e i sintomi clinici i verosimilmente indica soltanto lo stato portatore di SBEA. Nel caso di persistenza del quadro clinico o di faringotonsilliti acute ricorrenti o recidivanti a breve intervalli bisogna in primo luogo escludere che il trattamento orale sia stato mal eseguito ed anche considerare l'eventualità di un portatore cronico di SBEA che presenti frequenti malattie virali.

Sebbene in mancanza di Prove scientifiche sull'argomento, alcuni esperti tuttavia suggerirebbero un controllo microbiologico in alcuni casi selezionati come: 1) bambini che rimangono sintomatici durante il trattamento; 2) bambini i cui sintomi ricorrono; 3) bambini che abbiano avuto un precedente episodio di malattia reumatica o glomerulonefrite post-streptococcica (Bisno AL, 2002; *American Academy of Pediatrics*, 2009; Gerber MA, 2009; Ehrlich JE, 2002; Lennon D 2009). Studi sull'efficacia di tali interventi in questi gruppi di bambini non sono tuttavia disponibili.

RACCOMANDAZIONE N° 34

Nel bambino con risoluzione dei sintomi alla fine del trattamento, la ripetizione dei test microbiologici alla fine del trattamento non è raccomandata (VI-D).

RACCOMANDAZIONE N° 35

In caso di mancata guarigione clinica si raccomanda una rivalutazione clinico-diagnostica (VI-B)

QUESITO N° 17.

QUALI SONO LE STRATEGIE DI GESTIONE DELLE COMPLICANZE SUPPURATIVE LOCO-REGIONALI?

Le complicanze delle faringo-tonsilliti possono essere classificate in suppurative e non-suppurative.

Le complicanze suppurative delle faringo-tonsilliti sono essenzialmente rappresentate dalla formazione di ascessi a livello peritonsillare, parafaringeo e retrofaringeo (Tewfik TL, 2005).

Il termine ascesso peritonsillare o *peritonsillar abscess* (PTA) definisce una raccolta purulenta nello spazio tra la tonsilla ed il muscolo costrittore superiore, in stretta vicinanza con il polo superiore della tonsilla.

Un PTA si presenta con maggiore frequenza in pazienti con faringo-tonsilliti ricorrenti o in presenza di forme acute non adeguatamente trattate e rappresenta circa il 30% delle lesioni ascessuali dei tessuti molli della testa e collo (Johnson RF, 2003; Coticchia JM, 2004).

Il PTA è usualmente unilaterale ed è accompagnato da una sintomatologia algica severa. Una intensa salivazione è secondaria a odinofagia e disfagia. Trisma è spesso presente come conseguenza di irritazione della muscolatura pterigoidea. La tumefazione della regione del pilastro tonsillare anteriore e del palato molle si accompagnano ad una dislocazione infero-mediale della tonsilla e ad una deviazione controlaterale dell'ugola (Tewfik TL, 2005).

Un ascesso dello spazio parafaringeo o *parapharyngeal abscess* (PPA) può usualmente svilupparsi da una estensione, attraverso il muscolo costrittore superiore, di una infezione o di una raccolta ascessuale della regione tonsillare. L'ascesso viene a localizzarsi tra il muscolo costrittore superiore e la fascia cervicale profonda, causando una dislocazione della tonsilla verso la linea mediana. Il coinvolgimento flogistico degli adiacenti muscoli pterigoidei e paraspinali determina trisma e rigidità cervicale. La progressione ascessuale verso il basso, lungo la fascia carotidea, può portare ad un coinvolgimento del mediastino (Tewfik TL, 2005).

Un ascesso retrofaringeo o *retropharyngeal abscess* (RPA) può essere secondario a varie cause morbose, ivi compresa una estensione di un PTA. Il processo infettivo coinvolge i linfonodi

retrofaringei, collocati nello spazio tra la parete faringea posteriore e la fascia prevertebrale. A causa della presunta involuzione atrofica di tali linfonodi entro i 3-4 anni di vita, circa il 75% dei casi di RPA occorrono entro i 5 anni di vita (Craig FW, 2003; Dawes LC, 2002). In un'ampia serie relativa a 1321 casi di RPA in età pediatrica, l'età media di comparsa è risultata di 5,1 anni con una netta prevalenza per il sesso maschile (Lander L, 2008)

Le forme ascessuali qui trattate pur sviluppandosi in distinti spazi anatomici possono avere delle presentazioni cliniche molto simili con possibili ricadute in termini di accuratezza diagnostica.

Il dolore alla deglutizione rappresenta il più comune sintomo iniziale per ognuno dei sovradescritti processi infettivi. La progressione della malattia porta a compromissioni della funzionalità oro e ipofaringea con conseguente scialorrea, disfagia, ridotta mobilità del collo fino a deficit respiratori e sistemici. Peraltro differenze significative non esistono tra una entità patologica e l'altra.

Un RPA è più comune nei bambini in più tenera età e determina una più marcata sintomatologia cervicale senza significative medializzazioni della tonsilla. PTA e PPA si caratterizzano per un corredo sintomatologico molto simile; peraltro il PTA è molto più frequente di un PPA.

I più comuni organismi isolati in PTA, PPA e RPA sono *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Prevotella spp.*, *Porphyromonas spp.*, *Fusobacterium spp.* e *Peptostreptococcus spp.* Molto comune la presenza di produttori di beta-lattamasi. Un ruolo sempre più importante viene riconosciuto, nel caso di RPA, allo *Streptococcus pyogenes* (Abdel-Haq NM, 2006). Recenti Prove segnalano con crescente frequenza l'isolamento di batteri anaerobi, includenti *Fusobacterium necrophorum*, dal faringe di soggetti con sindrome di Lemierre, sepsi, ascessi peritonsillari, trombosi della vena giugulare ed altre gravi complicanze (Batty A, 2005). In questi casi sono necessarie specifiche indagini microbiologiche.

Nei bambini è segnalata una sempre maggiore incidenza di PTA, PPA e RPA (Cabrera CE, 2007)

L'aspirazione di materiale fluido in regione peritonsillare supporta fortemente una diagnosi di PTA anche se è possibile che un PPA possa coesistere con un PTA.

Uno dei più comuni dilemmi diagnostici è rappresentato dalla diagnosi differenziale tra un PTA ed una cellulite peritonsillare. In presenza di PTA, l'agoaspirazione rappresenta la metodica diagnostica di scelta, rivestendo un contemporaneo aspetto curativo. Un'ecografia intraorale consente una accuratezza diagnostica del 80-90% ma necessita di una adeguata *learning curve* per una corretta interpretazione del risultato.

Dal momento che tutti gli studi che sostengono l'uso dell'ecografia intraorale indicano la necessità dell'agoaspirazione di conferma, al momento attuale non sussistono dati a sostegno di un routinario impiego dell'ecografia nella diagnosi di PTA (Herzon FS, 2006). Altre indagini di diagnostica per immagini sono raramente necessarie nella valutazione di un PTA.

Nel caso di PPA e RPA, l'imaging viene usualmente utilizzato nella fase diagnostica.

Una radiografia laterale del collo è utile nella diagnosi di RPA, anche se una corretta esecuzione ed interpretazione non sempre risultano agevoli in soggetti pediatrici.

I dati maggiormente significativi per una diagnosi radiologica di RPA sono:

- ispessimento dei tessuti prevertebrali > 7 mm in regione retrofaringea e > 14 mm in regione retrotracheale,
- presenza di aria nell'ambito dei tessuti molli prevertebrali,
- perdita della normale lordosi cervicale.

Seguendo tali criteri, la sensibilità di una radiografia laterale del collo nella diagnosi di RPA è valutata pari al 83% (Malloy KM, 2008)

La tomografia computerizzata è la metodica di scelta nella conferma della diagnosi e nel follow-up. Nella diagnostica dei processi suppurativi del collo nel bambino i valori di sensibilità variano tra 43% e 95%, quelli di specificità tra 57% e 67% (Page NC, 2008; Herzon FS, 2006; Daya H, 2005; Malloy KM, 2008).

Nella valutazione di ascessi degli spazi profondi del collo con tomografia computerizzata con mezzo di contrasto, la percentuale di falsi positivi è valutabile tra 8 e 25% (McClay JE, 2003).

Per migliorare la non elevata specificità della tomografia computerizzata è possibile associare l'agoaspirazione nei casi radiologicamente suggestivi per una raccolta purulenta (Daya H, 2005).

RACCOMANDAZIONE N° 36

Non esistono sufficienti prove a sostegno dell'uso dell' ecografia intra-orale nella diagnosi di PTA. Studi retrospettivi di buon livello indicano nell'agoaspirazione la metodica diagnostica di prima scelta. (V-A)

RACCOMANDAZIONE N° 37

Non è stato possibile reperire studi randomizzati o meta-analisi che confrontino i vari test diagnostici; studi retrospettivi indicano la tomografia computerizzata con mezzo di contrasto come metodica di elezione nello studio degli ascessi degli spazi profondi del collo. (V-A)

QUESITO N° 18.

QUALE TRATTAMENTO NELLE COMPLICANZE SUPPURATIVE LOCO-REGIONALI?

