

Valutazione farmacoeconomica di cefaclor nelle faringo-tonsilliti e nelle otiti medie acute in età pediatrica



Mario Eandi⁽¹⁾, Milena Lo Giudice⁽²⁾

ABSTRACT

Pharyngotonsillitis (FT) and acute otitis media (OMA) are among the most frequent infectious diseases of the childhood and exact a heavy toll on the Italian national health service (INHS), families and society as a whole. In case of established or suspected bacterial origin, current treatment guidelines for FT recommend 5-10 days of oral antibiotics, chosen among available penicillins, cephalosporins, or macrolides. More controversial appears the systematic use of an antibiotic for OMAs, but prevalent expert opinion suggests use of the same agents.

In this paper, an economical appraisal of five of the most prescribed oral antibiotics for these indications in Italy (cefaclor, amoxicillin, amoxicillin/clavulanate, clarithromycin and azithromycin) is provided. The evaluation was conducted through the development and implementation of two distinct models, constructed to reflect national treatment patterns of these infections. Clinical and economical data were obtained from several sources: literature review, including published meta-analyses, consultation of an expert panel and, most importantly, from the results of a specific questionnaire-based survey completed by 136 pediatricians, based throughout Italy.

The models were run to conduct both cost-effectiveness and cost-minimization analyses, that consistently indicated cefaclor and amoxicillin to be substantially equivalent in terms of total costs to the INHS and the Italian society, but significantly more convenient than amoxicillin/clavulanate, clarithromycin or azithromycin. Extensive probabilistic sensitivity analyses confirmed the robustness of this conclusion.

Keywords: pharyngotonsillitis (FT), acute otitis media (OMA), oral antibiotics, economic evaluation
Farmeconomia e percorsi terapeutici 2006; 7 (1): 5-20

INTRODUZIONE

Le faringo-tonsilliti (FT) e le otiti medie acute (OMA) sono tra le patologie infettive più comuni e frequenti in età pediatrica [1-5]. Esse rappresentano un onere rilevante sia per il Sistema Sanitario Nazionale (SSN) sia per le famiglie e la società nel suo complesso, incidendo sensibilmente sulla spesa farmaceutica e sanitaria, sui bilanci delle famiglie e anche sui livelli di produttività di almeno uno dei genitori [6-13].

In caso di provata o sospetta origine batterica della FT le linee guida internazionali, adottate anche dalle società scientifiche pediatriche italiane, prevedono un trattamento antibiotico orale per 5-10 giorni con una penicillina orale o una cefalosporina orale o un macrolide, riservando l'uso di una penicillina o di una cefalosporina per via parenterale solo a casi particolari [14-23]. L'uso sistematico di una terapia antibiotica nelle OMA è più controverso, ma tra gli esperti prevale l'opinione che sia indicato un trattamento antibiotico, possibilmente orale, per 7-10 giorni con una penicillina o una cefalosporina

orale o con un macrolide [8, 18, 24-38]. In linea con queste indicazioni, i pediatri italiani usano più frequentemente, nel trattamento orale delle FT e delle OMA, l'amoxicillina o l'amoxicillina/clavulanato o una cefalosporina orale o un macrolide. Il cefaclor, tra le cefalosporine orali, risulta essere uno degli antibiotici preferiti dai pediatri italiani in virtù delle sue caratteristiche microbiologiche e farmacocinetiche e del favorevole profilo clinico di efficacia e sicurezza [39]. Infatti, il cefaclor, nonostante oltre vent'anni di intenso utilizzo clinico, mantiene in Italia un'elevata attività antibatterica con bassi tassi di resistenze nei confronti dei patogeni che colpiscono le vie respiratorie in età pediatrica [40-47]. Somministrato per via orale, il cefaclor viene quasi totalmente assorbito, diffonde bene nei tessuti e raggiunge concentrazioni adeguate nei liquidi dell'orecchio medio, nelle tonsille, nelle mucose e nelle secrezioni delle vie respiratorie [48-58].

La eccellente palatabilità delle formulazioni orali di cefaclor ne facilita l'assunzione da parte dei bambini, elevando il livello di compliance

⁽¹⁾Dipartimento di Farmacologia clinica, Università di Torino

⁽²⁾Comitato Scientifico FIMP, Pediatra di libera scelta, Palermo

[39]. Diverse ricerche cliniche e recenti meta-analisi hanno documentato che l'uso di cefaclor nelle OMA in età pediatrica è associato ad un tasso di guarigione clinica di circa il 90% e ad un tasso di guarigione microbiologica superiore all'80% [59-66].

I tassi di guarigione clinica delle FT pediatriche trattate con cefaclor sono superiori al 95%, e in alcune casistiche sfiorano o raggiungono il 100% [67-71]. La tollerabilità gastrointestinale e sistemica di cefaclor e la sicurezza d'uso in età pediatrica sono elevate e migliori di quelle di altre betalattamine o dei macrolidi [39,61,72].

La scelta dell'antibiotico può condizionare non solo gli esiti sanitari ma anche i costi sanitari e sociali a breve e lungo termine a carico del SSN, dei pazienti e familiari e più in generale della società nel suo complesso. La costo/efficacia di cefaclor versus altri antibiotici nel trattamento delle FT e delle OMA in età pediatrica non risulta essere stata ancora ben documentata, soprattutto in Italia e in relazione alle reali condizioni d'impiego [73,74]. I costi sanitari e non sanitari delle FT e delle OMA e delle diverse strategie di gestione dei pazienti pediatrici affetti da queste infezioni sono stati analizzati in diversi studi, nessuno dei quali però condotto in Italia [6-13,75-94].

Obiettivo primario di questo studio farmacoeconomico è stato quello di valutare la costo/efficacia comparativa o, in subordine, la minimizzazione dei costi dei principali antibiotici usati in Italia nelle FT e nelle OMA in età pediatrica. Come obiettivo secondario abbiamo stimato e confrontato i costi diretti (sanitari e non sanitari) e i costi indiretti dell'assistenza alle FT e alle OMA nel nostro paese.

PROSPETTIVE

Lo studio farmacoeconomico è stato attuato nella prospettiva primaria del SSN italiano e anche nella prospettiva secondaria della società, nella quale si riflettono tutti gli oneri e i benefici del paziente e della sua famiglia derivanti dalla scelta terapeutica.

METODO

Struttura del modello decisionale ad albero

L'analisi costo/efficacia incrementale e, in subordine, l'analisi minimizzazione dei costi delle terapie antibiotiche delle FT o delle OMA sono state condotte mediante l'implementazione di due specifici modelli ad albero, identici come struttura ma differenti per i valori dei parametri specifici di ciascuna patologia.

La struttura dell'albero decisionale, illustrata nella Figura 1, rappresenta i nodi decisionali fondamentali e i possibili esiti di un tipico percorso diagnostico-terapeutico adottato dai pediatri in caso di FT batterica o di OMA, secondo la realtà assistenziale italiana.

Alla radice dell'albero viene rappresentata la scelta strategica principale, cioè la scelta dell'antibiotico da usare come prima linea nel trattamento empirico di un episodio di FT batterica o di OMA. Nel presente lavoro abbiamo confrontato la costo/efficacia di cinque antibiotici orali tra i più utilizzati in Italia nel trattamento delle FT e OMA: cefaclor, amoxicillina, amoxicillina/clavulanato, claritromicina e azitromicina.

Le diramazioni successive dell'albero rappresentano i possibili percorsi che può attuare un paziente affetto da FT o da OMA dopo l'inizio della terapia antibiotica. L'albero decisionale è stato costruito per rappresentare i principali significativi end-points microbiologici, clinici e sanitari, tipicamente riscontrabili nel corso di un trattamento antibiotico delle FT o delle OMA.

Pochi giorni dopo l'inizio della terapia antibiotica avviene la prima verifica della risposta clinica del paziente, che può essere positiva e comportare la continuazione del trattamento o negativa e comportare il cambio di antibiotico. La verifica può essere effettuata semplicemente per via telefonica o mediante una visita pediatrica ambulatoriale o domiciliare.

Il trattamento antibiotico può provocare la comparsa di reazioni avverse, principalmente gastrointestinali e cutanee, di varia gravità, alcune compatibili con la continuazione della terapia, altre incompatibili tanto da imporre la sospensione del trattamento e il ricovero in ospedale o il cambio di antibiotico. Per semplificare la struttura dell'albero abbiamo attribuito tutti i casi di reazione avversa al solo sottogruppo di pazienti che continuano la terapia dopo la prima verifica di efficacia, mentre nella realtà anche i soggetti che sospendono precocemente l'antibiotico per mancata risposta possono accusare qualche reazione avversa.

Il modello di albero decisionale prevede che un ciclo di trattamento antibiotico completo possa comportare l'eradicazione dei patogeni responsabili con guarigione microbiologica e clinica definitiva delle FT o delle OMA, oppure la non-eradicazione. Quando il patogeno non viene eradicato, possono insorgere varie complicazioni, anche a distanza di tempo, tipiche delle FT (ascessi, RAA) e delle OMA (mastoiditi, encefaliti), e anche la guarigione clinica, pur essendo l'esito più frequente, talvolta lascia spazio a recidive entro poche settimane dal termine della terapia.

