

**CORSO TRIENNALE DI FORMAZIONE SPECIFICA IN
MEDICINA GENERALE**

TRIENNIO 2011/2014

**Antibiotico o non antibiotico, questo è il
problema.**

Gestione del paziente con tosse in medicina generale:
studio osservazionale.

**Autore: DOTT. SACCHINI MARCO
POLO DIDATTICO DI BERGAMO**

Firma

Ai miei tutor MMG,
a tutti coloro che credono ancora in questa professione,
a tutti coloro che, pazientemente, ogni giorno, si mettono al servizio delle
persone che vengono in ambulatorio

Indice

1 Introduzione	5
2 Tosse	8
2.1 Postnasal drip syndrome (UACS)	10
2.1.1 Riniti e rinosinusiti infettive	11
2.1.2 Riniti allergiche	15
2.1.3 Rinosinusiti fungine	16
2.1.4 Riniti occupazionali e da chimici	16
2.1.5 Riniti non allergiche	16
2.2 Raffreddore comune	17
2.3 Asma	19
2.4 Bronchite eosinofila non asmatica	20
2.5 Bronchite cronica e BPCO	22
2.6 Reflusso gastro-esofageo	24
2.7 Tosse post-infettiva	26
2.8 Patologie bronchiectasiche	27
2.9 Malattie interstiziali croniche	29
2.10 Infezioni Croniche (Tubercolosi)	31
2.11 Ab Ingestis	31
2.12 Tosse in pazienti immunocompromessi	32
2.13 Neoplasie	33
2.14 Tosse da ACE-Inibitori	34
2.15 Patologie occupazionali e ambientali	35
2.16 Dialisi peritoneale	36
2.17 Scompenso cardiaco	36
2.18 Tosse psicogena	37
2.19 Tosse idiopatica	38
3 Infezioni delle basse vie respiratorie	39
3.1 Tracheobronchite	40

3.2 Laringotracheite	44
3.3 Bronchiolite acuta	45
3.4 Riacutizzazione di BPCO	46
3.5 Polmoniti	47
3.5.1 Polmonite lobare	49
3.5.2 Broncopolmonite	51
3.5.3 Polmonite interstiziale	52
4 Approccio Clinico.....	54
4.1 Approccio clinico alle patologie a causa infettiva	56
4.1.1 La clinica	57
4.1.2 La proteina C-reattiva.....	58
4.1.3 La radiografia del torace.....	61
4.1.4 L'interazione medico-paziente.....	62
5 La terapia	66
5.1 La terapia antibiotica	68
5.2 Quando ospedalizzare i pazienti	72
6 Materiali e Metodi	74
7 Risultati.....	77
8 Discussione	84
9 Conclusioni.....	98
10 Bibliografia	100
Ringraziamenti.....	123

1.Introduzione

L'avvento della terapia antibiotica ha rappresentato la rivoluzione più importante nel mondo medico della prima metà del XX secolo, sicuramente l'innovazione che ha inciso di più sull'aumento delle aspettative di vita dell'uomo insieme al miglioramento delle condizioni igieniche generali (1). Negli ultimi anni sono andati via via aumentando gli allarmi riguardanti il continuo incremento del fenomeno di antibiotico-resistenza. Il mancato sviluppo di nuove classi di antibiotici unito al loro utilizzo eccessivo, e talvolta ingiustificato (2) (3) (4) (5), sono tra le principali cause della presenza di batteri multiresistenti; da questo deriva il continuo richiamo dell'OMS all'utilizzo razionale della terapia antibiotica. Ruolo fondamentale in questo fenomeno è svolto dalle infezioni delle vie respiratorie che, includendo riacutizzazioni di BPCO, otite media e rinosinusiti rappresentano il 75% delle cause di prescrizione di antibiotici (2).