Sulla base della presentazione clinica iniziale non sempre è agevole distinguere tra un ascesso ed un flemmone peritonsillare. In generale, dopo 24 ore di una adeguata terapia antibiotica endovenosa, i soggetti affetti da flemmone tendono a migliorare, o almeno non peggiorano. Su tale base risulta indicata una somministrazione antibiotica per 24-48 ore con stretta osservazione del paziente, riservando un drenaggio chirurgico o una tonsillectomia per i casi che non migliorano (Martin Campagne M, 2006; Alho OP, 2007).

Una cellulite peritonsillare viene usualmente trattata con antibiotici per via orale o parenterale in relazione alla severità dell'infezione. Gli schemi terapeutici di più frequente utilizzo sono rappresentati da: clindamicina; clindamicina in associazione con cefuroxime axetil, cefuroxime o ceftriaxone; amoxicillina clavulanato o sulbactam-ampicillina.

In letteratura abbiamo potuto individuare una meta-analisi relativa al trattamento dell'ascesso peritonsillare (Johnson RF, 2003). Vengono valutate le più utilizzate tecniche di trattamento chirurgico in caso di ascesso peritonsillare:

- agoaspirazione,
- incisione con drenaggio,
- tonsillectomia a caldo con drenaggio della raccolta asessuale,
- tonsillectomia differita.

L'analisi, condotta su 5 studi prospettici e randomizzati e su 26 analisi retrospettive, ha permesso di evidenziare come non risultino differenze statisticamente significative nella comparazione tra agoaspirazione e incisione con drenaggio, tonsillectomia "a caldo" e incisione con drenaggio o tra tonsillectomia a caldo e tonsillectomia differita.

Nella stessa meta-analisi, sulla scorta di 2 studi retrospettivi di livello II e di 13 revisioni casistiche sono state valutate la percentuale di recidiva del PTA e le indicazioni ad una tonsillectomia di elezione nella prevenzione di tali recidive.

Pazienti con una storia clinica di tonsilliti ricorrenti sviluppano un rischio sia di PTA ricorrente che di un aumento della frequenza delle tonsilliti dopo un episodio di PTA.

Pazienti di età inferiore a 40 anni sono più esposti a tali rischi rispetto a soggetti di età superiore anche se, in generale, la percentuale di recidiva di PTA risulta comunque abbastanza bassa (Johnson RF, 2003).

In tutti i casi nei quali si sospetti la presenza di un ascesso degli spazi profondi del collo a partenza da una faringo-tonsillite, è utile procedere ad una ospedalizzazione del paziente impostando una copertura antibiotica endovenosa, una adeguata idratazione ed una terapia antalgica. Nel bambino, infatti, un ascesso degli spazi profondi del collo può presentare una rapida evoluzione, non infrequentemente causando una compromissione della via respiratoria (Cmejrek RC, 2002).

Le opzioni di trattamento comprendono il ricorso ad una terapia antibiotica esclusiva a dosi piene o ad un intervento chirurgico di drenaggio per via trans-orale o latero-cervicale associato a copertura antibiotica parenterale (Istituto Superiore di Sanità - SNLG, 2008).

In presenza di un riscontro diagnostico tomografia computerizzata di ascesso degli spazi del collo ed un quadro clinico stabile una terapia antibiotica infusiva esclusiva è in grado di ottenere la risoluzione della patologia determinando già dopo 48 ore un chiaro miglioramento del quadro clinico (McClay JE, 2003).

Vari Autori (Daya H, 2005; Page NC, 2008; Cmejrek RC, 2002; Craig FW, 2003, Grisaru-Soen G, 2010) riportano casistiche uni- o multi-centriche (Lander L, 2008) relative al trattamento medico e/o chirurgico di ascessi degli spazi profondi del collo in soggetti pediatrici.

Il trattamento chirurgico prevede una evacuazione della raccolta asessuale per via trans-orale o per via latero-cervicale. La via trans-orale è di scelta nei casi di RPA mentre, in presenza di PPA, soprattutto se associato a coinvolgimento degli spazi carotidei un drenaggio per via cervicotomica

risulta maggiormente adeguato. La concomitanza di disturbi respiratori comporta la necessità di una messa in sicurezza delle vie aeree mediante intubazione orotracheale o con una tracheotomia. In letteratura è riportato un tasso di tracheotomie in presenza di disturbi respiratori in soggetti pediatrici con ascessi degli spazi profondi del collo dell'ordine del 12-37% (Daya H, 2005).

La comparsa di una recidiva di un ascesso degli spazi del collo rappresenta una eventualità poco frequente ma non trascurabile, valutabile intorno al 7% (Daya H, 2005).

RACCOMANDAZIONE N° 38

In presenza di PTA si raccomanda il trattamento con antibiotici per via sistemica e con incisione e drenaggio dell'ascesso. (I-A)

RACCOMANDAZIONE N° 38

Non esistono dati a sostegno dell'utilità di associare un cortisonico nel corso di un trattamento antibiotico per un PTA in soggetti pediatrici (V-E)

RACCOMANDAZIONE N° 39

Nel trattamento di PTA, non risultando significative differenze tra le varie opzioni chirurgiche (agoaspirazione, incisione con drenaggio, tonsillectomia "a caldo", tonsillectomia differita), l'agoaspirazione può essere considerata la metodica chirurgica di prima scelta. (IV-A)

RACCOMANDAZIONE N° 40

La decisione di effettuare la tonsillectomia può essere rinviata a dopo la risoluzione della fase acuta e presa in considerazione quando si manifestino recidive e comunque in base ai criteri indicati per la gestione della tonsillite ricorrente (IV-A)

RACCOMANDAZIONE N° 41.

In presenza di un RPA o di un PPA con quadro clinico non complicato, una terapia antibiotica parenterale a dosi elevate sotto stretta osservazione clinica risulta un approccio adeguato: la presenza di segni di miglioramento dopo 48-72 ore indica la possibilità di proseguire con un trattamento medico esclusivo; in alternativa è indicato un drenaggio chirurgico della raccolta.

(IV-B)

RACCOMANDAZIONE N° 42.

La presenza di un quadro clinico caratterizzato da compromissione delle vie aeree e da complicanze generali richiede un drenaggio immediato associato a copertura antibiotica. In caso di necessità una protezione delle vie aeree può essere garantita mediante intubazione oro-tracheale o mediante tracheotomia. (V-A)

Bibliografia

- Abdel-Haq NM, Harahsheh A, Asmar BI.
Retropharyngeal Abscess in Children: The Emerging Role of Group A Beta Hemolytic Streptococcus. Southern Med J 2006;99:927-31
- Abdul-Baqi KJ and Shakhatreh FMN.
Effectiveness of treatment of tonsillopharyngitis: comparative study. J Laryngol Otol 2002;116:917-9
- Abu –Saraah AH, Ghazi HQ.
Better diagnosis and treatment of throat infections caused by group A β -haemolytic streptococci. Br J Biomed Sci 2006;63:155-8
- Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé.
Systemic antibiotic treatment in upper and lower respiratory tract infections: official French guidelines. Clin Microbiol Infect 2003;9:1162-78
- Agenzia Sanitaria e Sociale Regione Emilia Romagna.
Faringotonsillite in età pediatrica. Linea Guida Regionale, 2007. Disponibile al sito web http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/collana_dossier/doss153.htm.
- Ahmed J, Zaman MM, Ali K.
Antioxidant vitamins improves hemoglobin level in children with group a beta hemolytic streptococcal infection. Mymensingh Med J. 2003;12:120-3.
- Ahmed J, Zaman MM, Ali SM.
Immunological response to antioxidant vitamin supplementation in rural Bangladeshi school children with group A streptococcal infection. Asia Pac J Clin Nutr 2004;13:226-30.
- Albertí S, Cortés G, García-Rey C, [Rubio C](#), Baquero F, García-Rodríguez J A, Bouza E, Aguilar L and the Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens.
Streptococcus pyogenes pharyngeal isolates with reduced susceptibility to ciprofloxacin in Spain: mechanisms of resistance and clonal diversity. Antimicrob Agents Chemother 2005;49:418-20.
- Albertí S, García-Rey C, Domínguez MA, Aguilar L, Cercenado E, Gobernado M, García-Perea A and the Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogen.
Survey of emm gene sequences from pharyngeal Streptococcus pyogenes isolates collected in Spain and their relationship with erythromycin susceptibility. J Clin Microbiol 2003; 41:2385–90.
- Al-Dakhail AA, Khan MI.
A retrospective study of peritonsillar abscess in Riyadh Medical Complex toward setting up treatment protocol. Saudi Med J 2006;27:1217-21.
- Alho OP, Koivunen P, Penna T, Teppo H, Koskela M, Luotonen J.
Tonsillectomy versus watchful waiting in recurrent streptococcal pharyngitis in adults: randomised controlled trial. BMJ 2007;334:939.
- Al-Najjar FY, Uduman SA.
Clinical utility of a new rapid test for the detection of group A Streptococcus and discriminate use of antibiotics for bacterial pharyngitis in an outpatient setting. Int J Infect Dis 2008;12:308-11