Riassumendo, i modelli decisionali utilizzati nella presente analisi considerano i seguenti esiti finali di un trattamento antibiotico di I linea delle FT o delle OMA:

- guarigione clinica definitiva con eradicazione del patogeno, ottenuta con l'antibiotico di I linea;

- guarigione clinica definitiva senza eradicazione del patogeno, ottenuta con l'antibiotico di I linea;
 - guarigione clinica temporanea senza eradicazione del patogeno e recidiva entro un mese;
 - complicazioni cliniche correlate all'infezione FT o OMA insorte durante o dopo un ciclo di trattamento antibiotico non eradicante;
 - ricovero ospedaliero indotto da reazione avversa grave all'antibiotico di I linea;
 - successo clinico con risoluzione della FT o dell'OMA dopo antibiotico di II linea somministrato dopo reazione avversa o fallimento iniziale dell'antibiotico di I linea;
 - insuccesso clinico senza risoluzione definitiva della FT o dell'OMA dopo antibiotico di II linea somministrato dopo reazione avversa o fallimento iniziale dell'antibiotico di I linea;
- Ai fini dell'analisi costo/efficacia abbiamo considerato efficaci i trattamenti che hanno portato alla guarigione clinica definitiva (esiti 1 e 2), inefficaci tutti gli altri (esiti 3-7).

Struttura dei costi

L'analisi dei costi è stata attuata stimando le risorse sanitarie e non sanitarie consumate nei diversi percorsi dell'albero decisionale. I costi sono stati strutturati secondo le classiche categorie dei costi diretti sanitari (DS), dei costi diretti non sanitari (DNS) e dei costi indiretti (IND) e

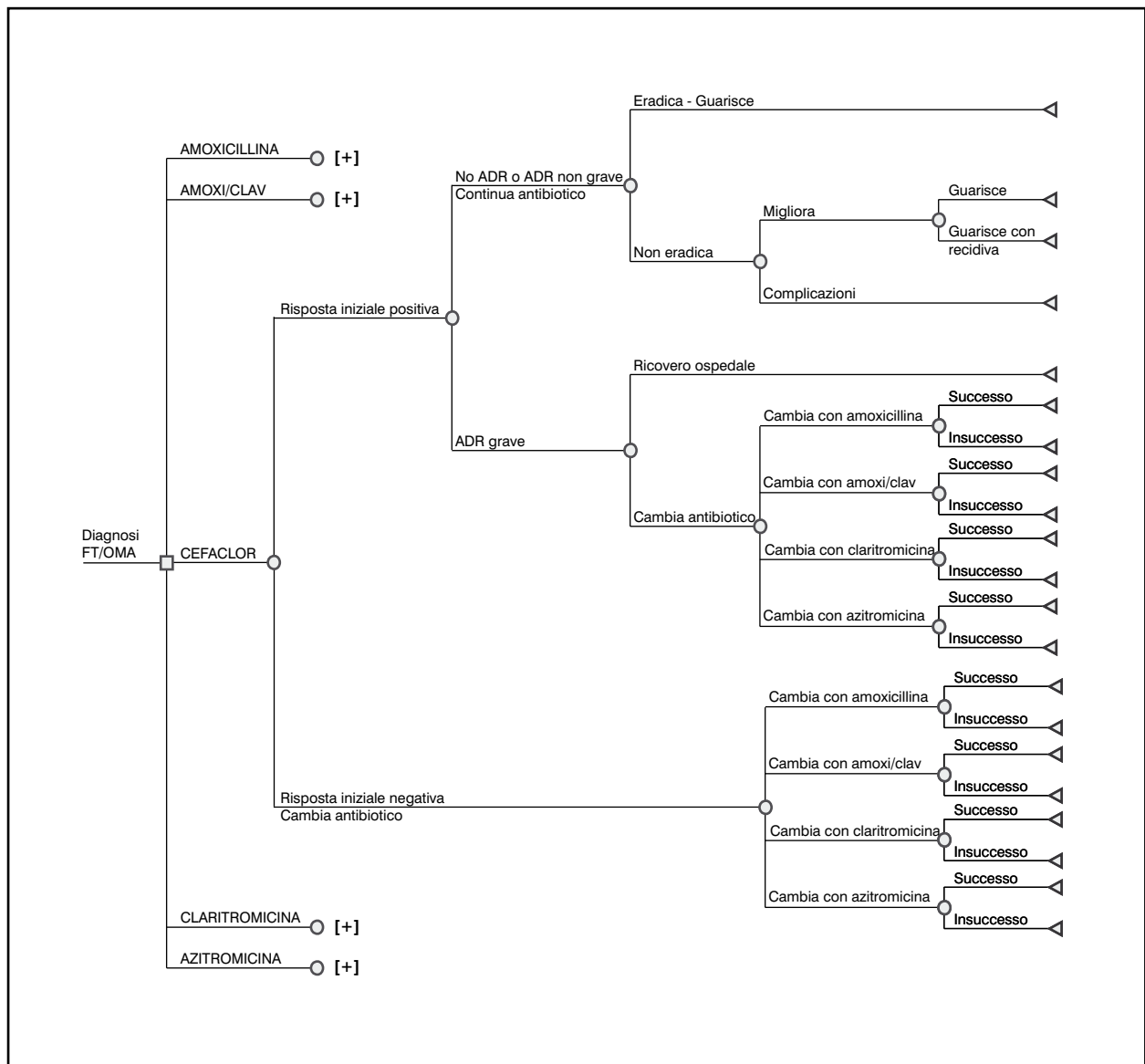


Figura 1
 Struttura dell'albero decisionale utilizzato per l'analisi costo/efficacia della terapia antibiotica delle FT o delle OMA in età pediatrica: alla radice dell'albero viene posto il problema della scelta dell'antibiotico di I linea tra le 5 alternative considerate; le diramazioni che partono da ogni antibiotico rappresentano, sotto forma di probabilità, i differenti possibili percorsi terapeutici fino all'esito finale. Le strutture relative ad amoxicillina, amoxi/clav, claritromicina e azitromicina, collassate nella figura per evidenziare lo scheletro del modello, sono identiche a quelle del cefaclor

Tipo	Costi Voce	Prospettiva		
		SSN	PAZ	SOC
Diretti sanitari	Acquisto antibiotici	Sì	Ticket	Sì
	Altri farmaci (Fascia C)	No	Sì	Sì
	Esami laboratorio	Sì	Ticket	Sì
	Visite pediatra + telefono	Sì	No	Sì
	Visite specialistiche	Sì	No	Sì
	Ricoveri ospedalieri	Sì	No	Sì
Diretti non sanitari	Trasporti + piccole spese	No	Sì	Sì
	Telefonate al medico	No	Sì	Sì
Indiretti	Assenteismo del genitore	No	Sì	Sì

Tabella I

Struttura dei costi e prospettive dell'analisi costo/efficacia

le diverse voci di costo sono state raggruppate in funzione del decisore, come rappresentato nella Tabella I.

Le risorse consumate sono state valorizzate in termini monetari secondo prezzi e tariffe in vigore nel 2004.

Parametri di probabilità e di costo del modello

Ognuno dei due modelli decisionali è stato implementato con specifici parametri di probabilità e di costo necessari per simulare l'analisi costo/efficacia secondo scenari di base, rispettivamente delle FT e delle OMA, e per condurre l'analisi di sensibilità.

I parametri di probabilità e di costo assunti nei due modelli sono stati ricavati da più fonti e, in particolare, dall'analisi della letteratura, comprese le meta-analisi disponibili, dalla consultazione di un panel di esperti e soprattutto dai risultati di una specifica indagine condotta mediante un questionario strutturato su un gruppo di 136 pediatri italiani distribuiti su tutto il territorio nazionale [39,45,66,95,96].

Le informazioni ottenute da questa indagine hanno riguardato le procedure diagnostiche normalmente adottate in caso di FT o di OMA, la terapia antibiotica di I linea, i tempi e le modalità (visita o contatto telefonico) della prima verifica della risposta terapeutica, le decisioni in merito alla continuazione/cambio di terapia, la scelta dell'eventuale antibiotico di II linea, la durata del trattamento con l'antibiotico di I linea e di II linea, la frequenza di eventi avversi gastrointestinali e cutanei, la frequenza di complicazioni, il grado di compliance e tollerabilità, il consumo percepito di risorse sanitarie e non sanitarie da parte del pediatra e dei familiari dei bambini assistiti [39]. Le singole informazioni utili ottenute dal campione di pediatri sono state elaborate come distribuzioni caratterizzate, sotto il profilo statistico, da un valore centrale (media e/o mediana) e da una varianza secondo diverse funzioni di probabilità (tipo di distribuzione

normale, log-normale, secondo tabella, ecc.). Il valore centrale esprime l'opinione prevalente del campione di pediatri sull'argomento indagato e la distribuzione esprime la variabilità delle opinioni: il significato è, dunque, differente da quello normalmente attribuito ad una variabile quantitativa di outcome clinico ottenuto mediando i risultati osservati su un campione di pazienti. Tuttavia, l'opinione ottenuta da un ampio campione di pediatri tende ad integrare l'insieme degli esiti di un campione di pazienti attraverso il filtro dell'esperienza diretta: pertanto, i risultati della nostra indagine possono essere assimilati alla stima probabilistica bayesiana e rappresentano in modo robusto la reale situazione terapeutica e gli outcomes correlati.