- Altamimi S, Khalil A, Khalaiwi KA, Milner R, Pusic MV, Al Othman MA.
Short versus standard duration antibiotic therapy for acute streptococcal pharyngitis in children. Cochrane Database Syst Rev. 2009;(1):CD004872.
- Altindis M, Aktepe OC, [Kocagoz T](#).
Comparison of dio-bacit, bacitracin-trimethoprim/ sulphamethoxazole and latex agglutination in the diagnosis of Group A beta-hemolytic streptococci. Yonsei Med J 2004;45:56-60
- American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases.
Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 28th ed. Elk. Grove Village 2009
- Andrè M, Odenholt I, Schwan A.
The Swedish Study Group on Antibiotic Use. Upper respiratory tract infections in general practice: diagnosis, antibiotic prescribing, duration of symptoms and use of diagnostic tests. Scand J Infect Dis 2002;34:880-6.
- Armengol CE, Schlager TA, Hendley JO.
Sensitivity of a rapid antigen detection test for group A streptococci in a private pediatric office setting: answering the Red Book's request for validation. Pediatrics 2004;113:924-6.
- Arnold SR, Straus SE.
Interventions to improve antibiotic prescribing practices in ambulatory care. Cochrane Database Syst Rev 2005;(4):CD003539.
- Arroll B.
Antibiotics for upper respiratory tract infections: an overview of Cochrane reviews. Respir Med 2005;99:255-61.
- Attia MW, Zaoutis T, Lein JD, Meier FA.
Performance of a predictive model for streptococcal pharyngitis in children. Arch Pediatr Adolesc Med 2001;155:687-91
- Bandak SI, Turnak MR, Allen BS, Bolzon LD, Preston DA.
Assessment of the Susceptibility of Streptococcus pneumonia to Cefaclor and Loracarbef in 13 countries. J Chemother 2000;12:299-305.
- Banks DJ, Porcella SF, Barbian KD, Beres SB, Philips LE, Voyich JM, DeLeo FR, Martin JM, Somerville GA, Musser JM.
Progress toward characterization of the group A Streptococcus metagenome: complete genome sequence of a macrolide-resistant serotype M6 strain. J Infect Dis 2004;190:727-38.
- Barash J.
Group A streptococcal throat infection - to treat or not to treat ? Acta Paediatr 2009;98:434-6.
- Bassetti M.
Il ruolo di Cefaclor nel trattamento delle infezioni delle vie respiratory. Farmaci 2002; 26:213-22.
- Batty A, Wren MW, Gal M.
Fusobacterium necrophorum as the cause of recurrent sore throat: comparison of isolates from persistent sore throat syndrome and Lemierre's disease. J Infect 2005;51:299-306
- Bingen E, Bidet P, Mihaila-Amrouche L, Doit C, Forcet S, Brahim N, Bouvet A, Cohen R.
Emergence of macrolide-resistant Streptococcus pyogenes strains in French children. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:3559-62.

- Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JM Jr, Kaplan EL, Schwartz RH.
Infectious Diseases Society of America: Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. Clin Infect Dis. 2002;35:113-25
- Bisno AL, Stevens DL. (2004).
Streptococcus pyogenes. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th edition. Part III. Churchill Livingstone, Philadelphia.
- Bisno AL.
Acute pharyngitis. N Engl J Med 2001;3:205-11.
- Bladgen M, Christian J, Miller K, Charlesworth A.
Multidose flurbiprofen 8.75 mg lozenges in the treatment of sore throat: a randomised, double-blind, placebo-controlled study in UK general practice centres. Int J Clin Pract 2002;56:95-100.
- Block SL.
Comparative tolerability, safety and efficacy of tablet formulations of twice-daily clarithromycin 250 mg versus once-daily extended-release clarithromycin 500 mg in pediatric and adolescent patients. Clin Pediatr (Phila) 2006;45:641-8.
- Boccazzi A, Bottaro G, Carnelli V, Cognizzoli P.
Cefaclor in streptococcal pharyngitis. Eradicating activity, tolerability and compliance. GIMMOC 2004;8:177-85.
- Bonsignori F, Chiappini E, de Martino M.
The infections of the upper respiratory tract in children. Int J Immunopathol Pharmacol 2010;23 (1 Suppl):16-9.
- Borer A, Meirson H, Peled N, Porat N, Dagan R, Fraser D, Gilad J, Zehavi N, Yagupsky P.
Antibiotic-resistant pneumococci carried by young children do not appear to disseminate to adult members of a closed community. Clin Infect Dis 2001;33:436-44.
- Bottaro G, Biasci P, Lo Giudice M, Mele G, Montanari G, Napoleone E, Santucci A, Tucci PL, Fano M, Biraghi MG.
Tollerabilità di cefaclor vs amoxicillina-clavulanato nelle infezione della alte vie respiratorie: Studio multicentrico territoriale in pediatria di famiglia. Farmaci & Terapia, 2010;27: 3-9.
- Bottaro G, De Luca P, Mazzola G, Nicosia A, Boccazzi A, Cognizzoli P, Carnelli V.
Short treatment (5 days) vs. standard therapy (10 days) with Cefaclor in acute streptococcal pharyngitis in pediatrics. GIMMOC 2005; 9:32-8.
- Brahmadathan KN, Gladstone P.
Microbiological diagnosis of streptococcal pharyngitis: lacunae and their implications. Indian J Med Microbiol 2006;24:92-6.
- Breese BB.
A simple scorecard for the tentative diagnosis of streptococcal pharyngitis. Am J Dis Child. 1977; 131(5):514-7.
- Brinckmann J, Sigwart H, van Houten Taylor L.
Safety and efficacy of a traditional herbal medicine (Throat Coat) in symptomatic temporary relief of pain in patients with acute pharyngitis: a multicenter, prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled study. J Altern Complement Med 2003;9:285-98.

- Brink WR, Rammelkamp CH Jr, Denny FW, Wannamaker LW.
Effect in penicillin and aureomycin on the natural course of streptococcal tonsillitis and pharyngitis. Am J Med 1951;10:300-8.
- British Columbia Ministry of Science Web site.
Diagnosis and management of sore throat. <http://www.gov.bc.ca>
- Brook I, Dohar JE.
Management of group A beta-hemolytic streptococcal pharyngotonsillitis in children. J Fam Pract. 2006b;55:S1-11.
- Brook I, Foote PA.
Isolation of methicillin resistant Staphylococcus aureus from the surface and core of tonsils in children. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2006a;70:2099-102.
- Brook I, Gober AE.
Rate of eradication of group A beta-hemolytic streptococci in children with pharyngotonsillitis by amoxicillin and cefdinir. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2009;73:757-9.
- Brook I, Gober AE.
Treatment of non-streptococcal tonsillitis with metronidazole. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2005;69:65-8.
- Brook I, Gober AE.
[Increased recovery of Moraxella catarrhalis and Haemophilus influenzae in association with group A beta-haemolytic streptococci in healthy children and those with pharyngo-tonsillitis.](#) J Med Microbiol 2006;55:989-92
- Brook I.
Antibacterial therapy for acute group a streptococcal pharyngotonsillitis: short-course versus traditional 10-day oral regimens. Paediatr Drugs 2002;4:747-54.
- Brook I.
The role of anaerobic bacteria in tonsillitis. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2005a; 69: 9–19.
- Busch R, Graubaum HJ, Grünwald J, Schmidt M.
Double-blind comparison of two types of benzocaine lozenges for the treatment of acute pharyngitis. Arzneimittelforschung 2010;60:245-8.
- Cabrera CE, Deutsch ES, Eppes S, Lawless S, Cook S, O'Reilly RC, Reilly JS.
Increased incidence of head and neck abscesses in children. Otolaryngol Head Neck Surg 2007; 136:176-81
- Camurdan AD, Camurdan OM, Ok I, Sahin F, Ilhan MN, Beyazova U.
Diagnostic value of rapid antigen detection test for streptococcal pharyngitis in a pediatric population. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2008;72:1203-6
- Carrico JA, Silva-Costa C, Melo-Cristino J, Pinto FR, de Lencastre H, Almeida JS, Ramirez M.
Illustration of a common framework for relating multiple typing methods by application to macrolide-resistant Streptococcus pyogenes. J Clin Microbiol 2006;44: 2524-32.
- Casey JR, Kahn R, Gmoser D, Atlas E, Urbani K, Lubner S, Pellman H, Pichichero ME.
Frequency of symptomatic relapses of group A beta-hemolytic streptococcal tonsillopharyngitis in children from 4 pediatric practices following penicillin, amoxicillin, and cephalosporin antibiotic treatment. Clin Pediatr (Phila) 2008;47:549-54.

- Casey JR, Pichichero ME.
Meta-analysis of cephalosporin versus penicillin treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis in children. Pediatrics 2004;113:866-82.
- Casey JR, Pichichero ME.
The evidence base for cephalosporin superiority over penicillin in streptococcal pharyngitis. Diagn Microbiol Infect Dis 2007;57:39-45
- Centor RM, Witherspoon JM, Dalton HP, Brody CE, Link K.
The diagnosis of strep throat in adults in the emergency room. Med Decis Making. 1981; 1(3):239-46
- Centor RM, Allison JJ, Cohen SJ.
Pharyngitis management: defining the controversy. J Gen Intern Med 2007;22:127-30
- Chamovitz R, Catanzaro FJ, Stetson CA, Rammelkamp CH Jr.
Prevention of rheumatic fever by treatment of previous streptococcal infections. I. Evaluation of benzathine penicillin G. N Engl J Med 1954;251:466-71.
- Chapin KC, Blake P, Wilson CD.
Performance characteristics and utilization of rapid antigen test, DNA probe, and culture for detection of group a streptococci in an acute care clinic. [J Clin Microbiol](#) 2002;40:4207-10
- Chen Y, Colodner R, Chazan B, Raz R.
Pharyngotonsillitis due to Arcanobacterium haemolyticum in northern Israel. Isr Med Assoc J 2005;7:241-42.
- [Chlabicz S](#), [Pytel-Krolczuk B](#), [Ołtarzewska AM](#), [Marcinowicz L](#).
Management of sore throat in Polish primary care facilities: an example from the country with rare use of microbiological testing. [J Clin Pharm Ther](#) 2008;33:153-7.
- Choby BA.
Diagnosis and treatment of streptococcal pharyngitis. Am Fam Physician 2009;79:383-90.
- Clegg HW, Ryan AG, Dallas SD, Kaplan EL, Johnson DR, Norton HJ, Roddey OF, Martin ES, Swetenburg RL, Koonce EW, Felkner MM, Giftos PM.
Treatment of streptococcal pharyngitis with once-daily compared with twice-daily amoxicillin: a noninferiority trial. Pediatr Infect Dis J 2006;25:761-7.
- Cmejrek RC, Coticchia JM and Arnold JE.
Presentation, Diagnosis, and Management of Deep-Neck Abscesses in Infants. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2002;128:1361-4
- Cockerill FR 3rd, MacDonald KL, Thompson RL, Roberson F, Kohner PC, Besser-Wiek J, Manahan JM, Musser JM, Schlievert PM, Talbot J, Frankfort B, Steckelberg JM, Wilson WR, Osterholm MT.
An outbreak of invasive group A streptococcal disease associated with high carriage rates of the invasive clone among school-aged children. JAMA 1997;277:38-43.
- Cohen R.
Defining the optimum treatment regimen for azithromycin in acute tonsillopharyngitis. Pediatr Infect Dis J 2004a;23:S129-34.
- [Cohen R](#), [Levy C](#), [Ovetchkine P](#), [Boucherat M](#), [Weil-Olivier C](#), [Gaudelus J](#), [de la Rocque F](#), [Bingen E](#).
Evaluation of streptococcal clinical scores, rapid antigen detection tests and cultures for childhood pharyngitis. [Eur J Pediatr](#) 2004;163:281-2.

- Cohen R, Reinert P, De La Rocque F, Levy C, Boucherat M, Robert M, Navel M, Brahimo N, Deforchr D, Palestro B, Bingen E.
Comparison of two dosages of azithromycin for three days versus penicillin V for ten days in acute group A streptococcal tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:297-303.
- Conley J, Olson ME, Cook LS, Ceri H, Phan V, Davies HD.
Biofilm formation by group a streptococci: is there a relationship with treatment failure ? *J Clin Microbiol* 2003;41:4043-8.
- Coticchia JM, Getnick GS, Yun RD, Arnold JE.
Age-, Site-, and Time-Specific Differences in Pediatric Deep Neck Abscesses. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 130: 201-07
- Craig FW, Schunk JE.
Retropharyngeal Abscess in Children: Clinical Presentation, Utility of Imaging, and Current Management. *Pediatrics* 2003;111:1394-8
- Creti R, Gherardi G, Imperi M, von Hunolstein C, Baldassarri L, Pataracchia M, Alfarone G, Cardona F, Dicuonzo G, Orefici G.
Association of group A streptococcal emm types with virulence traits and macrolide-resistance genes is independent of the source of isolation. *J Med Microbiol* 2005;54:913-7.
- Danchin MH, Curtis N, Nolan TM, Carapetis JR.
Treatment of sore throat in light of the Cochrane verdict: is the jury still out? *Med J Aust* 2002;177:512-5.
- Davies HD, Low D, Schwartz B, Scriver S, Fletcher A, O'Rourke K, Ipp M, Goldbach M, Lloyd D, Saunders NR.
Evaluation of short-course therapy with cefixime or rifampin for eradication of pharyngeally carried group A streptococci. The Ontario GAS Study Group. *Clin Infect Dis* 1995;21:1294-6
- Dawes LC, Bova R and Cater P.
Retropharyngeal abscess in children. *Anz J Surg* 2002; 72: 417-20
- Daya H, Lo S, Papsinb BC, Zachariasova A, Murray H, Pirie J, Laughlin S, Blaser S.
Retropharyngeal and parapharyngeal infections in children: the Toronto experience. *Int J Pediatric Otorhinolaryng* 2005; 69:81-6
- De Meyere M, Matthys J.
Guideline acute sore throat. *Huisart nu* 1999;28:193-201
- [Del Mar CB](#), [Glasziou PP](#), [Spinks AB](#).
Antibiotics for sore throat. [Cochrane Database Syst Rev](#) 2006;4:CD000023.
- Denny FW, Wannamaker LW, Brink WR, Rammelkamp CH Jr., Custer EA.
[Prevention of rheumatic fever; treatment of the preceding streptococcal infection.](#) *J Am Med Assoc* 1950;143:151-3.
- Diaz MC, Symons N, Ramundo ML, Christopher NC.
Effect of a standardized pharyngitis treatment protocol on use of antibiotics in a pediatric emergency department. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158:977-81.
- Dirjomuljono M, Kristyono I, Tjandrawinata RR, Nofiarny D.
Symptomatic treatment of acute tonsillo-pharyngitis patients with a combination of Nigella sativa and Phyllanthus niruri extract. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2008;46:295-306.
- Dogan B, Rota S, Gurbuzler L, Bozdayi G, Ceyhan MN, Inal E.
The correlation between EBV viral load in the palatine tonsils of patients with recurrent

tonsillitis and concurrent serum titers of VCA-IgG. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2010; 267:143-8.

[Donner-Banzhoff N](#), [Beck C](#), [Meyer E](#), [Werner JA](#), [Baum E](#).

Clinical findings in patients presenting with sore throat. A study on inter-observer reliability. [Fam Pract](#) 2002;19:466-8.

Dowell SF, Marcy SM, Phillips WR.

Principles of judicious use of antimicrobial agents for pediatric upper respiratory tract infections. *Pediatrics* 1998;101:163-5.

Dunn N, Lane D, Everitt H, Little P.

Use of antibiotics for sore throat and incidence of quinsy. *Br J Gen Pract* 2007;57:45-9.

Duodecim.

Sore throat and tonsillitis. National Guideline Clearing-house. 2001.

<http://www.guideline.gov> . Last accessed 26 th May, 2010.

Ebell MH, Smith MA, Barry HC, Ives K, Carey M.

The rational clinical examination. Does this patient have strep throat ? *JAMA* 2000; 284:2912-8.

Eccles R, Loose I, Jawad M, Nyman L.

Effects of acetylsalicylic acid on sore throat pain and other pain symptoms associated with acute upper respiratory tract infection. *Pain Med* 2003;4:118-24.

[Edmonson MB](#), [Farwell KR](#).

Relationship between the clinical likelihood of group A streptococcal pharyngitis and the sensitivity of a rapid antigen-detection test in a pediatric practice. [Pediatrics](#) 2005;115:280-5.

Ehlers Klug T, Rusan M, Fursted K, Ovesen T.

Fusobacterium necrophorum: most prevalent pathogen in peritonsillar abscess in Denmark. *Clin Infect Dis* 2009;49:1467-72.

Ehrlich JE, Demopoulos BP, Daniel KR Jr, Ricarte MC, Glied S.

Cost-effectiveness of treatment options for prevention of rheumatic heart disease from Group A streptococcal pharyngitis in a pediatric population. *Prev Med* 2002;35:250-7.

El-Daher NT, Hijazi SS, Rawashdeh NM, al-Khalil IA, Abu-Ektaish FM, Abdel-Latif DI.

Immediate vs. delayed treatment of group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis with penicillin V. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:126-30.

Elsanmak M, Hanna H, Ghazal A, Kandil M.

Diagnostic value of serum procalcitonin and C-reactive protein in Egyptian children with streptococcal tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:174-6

Endo LH, Ferreira D, Montenegro MC, Pinto GA, Altemani A, Bortoleto AE Jr, Vassallo J.

Detection of Epstein-Barr virus in tonsillar tissue of children and the relationship with recurrent tonsillitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2001;58:9-15.

Esposito S, Blasi F, Bosis S, Droghetti R, Faelli N, Lastrico A, Principi N.

Aetiology of acute pharyngitis: the role of atypical bacteria. *J Med Microbiol* 2004;53:645-51.

Esposito S, Bosis S, Begliatti E, Droghetti R, Tremolati E, Tagliabue C, Bellasio M, Blasi F, Principi N.

Acute tonsillopharyngitis associated with atypical bacterial infection in children: natural history and impact of macrolide therapy. *Clin Infect Dis* 2006;43:206-9.

[Esposito S](#), [Cavagna R](#), [Bosis S](#), [Droghetti R](#), [Faelli N](#), [Principi N](#).

Emerging role of Mycoplasma pneumoniae in children with acute pharyngitis. [Eur J Clin Microbiol Infect Dis](#) 2002 ;21:607-10.

Esposito S, Marchisio P, Bosis S, Droghetti R, Mattina R, Principi N, Short Therapy Study Group.
Comparative efficacy and safety of 5-day cefaclor and 10-day amoxycillin treatment of group A streptococcal pharyngitis in children. *Int J Antimicrob Agents* 2002a;20:28-33.