Le informazioni ottenute dall'indagine condotta sul campione di pediatri, opportunamente integrate con quelle della letteratura e con le opinioni degli esperti, hanno consentito di costruire un quadro realistico di ciò che avviene in Italia nella gestione delle FT e OMA e di valutare la costo/efficacia in termini concreti di efficacia sul campo secondo Intention to Treat (ITT) piuttosto che di efficacia teorica basata sugli studi clinici.

Nella maggior parte dei casi, i parametri di probabilità e di costo imposti ai due modelli sono stati rappresentati come valore puntuale medio e come distribuzione attorno alla media: il valore medio è stato utilizzato per la stima deterministica dell'analisi costo/efficacia, mentre la distribuzione è stata utilizzata nell'analisi di sensibilità probabilistica. La maggior parte dei parametri utilizzati presentava una distribuzione di tipo log-normale, mentre alcuni avevano una distribuzione irregolare rappresentabile mediante una specifica tabella; la variazione di un parametro entro un range minimo-massimo è stata rappresentata come distribuzione uniforme, se non altrimenti specificato.

Le Tabelle II-VI riportano i parametri di probabilità usati nei due modelli decisionali. Alcuni di questi parametri sono direttamente correlati all'antibiotico e al tipo di infezione (Tabella II), altri, come le reazioni avverse, dipendono dall'antibiotico ma non dal tipo di infezione (Tabella III), e alcuni, infine, sono correlabili principalmente al tipo di infezione e alla sua possibile evoluzione clinica (Tabella IV) oppure alla discrezionalità del pediatra nel scegliere quale antibiotico utilizzare come II linea (Tabella V).

L'efficacia microbiologica dei diversi antibiotici è stata definita in base alle percentuali di eradicazione di *S. pyogenes* rilevate recentemente da una rete collaborativa di microbiologi italiani per le penicilline, le cefalosporine e i macrolidi [45]. Le differenti percentuali di eradicazione sono state combinate con un tasso di guarigione clinica indipendente dalla eradicazione, e con le percentuali di drop-out per

reazioni avverse e per mancata risposta iniziale (Tabelle II e III).

Abbiamo riferito i tassi di mancata risposta iniziale all'antibiotico ad un mix di fattori, alcuni dei quali aspecifici che pesano, secondo gli esperti, per il 20%, e altri specifici, che pesano per il restante 80%. Tra i fattori specifici abbiamo evidenziato il grado di compliance, che varia sensibilmente per i diversi antibiotici in relazione soprattutto alla palatabilità del prodotto e alla facilità d'uso.

La quantità totale di antibiotico mediamente consumata in un ciclo terapeutico completo è

stata stimata sulla base della dose/kg/die, della distribuzione del peso corporeo nella popolazione pediatrica in funzione della prevalenza per fasce di età delle FT e delle OMA (Tabella VI), nonché sulla base della durata media dei trattamenti (Tabella VII).

Il costo/mg di antibiotico acquistato dal SSN è stato valorizzato in base al prezzo di vendita al pubblico, applicando gli sconti di legge.

La Tabella VIII riporta le voci di costo unitario (o le quantità di risorse consumate) a carico del SSN, del paziente e della società, fornite ai due modelli decisionali.

Antibiotico I linea	Parametri di probabilità dell'albero decisionale				
	Eradicazione* p_ERAD	Risposta iniziale negativa° p_RIN_		Reazione avversa grave° p_ADR_	
	FT	FT	OMA	FT	OMA
Amoxicillina	0,8410	0,0509	0,0522	0,0088	0,0089
Amoxi/Clav	0,8410	0,0582	0,0597	0,1262	0,1265
Azitromicina	0,7170	0,0394	0,0405	0,0935	0,0936
Cefaclor	0,8270	0,0323	0,0332	0,0599	0,0600
Claritromicina	0,7170	0,0608	0,0624	0,1116	0,1118

Tabella II

Parametri di probabilità dipendenti dall'antibiotico, assunti nei modelli decisionali delle FT e delle OMA

* Varaldo P et al, Clin Inf Dis, 1999 [45]

° Elaborati da indagine su campione di pediatri [39] e dati di meta-analisi [66,96]

Antibiotico	Probabilità riferita al totale dei pazienti	
	Reazioni avverse gastrointestinali di ogni tipo e gravità*	Reazioni avverse cutanee di ogni tipo e gravità*
Amoxicillina	0,1216	0,0793
Amoxi/Clav	0,1754	0,0903
Azitromicina	0,1148	0,0510
Cefaclor	0,0716	0,0594
Claritromicina	0,1282	0,0646

Tabella III

Parametri di probabilità di reazioni avverse gastrointestinali e cutanee, dipendenti dall'antibiotico ma indipendenti dal tipo di infezione, assunte nei modelli decisionali delle FT e delle OMA

* Elaborati da indagine su campione di pediatri [39] e dati di meta-analisi [66,96]

Parametri di probabilità dell'albero decisionale comuni ai 5 antibiotici	Infezione batterica delle alte vie respiratorie	
	FT	OMA
Ricovero per reazione avversa* (p_RIC-ADR)	0,02	0,02
Recidive da mancata eradicazione* (p_FT_REC)	0,6	0,6
Complicazioni (p_FT_COMPL)	Totale: 0,009# Ascessi: 0,005 RAA: 0,004	Totale: 0,0263§ Ricoveri: 53% Miringotomia: 25% URTI: 25% Mastoiditi: 3% Ambulatorio: 47%
Guarigione dopo antibiotico di II linea°	0,9190	0,9220
Tampone faringeo (test rapido)°	0,3000	-
Esame batteriologico dopo insuccesso°	0,2019	-
Esami di laboratorio per diagnosi iniziale°	-	0,0700
Esami di laboratorio dopo insuccesso°	-	0,1330
Prima verifica della risposta all'antibiotico mediante visita°	0,4605	0,5848
Visita medica a domicilio°	0,2329	0,1858

Tabella IV

Parametri di probabilità considerati non direttamente dipendenti dall'antibiotico, assunti nei modelli decisionali delle FT e delle OMA

* Stima indicata dal panel di esperti

Ehrlich JE, et al. Prev Med 2002 [77]

§ Yawn et al. Clin Ther 1996 [10]

° Elaborati da indagine su campione di pediatri [39]

Antibiotico I linea	Infezione	Probabilità di usare l'antibiotico come II linea				
		Amox	Amoxi/Clav	Azitra	Cefaclor	Claritra
Amoxicillina	FT	-	0,1560	0,2269	0,2482	0,3688
	OMA	-	0,2500	0,1979	0,2708	0,2812
Amoxi/Clav	FT	0,0246	-	0,2623	0,2869	0,4262
	OMA	0,0400	-	0,2533	0,3467	0,3600
Azitromicina	FT	0,0268	0,1964	-	0,3125	0,4642
	OMA	0,0375	0,3000	-	0,3250	0,3375
Cefaclor	FT	0,0276	0,2018	0,2935	-	0,4770
	OMA	0,0412	0,3288	0,2602	-	0,3699
Claritromicina	FT	0,0327	0,2391	0,3478	0,3804	-
	OMA	0,0417	0,3333	0,2639	0,3611	-

Tabella V

Probabilità di usare uno dei 5 antibiotici come II linea nelle FT o nelle OMA, dopo il fallimento, per insuccesso o reazione avversa, dell'antibiotico di I linea, secondo le indicazioni dei pediatri italiani [39]

Età (anni)	Peso (Kg)* M	Peso (Kg)* F	Prevalenza % FT °	Probabilità FT	Prevalenza % OMA §	Probabilità OMA
0,25	4,8	4,4	10	0,013123	8	0,01783
0,5	8	7,2	20	0,026247	12,2	0,02720
1	10,4	9,5	32	0,041995	42	0,09365
1,5	11,7	11	36	0,047244	61,1	0,13623
2	12,6	12	40	0,052493	60,2	0,13423
2,5	13,5	13	44	0,057743	51,6	0,11505
3	14,4	13,9	48	0,062992	43	0,09588
4	16	15,8	50	0,065617	35	0,07804
5	18,2	17,8	50	0,065617	27,9	0,06221
6	21	20	52	0,068241	21	0,04682
7	23	22,5	52	0,068241	17	0,03790
8	25,5	25,5	54	0,070866	15,5	0,03456
9	28,5	29	52	0,068241	14	0,03122
10	32	33	48	0,062992	12	0,02676
11	36	37	42	0,055118	10	0,02230
12	40,5	41,5	34	0,044619	8	0,01784
13	45	46	26	0,034121	6	0,01338
14	51	49	20	0,026247	4	0,00890
15	56	52	18	0,023622	-	-
16	61	54	13	0,01706	-	-
17	65	55	11	0,014436	-	-
18	67	56	10	0,013123	-	-

Tabella VI

Distribuzione delle probabilità di FT e OMA pediatriche in funzione dell'età, del peso e della prevalenza di malattia per fasce di età

* Dati stimati da: Odgen CL, et al, Pediatrics 2002 [99]

° Dati stimati da: Edmonson MB & Farwell KR. Pediatrics 2005 [100]

§ Dati stimati da: J Bondy et al, Pediatrics, 2000 [101]

Tasso di sconto

Non abbiamo applicato alcun tasso di sconto, né ai costi né ai benefici, poiché il trattamento antibiotico delle FT o delle OMA si esaurisce entro pochi giorni e l'arco di tempo considerato nell'analisi è nettamente inferiore all'anno.