Esposito S, Marchisio P, Cavagna R, Bosis S, Droghetti R, Mattina R, Principi N, Short Therapy Study Group.
La terapia antibiotica della faringite streptococcica: confronto tra Cefaclor somministrato per 5 giorni e amoxicillina somministrata per 10 giorni. *Giorn It Inf Ped* 2001;4:156-61.

Esposito S, Novelli A, Noviello S and D'Errico G.
Trattamento della faringotonsillite acuta batterica in età pediatrica: una metanalisi. *Le infezioni in Medicina* 2005;4:242-51.

[Ezike EN](#), [Rongkavilit C](#), [Fairfax MR](#), [Thomas RL](#), [Asmar BI](#).

Effect of using 2 throat swabs vs 1 throat swab on detection of group A streptococcus by a rapid antigen detection test. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2005;159:486-90.

Falagas ME, Vouloumanou EK, Matthaïou DK, Kapaskelis AM, Karageorgopoulos DE.
Effectiveness and safety of short-course vs long-course antibiotic therapy for group a beta hemolytic streptococcal tonsillopharyngitis: a meta-analysis of randomized trials. *Mayo Clin Proc* 2008;83:880-9.

Feder HM.

Once-daily therapy for streptococcal pharyngitis with amoxicillin. *Pediatrics* 1999;103:47–51.

Fischer J, Pschorn U, Vix JM, Peil h, Aicher B, Muller A, de Mey C.

Efficacy and tolerability of ambroxol hydrochloride lozenges in sore throat. *Drug Res* 2002;52:256-63.

Fleckenstein J, Lill C, Ludtke R, Gleditsch J, Rasp G, Irnich D.

A single point acupuncture treatment at large intestine meridian. A randomised controlled trial in acute tonsillitis and pharyngitis. *Clin J Pain* 2009;25:624-31.

[Fontes MJ](#), [Bottrel FB](#), [Fonseca MT](#), [Lasmar LB](#), [Diamante R](#), [Camargos PA](#).

Early diagnosis of streptococcal pharyngotonsillitis: assessment by latex particle agglutination test. *J Pediatr (Rio J)* 2007;83:465-70.

[Fox JW](#), [Cohen DM](#), [Marcon MJ](#), [Cotton WH](#), [Bonsu BK](#).

Performance of rapid streptococcal antigen testing varies by personnel. *J Clin Microbiol* 2006;44:3918-22.

[Fox JW](#), [Marcon MJ](#), [Bonsu BK](#).

Diagnosis of streptococcal pharyngitis by detection of Streptococcus pyogenes in posterior pharyngeal versus oral cavity specimens. *J Clin Microbiol* 2006a;44:2593-4.

[Fretzayas A](#), [Moustaki M](#), [Kitsiou S](#), [Nychtari G](#), [Nicolaidou P](#).

The clinical pattern of group C streptococcal pharyngitis in children. [J Infect Chemother](#) 2009;15:228-32.

Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB, Gewitz M, Rowley AH, Shulman ST, Taubert KA.

Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute Streptococcal pharyngitis: a scientific statement from the American Heart Association endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation* 2009;119:1541-51.

- Gerber MA, Randolph MF, DeMeo KK, Kaplan EL.
Lack of impact of early antibiotic therapy for streptococcal pharyngitis on recurrence rates. *J Pediatr* 1990;117:853-8.
- [Gerber MA](#), [Shulman ST](#).
Rapid diagnosis of pharyngitis caused by group A streptococci. [Clin Microbiol Rev](#) 2004;17:571-80.
- Gerber MA, Tanz RR, Kabat W, Bell GL, Siddiqui B, Lerter TJ, Lepow ML, Kaplan El, Shulman ST.
Potential mechanism for failure to eradicate group A streptococcal from the pharynx. *Pediatrics* 1999;104:911-7
- Gerber MA.
Diagnosis and treatment of pharyngitis in children. *Pediatr Clin North Am* 2005;52:729-47.
- Gerber MA.
Group A Streptococcus. In: Nelson, Textbook of pediatrics 18th edition, International editions 2007;182:1135-9.
- [Gieseke KE](#), [Mackenzie T](#), [Roe MH](#), [Todd JK](#).
Comparison of two rapid Streptococcus pyogenes diagnostic tests with a rigorous culture standard. [Pediatr Infect Dis J](#) 2002;21:922-7.
- [Gieseke KE](#), [Roe MH](#), [MacKenzie T](#), [Todd JK](#).
Evaluating the American Academy of Pediatrics diagnostic standard for Streptococcus pyogenes pharyngitis: backup culture versus repeat rapid antigen testing. [Pediatrics](#) 2003;111:666-70.
- [Goldfarb DM](#), [Slinger R](#), [Tam RK](#), [Barrowman N](#), [Chan F](#).
Assessment of flocked swabs for use in identification of streptococcal pharyngitis. [J Clin Microbiol](#) 2009;47:3029-30.
- [Goldfarb J](#).
What is the best way to diagnose streptococcal pharyngitis? [Cleve Clin J Med](#) 2002;69:153-4.
- Granizo JJ, Aguilar L, Gimenez MJ, Coronel P, Gimeno M, Prieto J.
Safety profile of cefditoren. A pooled analysis of data from clinical trials in community-acquired respiratory tract infections. *Rev Esp Quimioter* 2009;22:57-61.
- Grisaru-Soen G, Komisar O, Aizenstein O, Soudack M, Schwartz D, Paret G.
Retropharyngeal and parapharyngeal abscess in children—Epidemiology, clinical features and treatment. *Int J Pediatric Otorhinolaryng* 2010;74:1016-20
- Grivea IN, Al-Lahham A, Katopodis GD, Syrogiannopoulos GA, Reinert RR.
Resistance to erythromycin and telithromycin in Streptococcus pyogenes isolates obtained between 1999 and 2002 from Greek children with tonsillopharyngitis: phenotypic and genotypic analysis. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:256-61.
- Gunnarsson RK, Holm SE, Söderström M.
The prevalence of potential pathogenic bacteria in nasopharyngeal samples from healthy children and adults. *Scand J Prim Health Care* 1998;16:13-7
- Gurol Y, Akan H, Izbirak G, Tekkanat ZT, Gunduz TS, Hayran O, Yilmaz G.
[The sensitivity and the specificity of rapid antigen test in streptococcal upper respiratory tract infections.](#) *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010;74:591-3.

- Haczyński J, Chmielik M, Bien S, Kawalski H, Zawadzka-Głós L, Mierzwa T, Żyłka S, Moś M, Szendo-Kita J, Możejko-Pastewka B, Czarnocki KJ, Rek M.
A comparative study of cefaclor vs amoxicillin/clavulanate in pediatric pharyngotonsillitis. Med Sci Monit. 2003;9:PI29-35.
- [Hall MC, Kieke B, Gonzales R, Belongia EA.](#)
Spectrum bias of a rapid antigen detection test for group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis in a pediatric population. [Pediatrics](#) 2004;114:182-6.
- Hamre HJ, Fischer M, Heger M, Riley D, Haidvogel M, Baars E, Bristol E, Evans M, Schwarz R, Kiene H.
Anthroposophic vs. conventional therapy of acute respiratory and ear infections: a prospective outcomes study. Wien Klin Wochenschr 2005;117:256-68.
- Hamre HJ, Fischer M, Heger M, Riley D, Haidvogel M, Baars E, Bristol E, Evans M, Schwarz R, Kiene H.
Anthroposophic therapy of respiratory and ear infections. Wien Klin Wochenschr 2005;117:500-1.
- Hasenbein ME, Warner JE, Lambert KG, Cole SE, Onderdonk AB, McAdam AJ.
Detection of multiple macrolide- and lincosamide-resistant strains of Streptococcus pyogenes from patients in the Boston area. J Clin Microbiol 2004;42:1559-63.
- Hayward G, Thompson M, Heneghan C, Perera R, Del Mar C, Glasziou P.
Corticosteroids for pain relief in sore throat: systematic review and meta-analysis. BMJ 2009;339:b2976. doi: 10.1136/bmj.b2976.
- Health Protection Agency, Group A Streptococcus Working Group.
Interim UK guidelines for management of close community contacts of invasive group A streptococcal disease. Commun Dis Public Health 2004;7:354-61.
- Herzon FS, Martin AD.
Medical and Surgical Treatment of Peritonsillar, Retropharyngeal and Parapharyngeal Abscesses. Current Inf Dis Reports 2006;8:196-202
- Hossain P, Kostiala A, Lyytikäinen O, Kurki S.
Clinical Features of district hospital paediatric patients with pharyngeal group A streptococci. Scand J Infect Dis 2003;35:77-9.
- Hubbert M, Sievers H, Lehnfeld R, Kehrl W.
Efficacy and tolerability of a spray with Salvia officinalis in the treatment of acute pharyngitis - a randomised, double-blind, placebo-controlled study with adaptive design and interim analysis. Eur J Med Res 2006;11:20-6.
- Hurt C, Tammaro D.
[Diagnostic evaluation of mononucleosis-like illnesses.](#) Am J Med 2007;120:911.e1-8.
- Istituto Superiore di sanità - Sistema nazionale per le linee guida (SNLG).
Appropriatezza e sicurezza degli interventi di tonsillectomia e/o adenoidectomia. SNLG. Documento 15; marzo 2008(
- Jasimuddin A, Zaman M, Keramat SM.
Immunological response to antioxidant vitamin supplementation in rural Bangladeshi school children with group A streptococcal infection. Asia Pac J Clin Nutr 2004;13:226-30.

[Johansson L, Månsson NO.](#)

Rapid test, throat culture and clinical assessment in the diagnosis of tonsillitis. [Fam Pract.](#) 2003;20:108-11.

Johnson RF, Stewart MG and Wright CC.

An evidence-based review of the treatment of peritonsillar abscess. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;128:332-43

Kafetzis DA, Liapi G, Tsolia M, Aoudi H, Mathioudakis J, Paraskakis I, Bairamis T.

Failure to eradicate Group A beta-haemolytic streptococci (GABHS) from the upper respiratory tract after antibiotic treatment. *Int J Antimicrob Agents* 2004;23:67-71.

Kaplan EL, Chhatwal GS, Rohde M.

[Reduced ability of penicillin to eradicate ingested group A streptococci from epithelial cells: clinical and pathogenetic implications.](#) *Clin Infect Dis* 2006;43:1398-406.

[Kaplan EL, Johnson DR.](#)

Eradication of group A streptococci from the upper respiratory tract by amoxicillin with clavulanate after oral penicillin V treatment failure. [J Pediatr](#) 1988;113:400-3.

Karacan M, Karakelleoglu C, Orbak Z.

Diagnosis of group A beta –hemolytic Streptococcus using the Breese clinical scoring system. *Southern Medical Journal* 2007;100: 1192-7

Kiderman A, Yaphe J, Bregman J, Zemel T, Furst AL.

Adjuvant prednisone therapy in pharyngitis: a randomised controlled trial from general practice. *Br J Gen Pract* 2005;55:218-21.

[Kikuta H, Shibata M, Nakata S, Yamanaka T, Sakata H, Fujita K, Kobayashi K.](#)

Efficacy of antibiotic prophylaxis for intrafamilial transmission of group A beta-hemolytic streptococci. [Pediatr Infect Dis](#) 2007;26:139-41.

Kuhn SM, Preiksaitis J, Tyrrel GJ, Jadavji T, Church D, Davies HD.

[Evaluation of potential factors contributing to microbiological treatment failure in Streptococcus pyogenes pharyngitis.](#) *Can J Infect Dis* 2001;12:33-9.

Kumar S, Little P, Britten N.

Why do general practitioners prescribe antibiotics for sore throat? Grounded theory interview study. *BMJ* 2003;326:138.

Lafontaine ER, Wall D, Vanlerberg SL, Donabedian H, Sledjeski DD.

Moraxella catarrhalis coaggregates with Streptococcus pyogenes and modulates interactions of S. pyogenes with human epithelial cells. *Infect Immun* 2004;72:6689-93.

Lander L, Lu S, Shah RK.

Pediatric retropharyngeal abscesses: A national perspective. *Int J Pediatric Otorhinolaryngology* 2008;72:1837-43

Lavergne V, Thibault L, Garceau R.

Macrolide resistance in streptococcal pharyngitis. *CMAJ* 2007;177:177.

Lennon D, Kerdemelidis M, Arroll B.

Meta-analysis of trials of streptococcal throat treatment programs to prevent rheumatic fever. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:e259-64.

- Lennon D, Stewart J, Farrell E, Palmer A, Mason H.
School-based prevention of acute rheumatic fever: a group randomized trial in New Zealand. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:787-94.
- [Lennon DR, Farrell E, Martin DR, Stewart JM.](#)
Once-daily amoxicillin versus twice-daily penicillin V in group A beta-haemolytic streptococcal pharyngitis. [Arch Dis Child](#) 2008;93:474-8.
- Leung AKC, Keller JD.
Group A β -Hemolytic Streptococcal pharyngitis in children. *Advances Ther* 2004;21:277-87.
- Lildholdt T, Doessing H, Lyster M, Outzen KE.
The natural history of recurrent acute tonsillitis and a clinical trial of azithromycin for antibiotic prophylaxis. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2003;28:371-3.
- Lin MH, Fong WK, Chang PF, Yen CW, Hung KL, Lin SJ.
[Predictive value of clinical features in differentiating group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis in children.](#) *J Microbiol Immunol Infect* 2003;36:21-5.
- [Lindbaek M, Høiby EA, Lemark G, Steinsholt IM, Hjortdahl P.](#)
Clinical symptoms and signs in sore throat patients with large colony variant beta-haemolytic streptococci groups C or G versus group A. [Br J Gen Pract](#) 2005;55:615-9.
- Linder JA, Bates DW, Lee GM, Finkelstein JA.
Antibiotic treatment of children with sore throat. *JAMA* 2005;294:2315-22.
- Little P.
[Delayed prescribing of antibiotics for upper respiratory tract infection.](#) *Br Med J* 2005; 331:301-2
- Louie JP, Bell LM.
Appropriate use of antibiotics for common infections in an era of increasing resistance. *Emerg Med Clin North Am* 2002;20:69-91.
- Mahakit P, Vicente JG, Butt DI, Angeli G, Bansal S, Zambrano D.
Oral clindamycin 300 mg BID compared with oral amoxicillin/clavulanic acid 1 g BID in the outpatient treatment of acute recurrent pharyngotonsillitis caused by group a beta-hemolytic streptococci: an international, multicenter, randomized, investigator-blinded, prospective trial in patients between the ages of 12 and 60 years. *Clin Ther* 2006;28:99-109.
- Malhotra-Kumar S, Van Heirstraeten L, Lammens C, Chapelle S, Goossens H.
Emergence of high-level fluoroquinolone resistance in emm6 Streptococcus pyogenes and in vitro resistance selection with ciprofloxacin, levofloxacin and moxifloxacin. *J Antimicrob Chemother* 2009;63:886-94.
- Malloy KM, Christenson T, Meyer JS, Tai S, Deutsch ES, Barth PC, O'Reilly RC.
Lack of association of CT findings and surgical drainage in pediatric neck abscesses. *Int J Pediatric Otorhinolaryng* 2008;72:235-9.
- Maltezou HC, Tsagris V, Antoniadou A, Galani L, Douros C, Katsarolis I, Maragos A, Raftopoulos V, Biskini P, Kanellakopoulou K, Fretzayas A, Papadimitriou T, Nicolaidou P, Giamarellou H.
[Evaluation of a rapid antigen detection test in the diagnosis of streptococcal pharyngitis in children and its impact on antibiotic prescription.](#) *J Antimicrob Chemother* 2008;62:1407-12.
- Martin Campagne E, Castillo Martin F, Lopez MM, Borque de Andrés C, de José Gómez MI, García de Miguel MJ, F. Baquero Artigao F.

Peritonsillar and Retropharyngeal Abscesses: Study of 13 years. An Pediatr (Barc) 2006; 65:32-6

[Martin JM](#), [Green M](#), [Barbadora KA](#), [Wald ER](#).

Group A streptococci among school-aged children: clinical characteristics and the carrier state. [Pediatrics](#). 2004;114:1212-9.

Marvez-Valls EG, Stuckey A, Ernst AA.

A randomized clinical trial of oral versus intramuscular delivery of steroids in acute exudative pharyngitis. Acad Emerg Med 2002;9:9-14.

McClay JE, Murray AD and Booth T.

Intravenous Antibiotic Therapy for Deep Neck Abscesses Defined by Computed Tomography Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2003;129:1207-12

McIsaac WJ, Goel V, To T, Permaui JA, Low ED.

Effect of antibiotic prescribing of repeated clinical prompts to use a sore throat score. J Fam Practice 2002;5:339-44.

McIsaac WJ, Kellner JD, Aufricht P, Vanjaka A, Low DE.

Empirical validation of guidelines for the management of pharyngitis in children and adults. JAMA 2004;291:1587-95.

Meyers AL, Jackson MA, Selvarangan R, Goering RV, Harrison C.

[Genetic commonality of macrolide-resistant group A beta hemolytic streptococcus pharyngeal strains.](#) Ann Clin Microbiol Antimicrob 2009;8:33.

Mirza A, Wludyka P, Chiu TT, Rathore MH.

[Throat culture is necessary after negative rapid antigen detection tests.](#) Clin Pediatr (Phila) 2007;46:241-6.

Mishra S (WORKING GROUP ON PEDIATRIC ACUTE RHEUMATIC FEVER AND CARDIOLOGY CHAPTER OF INDIAN ACADEMY OF PEDIATRICS)

Consensus Guidelines on Pediatric Acute Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease Indian Pediatrics 2008; 45: 565-573.

Moore N, Le Parc JM, Van Ganse E, Wall R, Schneid H, Cairns R.

Tolerability of ibuprofen, aspirin and paracetamol for the treatment of cold and flu symptoms and sore throat pain. Int J Clin Pract 2002;56:732-34.

Morita JY, Kahn E, Thompson T, Laclaire L, Beall B, Gherardi G, O'Brien KL, Schwartz B.

Impact of azithromycin on oropharyngeal carriage of group A Streptococcus and nasopharyngeal carriage of macrolide-resistant Streptococcus pneumoniae. Pediatr Infect Dis J. 2000;19:41-6

Institute for Clinical System Improvement (ICSI).