Analisi di sensibilità

Abbiamo condotto, su ognuno dei due modelli decisionali, un'analisi di sensibilità probabilistica utilizzando la tecnica di microsimulazione bi-dimensionale con il metodo Monte Carlo [97,98].

Ai fini della simulazione Monte Carlo abbiamo stabilito che i parametri del modello (proba-

bilità e costi elementari) potessero assumere un valore estratto a random da una specifica distribuzione attribuita loro a priori in base ai dati di letteratura, ai risultati dell'indagine sui pediatri o a specifiche assunzioni del panel di esperti. La distribuzione della maggior parte dei parametri era di tipo log-normale oppure definita da una tabella; i parametri definiti entro un range di variazione $\pm 10\%$ rispetto al valore base sono stati campionati assumendo una distribuzione uniforme.

Mediante il metodo Monte Carlo, ogni distribuzione è stata campionata 200 volte, costituendo 200 combinazioni casuali delle variabili elementari del modello. Ognuna di

Antibiotico	Giorni totali ciclo terapia (media)			
	FT		OMA	
	I linea	II linea	I linea	II linea
Amoxicillina	7,27	7,69	8,47	8,90
Amoxi/Clav	7,52	7,16	8,11	8,35
Azitromicina	3	3,24	3,54	4,04
Cefaclor	6,98	7,54	8,18	8,64
Claritromicina	7,15	7,52	7,88	8,18

Tabella VII
Durata media della terapia antibiotica delle FT e OMA, secondo l'indagine condotta su 136 pediatri italiani [39]

Parametro	Risorsa/Costo
Costo/mg acquisto antibiotici per il SSN	
Amoxicillina	0,00050
Amoxicillina/Clavulanato	0,00207
Azitromicina	0,04725
Cefaclor	0,00164
Claritromicina	0,00651
Alcuni costi diretti sanitari a carico del SSN e del paziente	
Costo visita specialistica (tariffario)	18,59
Costo medio episodio reazione avversa cutanea*	45,00
Costo medio episodio reazione avversa gastrointestinale*	60,00
Costo esami laboratorio ematochimici	18,38
Costo esame batteriologico con antibiogramma	20,97
Costo farmaci fascia C	11,50
Costo DRG 54	2.084,87
Costo DRG 62	1.354,47
Costo DRG 070	782,39
Costo DRG 71	1.393,93
Costo DRG 126	8.973,73
Costo DRG 190	1.178,90
Costo DRG 448	962,69
Risorse dirette e indirette e costi a carico della società e del paziente	
Media minuti telefono spesi dal paziente per episodio OMA°	13,5
Media minuti telefono spesi dal pediatra per episodio OMA°	8,5
Costo/min telefono in Italia (media approssimativa)	0,20
Giorni assenteismo di un genitore per episodio FT/OMA°	1
Ore perse da un genitore per visita°	4,5
Costo medio trasporti urbani per visita ambulatoriale	3,00
Costo medio di un giorno di produttività (Italia 2004)	120,00

Tabella VIII
Alcuni costi diretti sanitari a carico del SSN, alcuni costi DS e DNS e costi indiretti a carico dei pazienti e della società, assunti nei modelli decisionali (valori in euro)

* PI Oh et al., Clin Ther 1996.[89]

° Elaborati da indagine su campione di pediatri [39]

queste combinazioni è stata utilizzata per la microsimulazione di 1.000 soggetti lungo i possibili percorsi dell'albero.

L'analisi dei costi e l'analisi costo/efficacia ottenuta con tale procedura, includendo le innumerevoli fonti di variabilità intrinseche a ciascun parametro, consente di ottenere una stima più realistica dei parametri di giudizio.

Software

I modelli decisionali e le analisi costo/efficacia sono state realizzate mediante il software

TreeAge Pro 2005 Suite 0.8 (TreeAge Software, Inc. - USA).

RISULTATI

I risultati della simulazione del modello decisionale secondo i parametri base sono riassunti nelle Tabelle IX-XII.

Le Tabelle IX e X riportano il costo diretto sanitario totale e i costi dei principali fattori che lo determinano, stimati per episodio rispettivamente di FT e di OMA a carico del SSN per

ognuno dei cinque antibiotici orali confrontati. I diversi antibiotici sono riportati per valore crescente del costo di acquisto del farmaco. L'ordine è uguale per entrambe le infezioni e vede amoxicillina al primo posto come antibiotico meno costoso come acquisto, seguito a breve distanza da cefaclor e a maggiore distanza dagli altri antibiotici considerati.

Il costo medio/paziente per l'acquisto di un antibiotico necessario per un episodio di FT o di OMA in età pediatrica presenta una variabilità molto elevata, oscillando da circa 6-8 euro per amoxicillina a 42-55 euro per azitromicina, con un'escursione di circa 8 volte.

I costi diretti sanitari indotti sul SSN dalle reazioni avverse ai vari antibiotici presentano un ordine crescente differente: sono minimi per cefaclor (8,22 euro), grazie alla migliore tollerabilità gastrointestinale dimostrata da questa cefalosporina orale, mentre sono massimi per amoxicillina/clavulanato (17,22 euro) per l'elevata frequenza di disturbi gastrointestinali indotti.

I costi sanitari aggiuntivi dovuti all'insuccesso sono mediamente inferiori quando l'antibiotico di prima scelta è una betalattamina (mediamente circa 12,50-14,50 euro), mentre sono sensibilmente superiori (circa 23-27 euro) quando la scelta cade su uno dei macrolidi.

Tabella IX

Principali componenti del costo diretto sanitario della terapia antibiotica delle FT pediatriche, stimati con il modello decisionale nella prospettiva del SSN italiano (valori in euro)

Antibiotico	Fattori di costo diretto sanitario - FT				
	Acquisto	Reazioni avverse	Insuccesso	Visite analisi	Totale SSN
Amoxicillina	8,19	12,71	12,52	27,53	60,95
Cefaclor	14,18	8,22	13,01	26,61	62,02
Amoxi/Clav	21,78	17,22	14,47	28,40	81,87
Claritromicina	27,51	12,92	23,17	28,99	92,59
Azitromicina	54,70	11,18	26,62	28,15	120,65

Tabella X

Principali componenti del costo diretto sanitario della terapia antibiotica delle OMA pediatriche, stimati con il modello decisionale nella prospettiva del SSN italiano (valori in euro)

Antibiotico	Costi diretti sanitari (media/paziente) - OMA				
	Acquisto	Reazioni avverse	Insuccesso	Visite analisi	Totale SSN
Amoxicillina	6,81	12,71	27,27	28,53	75,32
Cefaclor	11,73	8,22	27,20	27,77	74,92
Amoxi/Clav	17,78	17,22	28,98	29,27	93,25
Claritromicina	19,51	12,92	42,71	29,63	104,77
Azitromicina	42,24	11,18	34,71	29,01	117,14

Tabella XI

Costi diretti sanitari (DS), costi diretti non sanitari (DNS) e costi indiretti (IND) della terapia antibiotica delle FT pediatriche, stimati con il modello decisionale nella prospettiva della società italiana (valori in euro)

Antibiotico	Tipologia di costo (media/paziente) - FT			
	DS SSN	DS e DNS Famiglia	IND	Totale Società
Cefaclor	62,02	23,78	185,43	271,33
Amoxicillina	60,95	23,95	189,44	274,34
Amoxi/Clav	81,87	24,13	193,57	299,57
Claritromicina	92,59	24,26	196,41	313,26
Azitromicina	120,65	24,11	193,01	337,77

Tabella XII

Costi diretti sanitari (DS), costi diretti non sanitari (DNS) e costi indiretti (IND) della terapia antibiotica delle OMA pediatriche, stimati con il modello decisionale nella prospettiva della Società italiana (valori in euro)