National Guideline Clearinghouse. Acute pharyngitis.
<http://www.guideline.gov/content.aspx?id=12294#Section396>

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).

Prescribing of antibiotics for self limiting respiratory tract infections in adults and children in primary care 2008. (Clinical guideline 69) London: NICE 2008. Available at www.nice.org.uk.

[Nerbrand C](#), [Jasir A](#), [Schalén C](#).

Are current rapid detection tests for Group A Streptococci sensitive enough? Evaluation of 2 commercial kits. [Scand J Infect Dis](#) 2002;34:797-9.

- Niland ML, Bonsu BK, Nuss KE, Goodman DG.
A pilot study of 1 versus 3 days of dexamethasone as add-on therapy in children with streptococcal pharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:477-81.
- Norrby SR, Quinn J, Rangaraju M, Leroy B.
Evaluation of 5-day therapy with telithromycin, a novel ketolide antibacterial, for the treatment of tonsillopharyngitis. *Clin Microbiol Infect* 2004;10:615-23.
- Novelli A.
Antibioticoterapia delle infezioni delle alte vie respiratorie: una metanalisi. *Atti del VII Congr Naz IBAT* 2005;13:25.
- Olympia RP, Khine H, Avner JR.
Effectiveness of oral dexamethasone in the treatment of moderate to severe pharyngitis in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159:278-82.
- Orrling A, Kamme C, Stjernquist-Desatnik A.
Penicillin V, loracarbef and clindamycin in tonsillar surface fluid during acute group A streptococcal pharyngotonsillitis. *Scand J Infect Dis* 2005;37:429-35.
- Page NC, Bauer EM, Lieu JEC.
Clinical features and treatment of retropharyngeal abscess in children. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;138:300-7
- Park SY, Gerber MA, Tanz RR, Hickner JM, Galliher JM, Chuang I, Besser RE.
Clinicians' management of children and adolescents with acute pharyngitis. *Pediatrics* 2006;117:1871-8.
- Passali D, Volonté M, Passali GC, Damiani V, Bellussi L.
Efficacy and safety of ketoprofen lysine salt mouthwash versus benzydamine Hydrochloride mouthwash in acute pharyngeal inflammation: a randomised, single-blind study. *Clin Ther* 2001;23:1508-18.
- Pichichero ME, Casey JR, Block SL, Guttendorf R, Flanner H, Markowitz D, Clausen S.
Pharmacodynamic analysis and clinical trial of amoxicillin sprinkle administered once daily for 7 days compared to penicillin V potassium administered four times daily for 10 days in the treatment of tonsillopharyngitis due to Streptococcus pyogenes in children. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:2512-20.
- Pichichero ME, Disney FA, Talpey WB, Green JL, Francis AB, Roghmann KJ, Hoekelman RA.
[Adverse and beneficial effects of immediate treatment of Group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis with penicillin.](#) *Pediatr Infect Dis J* 1987;6:635-43.
- Pierce CA, Voss B.
Efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children and adults. A meta-analysis and qualitative review. *Ann Pharmacother* 2010;44:489-506.
- Portier H, Filipecki J, Weber P, Goldfarb G, Lethuaire D, Chauvin JP.
Five day clarithromycin modified release versus 10 day penicillin V for group A streptococcal pharyngitis: a multi-centre, open-label, randomized study. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49:337-44.
- Quinn J, Ruoff GE, Ziter PS.
Efficacy and tolerability of 5-day, once-daily telithromycin compared with 10-day, twice-daily clarithromycin for the treatment of group A beta-hemolytic streptococcal tonsillitis/pharyngitis: a multicenter, randomized, double-blind, parallel-group study. *Clin Ther* 2003; 25:422-43.

- Razon Y, Ashkenazi S, Cohen A, Hering E, Amzel S, Babilsky H, Bahir A, Gazala E, Levy I.
Effect of educational intervention on antibiotic prescription practices for upper respiratory infections in children: a multicentre study. J Antimicrob Chemother 2005;56:937-40.
- Rimoin AW; Hamza HS, Vince A, Kumar R, Walker CF, Chitale RA, Da Cunha ALA; Qazi S, Steinhoff MC.
Evaluation of the WHO clinical decision rule for streptococcal pharyngitis. Arch Dis Child 2005;90:1066-70
- Robertson KA, Volmink JA, Mayosi BM.
Antibiotics for the primary prevention of acute rheumatic fever: a meta-analysis. BMC Cardiovasc Disord 2005;5:11.
- Ruoff KL, Whiley RA, Beighton D. Streptococcus. In: Murray, P. R., Baron, E. J., Jorgensen, J. H., Landry, M. L., Tenover, M. C., Tenover, M. A. (2007).
Manual of clinical microbiology, 9th Edition. ASM Press, Washington DC.
- Rusan M, Klug TE, Ovesen T.
An overview of the microbiology of acute ear, nose and throat infections requiring hospitalisation. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2009;28:243-51.
- Rush C, Simon MW.
The effect of amoxicillin-clavulanate, cefixime and azithromycin on normal throat flora in children with group A streptococcal pharyngitis. Clin Pediatr (Phila) 2003;42:447-9.
- Sahin F, Ulukol B, Aysev D, Suskan E.
The validity of diagnostic criteria for streptococcal pharyngitis in Integrated Management of Childhood Illness (IMCI) guidelines. J Tropical Pediatr 2003; 49:377-9
- Sakata H.
Comparative study of 5-day cefcapene-pivoxil and 10-day amoxicillin or cefcapene-pivoxil for treatment of group A streptococcal pharyngitis in children. J Infect Chemother 2008; 14:208-12.
- [Santos O](#), [Weckx LL](#), [Pignatari AC](#), [Pignatari SS](#).
Detection of Group A beta-hemolytic Streptococcus employing three different detection methods: culture, rapid antigen detecting test, and molecular assay. [Braz J Infect Dis](#) 2003;7:297-300.
- Saxena A, Kumar RK, Gera RP, Radhakrishnan S, Mishra S, Ahmed Z.
Consensus guidelines on pediatric acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. Indian Pediatr 2008;45:565-73.
- Saxena RC, Singh R, Kumar P, Yadav SC, Negi MPS, Saxena VS, Joshua AJ, Vijayabalaji V, Guadar KS, Venkateshwarlu K, Amit A.
A randomised double blind placebo controlled clinical evaluation of extract of Andrographis paniculata (KalmCold) in patients with uncomplicated upper respiratory tract infection. Phytomedicine 2010;17:178-85.
- Schaad UB, Kellerhals P, Altwegg M; Swiss Pharyngitis Study Group.
Azithromycin versus penicillin V for treatment of acute group A streptococcal pharyngitis. Pediatr Infect Dis J 2002;21:304-8.
- Schachtel BP, Homan HD, Gibb IA, Christian J.
Demonstration of dose response of flurbiprofen lozenges with the sore throat pain model. Clin Pharmacol Ther 2002;71:375-80.

- Schachtel BP, Pan S, Kohles JD, Sanner KM, Schachtel EP, Bey M.
Utility and sensitivity of the sore throat pain model: results of a randomized controlled trial on the COX-2 selective inhibitor valdecoxib. J Clin Pharmacol 2007;47:860-70.
- Schapowal A, Berger D, Klein P, Suter A.
Echinacea/sage or chlorhexidine/lidocaine for treating acute sore throats: a randomized double-blind trial. Eur J Med Res 2009;14:406-412.
- Scholz H.
Streptococcal-A tonsillopharyngitis: a 5-day course of cefuroxime axetil versus a 10-day course of penicillin V. results depending on the children's age. Chemotherapy 2004;50:51-4.
- Schutz A, Gund HJ, Pschorn U, Aicher B, Peil H, Muller A, de Mey C, Gillissen A.
Local Anaesthetic properties of ambroxol hydrochloride lozenges in view of sore throat. Drug Res 2002;52:194-199.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network.
Management of sore throat. <http://www.sign.ac.uk>.
- Senok AC, Ismaeel AY, Al-Qashar FA, Agab WA.
Pattern of Upper Respiratory Tract Infections and Physicians' Antibiotic Prescribing Practices in Bahrain. Med Princ Pract 2009;18:170-174.
- Serra A, Schito GC, Nicoletti G, Fadda G.
A therapeutic approach in the treatment of infections of the upper airways: thiamphenicol glycinate acetylcysteinate in sequential treatment (systemic-inhalatory route). Int J Immunopathol Pharmacol 2007;20:607-17.
- [Shah D.](#)
Can we shorten the duration of treatment for acute streptococcal pharyngitis? [Indian Pediatr](#) 2009;46:235-7.
- Shaikh N, Leonard E, Martin JM.
Prevalence of Streptococcal Pharyngitis and Streptococcal Carriage in children: a meta-analysis. Pediatrics 2010;126:e557-64.
- Shulman ST, Tanz RR.
[Group A streptococcal pharyngitis and immune-mediated complications: from diagnosis to management.](#) Expert Rev Anti Infect Ther 2010;8:137-50.
- Shulman ST.
Acute streptococcal pharyngitis in pediatric medicine. Pediatr Drugs 2003;5:13-23.
- Shvartzman P.
Treatment of streptococcal pharyngitis with amoxicillin once a day. Br Med J 1993;306:170-2.
- Siddiqui SJ, Awan A, Ekangakic A, Stocks JM, Sheikh GA, Ahmad TM, Mian FA, Kanjee S, Sheikh S, Rashid A, Yousfani AH, Talat A, Ahmad M.
An evaluation of cefaclor in Pakistani children with pharyngotonsillitis. J Pak Med Assoc 2002;52:451-6.
- Sih TM, Bricks LF.
Optimizing the management of the main acute infections in pediatric ORL: tonsillitis, sinusitis, otitis media. Braz J Otorhinolaryngol 2008;74:755-62.
- Snow V, Mottur-Pilson C, Cooper RJ, Hoffman JR, American Academy of family physicians; American College of Physicians-American Society of Internal Medicine, Centers for disease

control.