Antibiotico	Tipologia di costo (media/paziente) - OMA			
	DS SSN	DS e DNS Famiglia	IND	Totale Società
Cefaclor	74,92	22,53	196,78	294,48
Amoxicillina	75,32	22,70	200,46	298,23
Amoxi/Clav	93,25	22,87	204,28	320,21
Claritromicina	104,77	22,95	206,13	333,85
Azitromicina	117,14	22,81	202,99	342,94

Antibiotico	CEA FT - Prospettiva del SSN					
	Costi DS	Costi DS Increment	Efficacia (Probab cura)	Efficacia Increment (P cura)	Rapporto C/E (euro/guarito)	C/E Increment (euro/guarito)
Amoxicillina	60,94	-	0,78	-	77,94	-
Cefaclor	62,02	1,08	0,81	0,03	76,13	32,90
Amoxi/Clav	81,86	19,84	0,74	-0,07	110,04	(Dominato)
Claritromicina	92,58	30,56	0,69	-0,12	133,81	(Dominato)
Azitromicina	120,65	58,63	0,72	-0,09	167,09	(Dominato)

Tabella XIII

Analisi costo/efficacia (CEA) della terapia antibiotica delle FT pediatriche, stimata con il modello decisionale nella prospettiva del SSN italiano (costi in euro)

Antibiotico	CEA FT - Prospettiva della società					
	Costi totali	Costi Increment	Efficacia (Probab cura)	Efficacia Increment (P cura)	Rapporto C/E (euro/guarito)	C/E Increment (euro/guarito)
Cefaclor	271,33	-	0,81	-	333,05	-
Amoxicillina	274,33	3,00	0,78	-0,03	350,84	(Dominato)
Amoxi/Clav	299,57	28,23	0,74	-0,07	402,66	(Dominato)
Claritromicina	313,26	41,92	0,69	-0,12	452,75	(Dominato)
Azitromicina	337,77	66,44	0,72	-0,09	467,80	(Dominato)

Tabella XIV

Analisi costo/efficacia (CEA) della terapia antibiotica delle FT pediatriche, stimata con il modello decisionale nella prospettiva della società italiana (costi in euro)

Antibiotico	CEA OMA - Prospettiva del SSN					
	Costi acquisto	Costi Increment	Efficacia (Probab cura)	Efficacia Increment (P cura)	Rapporto C/E (euro/guarito)	C/E Increment (euro/guarito)
Cefaclor	74,92	-	0,80	-	93,13	-
Amoxicillina	75,32	0,41	0,77	-0,03	97,65	(Dominato)
Amoxi/Clav	93,07	18,15	0,73	-0,07	126,93	(Dominato)
Azitromicina	117,19	42,27	0,71	-0,09	164,57	(Dominato)
Claritromicina	187,87	112,96	0,68	-0,12	275,61	(Dominato)

Tabella XV

Analisi costo/efficacia (CEA) della terapia antibiotica delle OMA pediatriche, stimata con il modello decisionale nella prospettiva del SSN italiano (costi in euro)

Antibiotico	CEA OMA - Prospettiva della società					
	Costi totali	Costi Increment	Efficacia (Probab cura)	Efficacia Increment (P cura)	Rapporto C/E (euro/guarito)	C/E Increment (euro/guarito)
Cefaclor	294,23	-	0,80	-	365,75	-
Amoxicillina	298,48	4,25	0,77	-0,03	386,96	(Dominato)
Amoxi/Clav	320,21	25,98	0,73	-0,07	436,70	(Dominato)
Claritromicina	342,99	48,76	0,71	-0,09	481,67	(Dominato)
Azitromicina	416,94	122,72	0,68	-0,12	611,67	(Dominato)

Tabella XVI

Analisi costo/efficacia (CEA) della terapia antibiotica delle OMA pediatriche, stimata con il modello decisionale nella prospettiva della società italiana (costi in euro)

Il costo sanitario delle visite e degli esami di laboratorio necessari per gestire un episodio di FT o di OMA non presentano significative differenze tra i diversi antibiotici.

Il costo diretto sanitario totale medio per episodio di FT o di OMA a carico del SSN è pressoché uguale per amoxicillina e per cefaclor, mentre è sensibilmente più elevato con

gli altri antibiotici considerati. In base al nostro modello abbiamo stimato che un episodio di FT in età pediatrica costa mediamente al SSN 61-62 euro, quando l'antibiotico di prima scelta è amoxicillina o cefaclor, ma aumenta a 82 euro con amoxicillina/clavulanato, a 93 euro con claritromicina e a 120 euro con azitromicina (Tabella IX). Un episodio di OMA in età

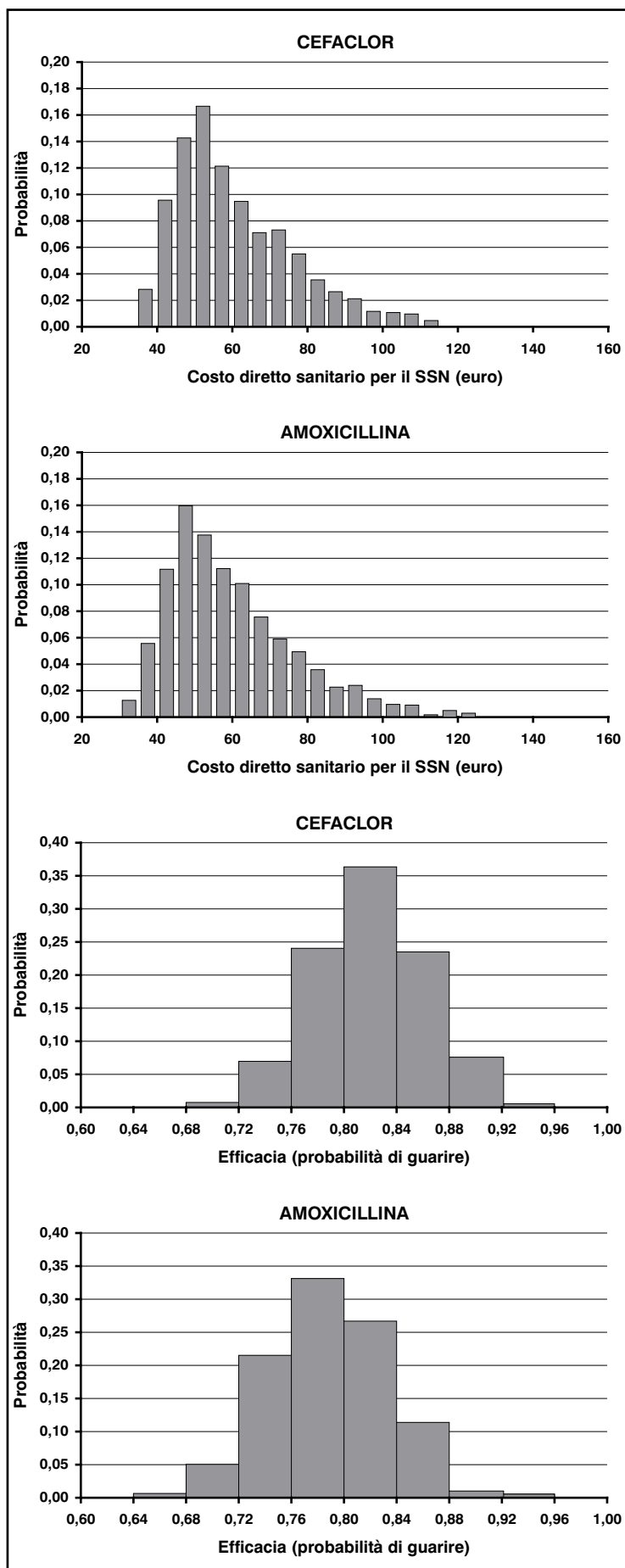


Figura 2
Distribuzioni dei costi e dell'efficacia di cefaclor e amoxicillina ottenute dalla simulazione Monte Carlo del modello decisionale delle FT secondo la prospettiva del SSN

pediatrica costa mediamente 75 euro al SSN, quando l'antibiotico di prima scelta è cefaclor o amoxicillina, ma aumenta sensibilmente quando la scelta cade sugli altri antibiotici, analogamente a quanto osservato con le FT (Tabella X).

Le Tabelle XI e XII riportano i cinque antibiotici in ordine crescente per valore del costo totale medio a carico della società italiana indotto da un episodio rispettivamente di FT o di OMA. L'ordine è uguale sia per le FT sia per le OMA e vede al primo posto cefaclor come antibiotico meno costoso, seguito a breve distanza da amoxicillina e, a maggior distanza, amoxicillina/clavulanato, claritromicina e azitromicina.