Principles of appropriate antibiotic use pharyngitis in adult. Ann Intern Med 2001;134:506-8.

Spinaci C, Magi G, Zampaloni C, Vitali LA, Paoletti C, Catania MR, Prenna M, Ferrante L, Ripa S, Varaldo PE, Facinelli B.

Genetic diversity of cell-invasive erythromycin-resistant and -susceptible group A streptococci determined by analysis of the RD2 region of the prtF1 gene. J Clin Microbiol 2004;42:639-44.

Spurling GK, Del Mar CB, Dooley L, Foxlee R.

Delayed antibiotics for symptoms and complications of respiratory infections. Cochrane Database Syst Rev 2004;(4):CD004417.

Standaert BB, Finney K, Taylor MT, Coleman RT, Horowitz CL, Walter SM, Murphy TF.

Comparison between cefprozil and penicillin to eradicate pharyngeal colonization of group A beta-hemolytic streptococci. Pediatr Infect Dis J 1998;17:39-43.

Starreveld JS, Zwart S, Boukes FS.

[Summary of the practice guideline 'Sore throat' \(second revision\) from the Dutchomografia computerizzata College of General Practitioners.](#) Ned Tijdschr Geneesk 2008;152:431-5.

[Steer AC, Vidmar S, Ritika R, Kado J, Batzloff M, Jenney AW, Carlin JB, Carapetis JR.](#)

Normal ranges of streptococcal antibody titers are similar whether streptococci are endemic to the setting or not. Clin Vaccine Immunol 2009;16:172-5.

Suzuki K, Nishimura T, Baba S.

Current status of bacterial resistance in the otolaryngology field: results from the Second Nationwide Survey in Japan. J Infect Chemother 2003;9:46-52.

Syrogiannopoulos GA, Bozdogan B, Grivea IN, Ednie LM, Kritikou DI, Katopodis GD, Beratis NG, Appelbaum PC, The Hellenic Antibiotic-Resistant Respiratory Pathogens Study Group.

Two dosages of clarithromycin for five days, amoxicillin/clavulanate for five days or penicillin V for ten days in acute group A streptococcal tonsillopharyngitis. Pediatr Infect Dis J 2004;23:857-65.

Takker U, Dzyublyk O, Busman T, Notario G.

Comparison of 5 days of extended-release clarithromycin versus 10 days of penicillin V for the treatment of streptococcal pharyngitis/tonsillitis: results of a multicenter, double-blind, randomized study in adolescent and adult patients. Curr Med Res Opin 2003;19:421-9.

Tamayo J, Perez-Trallero E, Gomez-Garces JL, Alos JJ.

Resistance to macrolides, clindamycin and telithromycin in Streptococcus pyogenes isolated in Spain during 2004. J Antimicrob Chemother 2005; 56:780-2.

Tanz RR, Gerber MA, Kabat W, Rippe J, Seshadri R, Shulman ST.

[Performance of a rapid antigen-detection test and throat culture in community pediatric offices: implications for management of pharyngitis.](#) Pediatrics 2009;123:437-44.

[Tanz RR, Poncher JR, Corydon KE, Kabat K, Yogev R, Shulman ST.](#)

Clindamycin treatment of chronic pharyngeal carriage of group A streptococci. J Pediatr 1991;119:123-8.

Tanz RR, Shulman ST, Barthel MJ, Willert C, Yogev R.

Penicillin plus rifampin eradicates pharyngeal carriage of group A streptococci. J Pediatr 1985;106:876-80

- Tanz RR, Shulman ST, Sroka PA, Marubio S, Brook I, Yogev R.
[Lack of influence of beta-lactamase-producing flora on recovery of group A streptococci after treatment of acute pharyngitis.](#) J Pediatr 1990;117:859-63.
- Tanz RR, [Shulman ST](#).
Chronic pharyngeal carriage of group A streptococci. Pediatr Infect Dis J 2007;26:175
- Tasar A, Yanturali S, Topacoglu H, Ersoy G, Unverir P, Sarikaya S.
Clinical efficacy of dexamethasone for acute exudative pharyngitis. J Emerg Med 2008; 35:363-7.
- Tewfik TL, Al Garni M.
Tonsillopharyngitis:clinical highlights. J Otolaryngol 2005;34:S45-S49
- Thompson PL, Spyridis N, Sharland M, Gilbert RE, Saxena S, Long PF, Johnson AP, Wong IC.
[Changes in clinical indications for community antibiotic prescribing for children in the UK from 1996 to 2006: will the new NICE prescribing guidance on upper respiratory tract infections just be ignored?](#) Arch Dis Child 2009;94:337-40.
- Tiemstra J, Miranda RL.
Role of non-group A streptococci in acute pharyngitis. J Am Board Fam Med 2009; 22: 663-9
- van der Veen EL, Sanders EA, Videler WJ, van Staaij BK, van Benthem PP, Schilder AG.
Optimal site for throat culture: tonsillar surface versus posterior pharyngeal wall. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2006 Aug;263(8):750-3.
- Van Howe RS, Kusnier LP 2nd.
[Diagnosis and management of pharyngitis in a pediatric population based on cost-effectiveness and projected health outomografia computerizzataomes.](#) Pediatrics 2006; 117:609-19.
- [Van Limbergen J](#), [Kalima P](#), [Taheri S](#), [Beattie TF](#).
Streptococcus A in paediatric accident and emergency: are rapid streptococcal tests and clinical examination of any help? [Emerg Med J](#) 2006;23:32-4.
- Van Staaij BK, Van Den Akker EH, De Haas Van Dorsser EH, Fleer A, Hoes AW, Schilder AG.
[Does the tonsillar surface flora differ in children with and without tonsillar disease?](#) Acta Otolaryngol 2003;123:873-8.
- Varaldo PE, Debbia EA, Nicoletti G, Pavesio D, Ripa S, Schito GC, Tempera G.
Nationwide survey in Italy of treatment of Streptococcus pyogenes pharyngitis in children: Influence of macrolide resistance on clinical and microbiological outcomes. Clin Infect Dis 1999;29:869-73.
- Varaldo PE, Debbia EA, Nicoletti G, Pavesio D, Ripa S, Schito GC, Tempera G..
Nationwide survey in Italy of treatment of Streptococcus pyogenes pharyngitis in children: influence of macrolide resistance on clinical and microbiological outomografia computerizzataomes. Artemis-Italy Study Group. Clin Infect Dis 1999;29:869-73
- Varricchio A, Capasso M, Di Gioacchino M, Ciprandi G.
Inhaled thiamphenicol and acetilcysteine in children with acute bacterial rhinopharyngitis. Int J Immunopathol Pharmacol 2008;21:625-9.
- von Hunolstein C, Alfarone G, Scopetti F, Pataracchia M, La Valle R, Franchi F, Pacciani L, Manera A, Giammanco A, Farinelli S, Engler K, De Zoysa A, Efstratiou A.
Molecular epidemiology and characteristics of Corynebacterium diphtheriae and Corynebacterium ulcerans strains isolated in Italy during the 1990s. J Med Microbiol 2003; 52:181-8

- Weckx LLM, Ruiz JE, Duperly J, Martinez Mendizabal GA, Rausis MBG, Piltcher SL, Saffer M, Matsuyama C, Levy S, Fort JG.
Efficacy of celecoxib in treating symptoms of viral pharyngitis: a double-blind, randomised study of celecoxib versus diclofenac. J Int Med Research 2002;30:185-94.
- Wei JL, Kasperbauer JL, Weaver AL, Boggust AJ.
Efficacy of single-dose dexamethasone as adjuvant therapy for acute pharyngitis. Laryngoscope 2002; 112: 87-93.
- West JW.
Acute upper airway infections. Br Med Bull 2002;61:215-30.
- Wong DM, Blumberg DA, Lowe LG.
Guidelines for the use of antibiotics in acute upper respiratory tract infections. Am Fam Physician 2006;74:956-66.
- Wonnemann M, Helm I, Stauss-Grabo M, Rottger-Luer P, Tran CT, Canenbley R, Donath F, Nowak H, Schug BS, Blume HH.
Lidocaine 8mg sore throat lozenges in the treatment of acute pharyngitis. A new therapeutic option investigated in comparison to placebo treatment. Local Anaesthetics 2007;57:689-97.
- Wu YP, Roberts MC.
A meta-analysis of interventions to increase adherence to medication regimens for pediatric otitis media and streptococcal pharyngitis. J Pediatr Psychol 2008;33:789-96.
- Zaoutis T, Attia M, Gross R, Klein J.
The role of group C and group G streptococci in acute pharyngitis in children. Clin Microbiol Infect 2004;10:37-40.