Secondo le stime ottenute con il nostro modello, un episodio di FT costa mediamente alla società italiana 271 o 274 euro, quando l'antibiotico di prima scelta è rispettivamente cefaclor o amoxicillina, ma costa sensibilmente di più quando viene scelta amoxicillina/clavulanato (300 euro) o claritromicina (313 euro) o azitromicina (338 euro) (Tabella XI). Analogamente, un episodio di OMA costa alla società italiana sensibilmente meno se l'antibiotico di prima scelta è cefaclor (294 euro) o amoxicillina (298 euro), piuttosto che amoxicillina/clavulanato (320 euro) o claritromicina (334 euro) o azitromicina (343 euro) (Tabella XII).

Le differenze tra antibiotici osservate nel costo sociale totale per un episodio di FT o di OMA dipendono principalmente dalle differenze tra costi diretti sanitari a carico del SSN e tra costi indiretti, mentre i costi diretti sanitari e non sanitari a carico delle famiglie non variano significativamente da un antibiotico all'altro.

Il costo diretto sanitario a carico del SSN contribuisce per meno di un quarto al costo sociale totale quando l'antibiotico di prima scelta è cefaclor o amoxicillina, ma per circa un terzo quando l'antibiotico di prima scelta è un macrolide. Il costo indiretto da perdita di produttività pesa per circa i due terzi del costo sociale totale di un episodio di FT o di OMA.

I dati di meta-analisi disponibili indicano che gli antibiotici considerati nel presente studio presentano un livello di efficacia clinica equivalente nel trattamento delle FT e delle OMA in età pediatrica [66,96].

Assumendo, dunque, che gli antibiotici confrontati siano equivalenti come efficacia clinica nelle FT e nelle OMA, in base ai criteri dell'analisi "minimizzazione dei costi" si deve giungere alla decisione che pone cefaclor e amoxicillina sullo stesso livello di convenienza, e amoxicillina/clavulanato, claritromicina e azitromicina a livelli di convenienza progressivamente inferiori sia nella prospettiva del SSN sia nella prospettiva della società italiana nel suo complesso.

In questo lavoro abbiamo voluto valorizzare le differenze tra antibiotici, emerse negli ultimi

anni anche in Italia, nei tassi di eradicazione dei patogeni responsabili delle infezioni delle alte vie respiratorie [45,47]. Pertanto abbiamo condotto anche un'analisi costo/efficacia, assumendo come parametro di efficacia la somma dei casi guariti con eradicazione (guarigione clinica e microbiologica) e dei casi guariti senza eradicazione ma senza recidiva (guarigione solo clinica).

Le Tabelle XIII-XVI riportano i risultati delle analisi costo/efficacia dei trattamenti antibiotici delle FT e delle OMA condotte rispettivamente nella prospettiva del SSN e della società italiana. In queste analisi il livello di efficacia viene espressa come probabilità di guarigione e il rapporto costo/efficacia come costo/guarito.

L'analisi costo/efficacia condotta sulle FT nella prospettiva del SSN indica che amoxicillina e cefaclor "dominano" su amoxicillina/clavulanato, claritromicina e azitromicina, essendo contemporaneamente più efficaci e meno costosi di questi. Tra cefaclor e amoxicillina non si evidenzia una chiara dominanza, apparendo cefaclor più costoso ma anche più efficace di amoxicillina. Il rapporto costo/efficacia incrementale indica che utilizzando cefaclor al posto di amoxicillina si può ottenere un successo terapeutico (guarigione) aggiuntivo con un costo di 33 euro a carico del SSN (Tabella XIII).

L'analisi costo/efficacia condotta sulle FT nella prospettiva della società italiana indica che cefaclor "domina" su tutte le altre alternative, essendo il suo rapporto costo/efficacia inferiore a quello degli altri quattro antibiotici considerati (Tabella XIV).

Le analisi costo/efficacia condotte sulle OMA nelle prospettive del SSN e della società italiana indicano in modo univoco che cefaclor è dominante sulle altre quattro alternative, essendo il suo rapporto costo/efficacia inferiore a quello degli altri antibiotici considerati.

Analisi di sensibilità

L'analisi di sensibilità probabilistica, ottenuta simulando col metodo Monte Carlo 1.000 casi e campionando, per ogni caso, 200 volte le distribuzioni di ciascun parametro, ha confermato i risultati ottenuti con la stima deterministica dei modelli decisionali analizzati secondo gli scenari base.

Le Figure 2 e 3 riportano alcuni dei risultati della simulazione Monte Carlo attuata sul modello delle FT secondo la prospettiva del SSN.

Le distribuzioni dei costi di cefaclor e di amoxicillina evidenziano una profonda asimmetria, con una coda prolungata a destra dovuta ai casi meno frequenti ma più costosi. Risultati analoghi sono stati ottenuti con gli altri antibiotici non riportati in figura. Le distribu-

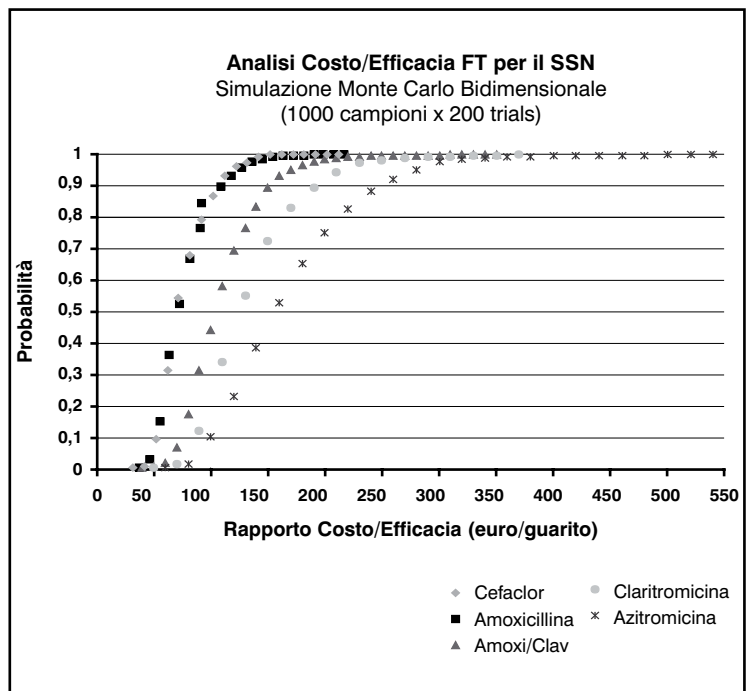


Figura 3

Distribuzione delle probabilità cumulative del rapporto costo/efficacia degli antibiotici ottenute dalla simulazione Monte Carlo del modello decisionale delle FT secondo la prospettiva del SSN

zioni dell'efficacia sono meno asimmetriche (Figura 2).

Il confronto delle distribuzioni dei rapporti costo/efficacia dei cinque antibiotici evidenzia, da un lato, la totale sovrapposizione delle curve cumulative del cefaclor e dell'amoxicillina e, dall'altra, le differenze rispetto agli altri tre antibiotici (Figura 3).

CONCLUSIONI

L'analisi minimizzazione dei costi degli antibiotici orali utilizzati nel trattamento delle FT e delle OMA in età pediatrica condotta mediante due analoghi modelli di simulazione, uno per patologia, tarati sulla realtà assistenziale italiana, ha dimostrato che cefaclor presenta un costo di acquisto per il SSN superiore ad amoxicillina ma inferiore ad amoxicillina/clavulanato, claritromicina e azitromicina.

La migliore tollerabilità, soprattutto gastrointestinale, di cefaclor annulla le differenze del costo di acquisto con amoxicillina.

Cefaclor e amoxicillina sono sostanzialmente equivalenti come costi totali a carico del SSN e della società italiana, ma sono sensibilmente più convenienti rispetto ad amoxicillina/clavulanato, claritromicina e azitromicina.

Le estensive analisi di sensibilità hanno confermato la robustezza di queste conclusioni.

Il differente tasso di eradicazione dei patogeni responsabili delle infezioni respiratorie, dimostrato anche in Italia per gli antibiotici utilizzati nel trattamento delle comuni FT e OMA pediatriche è stato assunto come base

per l'analisi costo/efficacia attuata in questo studio [45,47].

In base al modello, le betalattamine risultano sensibilmente più efficaci rispetto ai macrolidi. L'analisi costo/efficacia condotta sulle FT secondo la prospettiva del SSN ha dimostrato che cefaclor e amoxicillina sono contemporaneamente meno costosi e più efficaci degli altri antibiotici messi a confronto. Le analisi costo/efficacia condotte sulle FT nella prospettiva del società e quelle condotte sulle OMA nella prospettiva del SSN e della società concordano nel giudicare cefaclor più conveniente rispetto alle alternative considerate.

Le conclusioni ottenute con le analisi costo/efficacia si basano sull'ipotesi, non provata, che le differenze di efficacia simulate siano statisticamente significative. D'altra parte tutti i dati di efficacia comparativa, compreso le meta-analisi prodotte, tendono ad accreditare l'ipotesi di una sostanziale equivalenza terapeutica degli antibiotici confrontati nel trattamento delle FT e delle OMA [66,96].

In ogni caso le conclusioni ottenute con l'analisi costo/efficacia, sebbene più deboli, confermano la convenienza per il SSN e per la società italiana a utilizzare cefaclor e amoxicillina come antibiotici di prima linea nelle FT batteriche e nelle OMA in età pediatrica.

BIBLIOGRAFIA

1. Bidet P, Doit C, Bingen E. Bacteria and resistance to antibiotics in acute otitis media in paediatrics, depending on the geographical origin. *Presse Med* 2003; 32:1752-1759.
2. Bitnun A, Allen UD. Medical therapy of otitis media: use, abuse, efficacy, and morbidity. *J Otolaryngol* 1998; 27 Suppl 2:26-36.
3. Block SL. Management of acute otitis media in the 1990s: the decade of resistant pneumococcus. *Paediatr Drugs* 1999; 1:31-50.
4. Fendrick AM, Saint S, Brook I, et al. Diagnosis and treatment of upper respiratory tract infections in the primary care setting. *Clin Ther* 2001; 23:1683-1706.
5. Pichichero ME, Casey JR. Acute otitis media disease management. *Minerva Pediatr* 2003; 55:415-438.
6. Alsarraf R, Jung CJ, Perkins J, et al. Measuring the indirect and direct costs of acute otitis media. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 125:12-18.
7. Coyte PC, Asche CV, Elden LM. The economic cost of otitis media in Canada. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1999; 49:27-36.
8. Mogyoros M. Challenges of managed care organizations in treating respiratory tract infections in an age of antibiotic resistance. *Am J Manag Care* 2001; 7:S163-S169.
9. Roos K, Claesson R, Persson U, et al. The economic cost of a streptococcal tonsillitis episode. *Scand J Prim Health Care* 1995; 13:257-260.
10. Yawn BP, Yawn RA, Lydick E. The relative community burden of otitis media and varicella. *Clin Ther* 1996; 18:877-886.
11. Elden LM, Coyte PC. Socioeconomic impact of otitis media in North America. *J Otolaryngol* 1998; 27 Suppl 2:9-16.
12. Carbon C, Hotton JM, Pepin LF, et al. Economic analysis of antibiotic regimens used in the treatment pharyngitis: a prospective comparison of azithromycin versus roxithromycin. *J Antimicrob Chemother* 1996; 37 Suppl C:151-161.
13. Stool SE, Field MJ. The impact of otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8:S11-S14.
14. Diaz MC, Symons N, Ramundo ML, et al. Effect of a standardized pharyngitis treatment protocol on use of antibiotics in a pediatric emergency department. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158:977-981.

15. Shulman ST. Acute streptococcal pharyngitis in pediatric medicine: current issues in diagnosis and management. *Paediatr Drugs* 2003; 5 Suppl 1:13-23.
16. Turkheim H, Agence Francaise de Securite Sanitaires des Produits de Sante. Oral antibiotic therapy in current practice: sore throat. General methods, recommendations and augmentation. *Arch Pediatr* 2003; 10:260-271. Erratum appears in *Arch Pediatr* 2003; 10: 585
17. van den Bosch WJ. Penicillin for acute throat infections. Are there arguments for modifying the guidelines of the Dutch College of General Practitioners? *Ned Tijdschr Geneesk* 2001; 145:612-613.
18. Jacobs RF. Judicious use of antibiotics for common pediatric respiratory infections. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:938-943.
19. DiMatteo L. Managing streptococcal pharyngitis: a review of clinical decision-managing strategies, diagnostic evaluation, and treatment. *J Am Acad Nurse Pract* 1999; 11:57-62.
20. Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JM Jr, et al. Diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: a practice guideline. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 1997; 25:574-583.
21. Little P, Williamson I. Sore throat management in general practice. *Fam Pract* 1996; 13:317-321.
22. Gerber MA. Treatment failures and carriers: perception or problems? *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13:576-579.
23. Peter G. Streptococcal pharyngitis: current therapy and criteria for evaluation of new agents. *Clin Infect Dis* 1992; 14 Suppl 2:S218-S223.
24. Woolley SL, Smith DR. Acute otitis media in children: there are guidelines but are they followed? *J Laryngol Otol* 2005; 119:524-528.
25. Pichichero ME, Casey JR. Acute otitis media: making sense of recent guidelines on antimicrobial treatment. *J Fam Pract* 2005; 54:313-322.
26. Appelbaum PC. Are cephalosporins appropriate for the treatment of acute otitis media in this era of increasing antimicrobial resistance among common respiratory tract pathogens? *Clin Pediatr (Phila)* 2005; 44:95-107.
27. Montgomery D. A new approach to treating acute otitis media. *J Pediatr Health Care* 2005; 19:50-52.
28. Marcy SM. New guidelines on acute otitis media: an overview of their key principles for practice. *Cleve Clin J Med* 2004; 71 Suppl 4:S3-S9.
29. Dhaon NA. Amoxicillin tablets for oral suspension in the treatment of acute otitis media: a new formulation with improved convenience. *Adv Ther* 2004; 21:87-95.
30. Sabella C, Goldfarb J, Francy S, et al. From principles to practice: case-based applications of the acute otitis media guidelines. *Cleve Clin J Med* 2004; 71 Suppl 4:S10-S18.
31. Iino Y, Esawa T, Kobayashi H, et al. Guidelines in macrolide therapy for children with suppurative otitis media. *Jpn J Antibiot* 2003; 56 Suppl A:167-170.
32. Hendley JO. Clinical practice. Otitis media. *N Engl J Med* 2002; 347:1169-1174.
33. Molstad S. Consensus on acute otitis in children: antibiotic treatment of uncomplicated otitis is questioned. *Lakar-tidningen* 2000; 97:3854-3858.
34. Pichichero ME. Acute otitis media: part II. Treatment in an era of increasing antibiotic resistance. *Am Fam Physician* 2000; 61:2410-2416.
35. Klein JO. Review of consensus reports on management of acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18:1152-1155.
36. Thoroe J, Lous J. Acute otitis media and antibiotics. Evidence-based guidelines for antibiotic therapy? *Ugeskraeger* 1999; 161:5413-5417.
37. Poehlman GS. Chronic otitis media with effusion. *Prim Care* 1996; 23:687-699.
38. Bluestone CD. Current therapy for otitis media and criteria for evaluation of new antimicrobial agents. *Clin Infect Dis* 1992; 14 Suppl 2:S197-S203.
39. Eandi M, Del Giudice M. Indagine comparativa sull'uso di cefaclor vs. altri antibiotici orali nel trattamento delle otiti medie acute e delle faringo-tonsilliti in età pediatrica. 2004. Unpublished Work
40. Turik MA, Johns D Jr. Comparison of cefaclor and cefuroxime axetil in the treatment of acute otitis media with effusion in children who failed amoxicillin therapy. *J Chemother* 1998; 10:306-312.

41. Dagan R, Abramson O, Leibovitz E, et al. Impaired bacteriologic response to oral cephalosporins in acute otitis media caused by pneumococci with intermediate resistance to penicillin. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15:980-985.
42. Harrison CJ, Chartrand SA, Pichichero ME. Microbiologic and clinical aspects of a trial of once daily cefixime compared with twice daily cefaclor for treatment of acute otitis media in infants and children. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12:62-69.
43. Schwartz RH, Rodriguez WJ, Khan W, et al. Evaluation of cefaclor in acute otitis media caused by ampicillin-resistant *H. influenzae*. *Clin Pediatr (Phila)* 1982; 21:402-404.
44. Cremer J, Wallrauch C, Milatovic D, et al. Azithromycin versus cefaclor in the treatment of pediatric patients with acute group A beta-hemolytic streptococcal tonsillopharyngitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17:235-239.
45. Varaldo P, Debbia E, Nicoletti G, et al. 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; 29:869-873.
46. Bassetti M, Righi E. Otite media: attualità cliniche e terapeutiche. *Farmaci* 2003; 27:85-93.
47. Nicoletti G, Puglisi S, Speciale A. Attualità del cefaclor dopo 20 anni di impiego clinico. *Farmaci & Terapia* 2005; 22:3-9.
48. Koytchev R, Ozalp Y, Erenmemisoglu A et al. Studies on the bioequivalence of second generation cephalosporins: cefaclor capsules and suspension. *Arzneimittelforschung* 2004; 54:583-587.
49. Khan BA, Ahmed T, Karim S, et al. Comparative effect of different types of food on the bioavailability of cefaclor extended release tablet. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2004; 29:125-132.
50. Karim S, Ahmed T, Monif T, et al. The effect of four different types of food on the bioavailability of cefaclor. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2003; 28:185-190.
51. Scaglione F, Caronzolo D, Pintucci JP, et al. Measurement of cefaclor and amoxicillin-clavulanic acid levels in middle-ear fluid in patients with acute otitis media. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:2987-2989.
52. Mazzei T, Novelli A, Esposito S, et al. New insight into the clinical pharmacokinetics of cefaclor: tissue penetration. *J Chemother* 2000; 12:53-62.
53. Meyers BR. Cefaclor revisited. *Clin Ther* 2000; 22:154-166.
54. Sourgens H, Derendorf H, Schifferer H. Pharmacokinetic profile of cefaclor. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1997; 35:374-380.
55. Nix DE, Symonds WT, Hyatt JM, et al. Comparative pharmacokinetics of oral ceftibuten, cefixime, cefaclor, and cefuroxime axetil in healthy volunteers. *Pharmacotherapy* 1997; 17:121-125.
56. James NC, Donn KH, Collins JJ, et al. Pharmacokinetics of cefuroxime axetil and cefaclor: relationship of concentrations in serum to MICs for common respiratory pathogens. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35:1860-1863.
57. Oguma T, Yamada H, Sawaki M, et al. Pharmacokinetic analysis of the effects of different foods on absorption of cefaclor. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35:1729-1735.
58. Lildholdt T, Cantekin EI, Marshak G, et al. Pharmacokinetics of cefaclor in chronic middle ear effusions. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 1981; 90:44-47.
59. Najam Y, Walla FL, Iqbal A, et al. The efficacy and safety of cefaclor in respiratory infections amongst Pakistani children. *JPMA J Pak Med Assoc* 2000; 50:289-293.
60. Kafetzis DA. Multi-investigator evaluation of the efficacy and safety of cefprozil, amoxicillin-clavulanate, cefixime and cefaclor in the treatment of acute otitis media. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994; 13:857-865.
61. Galetti G, Martini A, Bergamini G, et al. Efficacy and tolerability of brodimoprim in bacterial otitis media in children. Controlled study versus cefaclor. *J Chemother* 1993; 5:551-555.
62. Biolcati AH. An open comparative study of the efficacy and safety of sultamicillin versus cefaclor in the treatment of acute otitis media in children. *J Int Med Res* 1992; 20 Suppl 1:31A-43A.
63. Donaldson JD, Martin GF, Maltby CC, et al. The efficacy of pulse-dosed antibiotic therapy in the management of persistent otitis media with effusion. *J Otolaryngol* 1990; 19:175-178.
64. Kaprio E, Haapaniemi J, Bondesson G. Clinical efficacy of amoxycillin/clavulanic acid and cefaclor in acute otitis media. *Acta Otolaryngol Suppl (Stockh)* 1988; 449:45-46.

65. Jacobsson S, Rigner P, von SC, et al. Clinical and bacteriological efficacy of amoxicillin/clavulanate (Spektramox) and cefaclor (Kefolor) in children with recurrent AOM or therapy failure. *Acta Otolaryngol Suppl (Stockh)* 1988; 449:43-44.
66. Esposito S, Novelli A, Noviello S. Trattamento dell'otite media acuta in età pediatrica: una metanalisi. *Le Infezioni in Medicina* 2005; 2:63-71.
67. Esposito S, Marchisio P, Bosis S, et al. Comparative efficacy and safety of 5-day cefaclor and 10-day amoxicillin treatment of group A streptococcal pharyngitis in children. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 20:28-33.
68. McCarty JM. Comparative efficacy and safety of cefprozil versus penicillin, cefaclor and erythromycin in the treatment of streptococcal pharyngitis and tonsillitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994; 13:846-850.
69. Christenson JC, Swenson E, Gooch WM III, et al. Comparative efficacy and safety of cefprozil (BMY-28100) and cefaclor in the treatment of acute group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35:1127-1130.
70. Reed BD, Huck W, Zazove P. Treatment of beta-hemolytic streptococcal pharyngitis with cefaclor or penicillin. Efficacy and interaction with beta-lactamase-producing organisms in the pharynx. *J Fam Pract* 1991; 32:138-144.
71. Siddiqui SJ, Awan A, Ekangakic A, et al. An evaluation of cefaclor in Pakistani children with pharyngotonsillitis. *J PMA J Pak Med Assoc* 2002; 52:451-456.
72. Montero L. A comparative study of the efficacy, safety and tolerability of azithromycin and cefaclor in the treatment of children with acute skin and/or soft tissue infections. *J Antimicrob Chemother* 1996; 37 Suppl C:125-131.
73. Weiss JC, Melman ST. Cost effectiveness in the choice of antibiotics for the initial treatment of otitis media in children: a decision analysis approach. *Pediatr Infect Dis J* 1988; 7:23-26.
74. Lucioni C, Ravasio R. Cefaclor vs. amoxicillina-acido clavulanico nel trattamento dell'otite media nei bambini: analisi di convenienza economica. *Il Medico Pediatra* 2000; 9:235-243.
75. Howard DH, McGowan JE, Jr. Initial and follow-up costs by treatment outcome for children with respiratory infections. *Pediatrics* 2004; 113:1352-1356.
76. Plaza G, de los Santos G. Cost-efficiency analysis of treatment of otitis media with effusion in children. *Acta Otorinolaringol Esp* 2003; 54:316-324.
77. Ehrlich JE, Demopoulos BP, Daniel KR Jr, et al. Cost-effectiveness of treatment options for prevention of rheumatic heart disease from Group A streptococcal pharyngitis in a pediatric population. *Prev Med* 2002; 35:250-257.
78. Hartman M, Rovers MM, Ingels K, et al. Economic evaluation of ventilation tubes in otitis media with effusion. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 127:1471-1476.
79. Pichichero ME. Short course antibiotic therapy for respiratory infections: a review of the evidence. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:929-937.
80. Capra AM, Lieu TA, Black SB, et al. Costs of otitis media in a managed care population. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:354-355.
81. Benjamin JT. The costs of testing for streptococcal pharyngitis in the office laboratory. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154:93-94.
82. Tsevat J, Kotagal UR. Management of sore throats in children: a cost-effectiveness analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999; 153:681-688.
83. Pichichero M. Cost-effective management of sore throat: it depends on the perspective. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999; 153:672-674. Erratum appears in *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154:452
84. Van CP, Berdeaux G, Morineau A, et al. Use of diagnostic clusters to assess the economic consequences of rhinopharyngitis in children in Italy and France during the winter. Rhinitis Survey Group. *Clin Ther* 1999; 21:404-421.
85. Pribyl J, Force RW. Cost-effectiveness analysis of management of sore throats in children. *J Fam Pract* 1999; 48:913-914.
86. Ryan ME, Ervin S, Bourbeau PP, et al. Cost-effective management of group A streptococcal pharyngitis. *Hmo Pract* 1997; 11:185-186.
87. Wandstrat TL, Kaplan B. Pharmacoeconomic impact of factors affecting compliance with antibiotic regimens in the treatment of acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16:S27-S29.
88. Kaplan B, Wandstrat TL, Cunningham JR. Overall cost in the treatment of otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16:S9-11.

89. Oh PI, Maerov P, Pritchard D, et al. A cost-utility analysis of second-line antibiotics in the treatment of acute otitis media in children. *Clin Ther* 1996; 18:160-182.
90. Scott WG, Cooper BC, Scott HM, et al. Cost effectiveness of roxithromycin versus cefaclor in Australia. *Pharmacoeconomics* 1995; 7:93-94.
91. Pichichero ME. Group A streptococcal tonsillopharyngitis: cost-effective diagnosis and treatment. *Ann Emerg Med* 1995; 25:390-403.
92. Sagraves R, Maish W. Therapy of acute otitis media. Clinical and economic aspects. *Pharmacoeconomics* 1994; 6:202-214.
93. Makela M, Sintonen H. Rationality and cost-effectiveness of diagnosis and treatment of group A streptococci in primary care patients with pharyngitis. *Scand J Infect Dis* 1991; 23:47-53.
94. Skinner DW, Reilly G. Cost considerations in otorrhoea treatment. *Br J Gen Pract* 1990; 40:519.
95. Casey JR, Pichichero ME. Metaanalysis of short course antibiotic treatment for group a streptococcal tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24:909-917.
96. Novelli A, Esposito S, and Noviello S. Trattamento della faringo-tonsillite batterica in età pediatrica: una metanalisi. 2005. Unpublished Work
97. Craig B, Black M, Sendi P. Uncertainty in decision models analyzing cost-effectiveness. *Med Decis Making* 2000; 20:134-136.
98. Halpern E, Weinstein M, Hunink M, et al. Representing first- and second-order uncertainties by Monte Carlo simulation for groups of patients. *Med Decis Making* 2000; 20:314-322.
99. Odgen C, Kuczmarski R, Flegal K, et al. Growth Charts for the United States. Centers for Disease Control and Prevention 2000. *Pediatrics* 2002; 109:45-60.
100. Edmonson M, Farwell K. 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; 115:280-285.
101. Bondy J, Berman S, Glazner J, et al. Direct expenditures related to otitis media diagnoses: extrapolations from a pediatric medicaid cohort. *Pediatrics* 2000; 105:E72.