Le scelte prescrittive spesso vengono influenzate anche da parametri esterni ai dati clinici, strumentali e di imaging (6) (7); tra queste una rilevante importanza va data alle aspettative del paziente, o dei genitori in caso di pazienti pediatrici (8) (9). Il medico ben cosciente del problema (10) (8) (9) (11) (12) (13), ma privo di segni e sintomi che gli possono permettere di distinguere tra eziologia virale e batterica (14) (15) (16) (17), spesso si trova a metter in campo un comportamento difensivo, basato sulla falsa considerazione che, in caso l'infezione sia di origine virale, a fronte di un eventuale inutilità, non vi siano grandi effetti collaterali nel prescrivere una terapia antibiotica (18). Questo pensiero viene, talvolta, supportato dalla preoccupazione della ripetizione di sfortunate esperienze passate in cui l'antibiotico era stato negato (16); dalla convinzione che il paziente possa scegliere di andare da un collega che certamente asseconderà le sue richieste (11); dalla paura di problemi medico-legali; dal timore di danneggiare il rapporto di fiducia con il paziente e dall'assenza di energie per fronteggiare le richieste che questo insistentemente porta in ambulatorio (19). Spesso, infatti, i pazienti considerano gli antibiotici una panacea, utilizzandoli senza prescrizione medica (20) e talvolta richiedendola pressantemente anche tramite ripetuti accessi in ambulatorio. L'errato

rapporto tra pazienti e terapia antibiotica sembra più diffuso presso alcuni gruppi etnici (21) e nelle classi con istruzione inferiore (22) forse per la tendenza a considerare i farmaci come soluzione a tutti i problemi e minor propensione a considerarne gli effetti collaterali. Non trascurabile è la considerazione che la società attuale ha della terapia antibiotica, ritenuta come la via più rapida per raggiungere la guarigione. Questo fenomeno è particolarmente evidente nei pazienti con tosse, sia perchè questo sintomo è una delle più frequenti motivazioni di accesso dal medico di medicina generale (23) (24), seconda solo alla diarrea come causa di malattia in Europa (25), sia perchè i pazienti non appaiono né in grado di considerare le diverse possibili eziologie né in grado di sopportare una durata della sintomatologia che spesso va oltre le proprie aspettative (26). La tendenza a ricercare la terapia più rapida senza curarsi dei potenziali effetti collaterali risponde, inoltre, all'aumento dei ritmi di vita, alla necessità di ripristinare rapidamente l'integrità fisica per poter fornire prestazioni lavorative, scolastiche o sportive il prima possibile anche se queste attività verranno svolte in ambiente assolutamente sfavorevole alla tempistica di guarigione (11) (27). Quello che sta venendo meno è la concezione di poter essere ammalati.

E' per tutti questi motivi che il compito del medico diviene fondamentale nel ridurre l'utilizzo di terapia antibiotica. Esistono in letteratura, infatti, molti studi che hanno osservato come gli interventi educativi sul medico (28) (29), sul paziente (30), e combinati sul medico e sul paziente (10) (31) (32), siano efficaci nel ridurre la prescrizione di terapia antibiotica e addirittura nel ridurre fino al 30% le visite annuali pro capite (10) (30). Questo deve essere un obiettivo fondamentale per combattere l'aumento delle resistenze e con esso l'aumento dei decessi per infezioni batteriche. L'efficacia di questo atteggiamento sembra sostenuta da uno studio finlandese (33) che ha, infatti, dimostrato come la riduzione di terapia antibiotica possa portare ad una riduzione delle resistenze, passate in 4 anni dal 16,5% all'8,6%. Purtroppo il problema non si limita all'utilizzo dei farmaci nell'uomo ma comprende anche un largo utilizzo in agricoltura e negli animali (18).

Alla luce di queste riflessioni, scopo del seguente studio è quello di valutare, tramite metodo osservazionale, la gestione del paziente con tosse negli

ambulatori di medicina generale del nostro territorio con particolare attenzione ai fattori determinanti la prescrizione di terapia antibiotica. Lo studio visto il discreto numero di prime visite e di medici di base osservati (338 prime visite e 2 medici di medicina generale) non può aver la pretesa di essere a pieno rappresentativo dell'intero campione dei MAP ma risulta comunque sufficientemente indicativo per un discreto numero di parametri ed eventuale punto di partenza per uno studio successivo.

2.Tosse

La tosse è un riflesso parafisiologico che ha lo scopo di spingere il materiale presente nelle vie respiratorie verso l'esterno, sia esso muco o corpo estraneo. Un soggetto sano, non esposto ad agenti irritanti, non ha bisogno del riflesso della tosse per eliminare il normale secreto delle mucose respiratorie perché, a questo fine, è sufficiente il meccanismo di clearance mucociliare (l'intera superficie delle vie aeree è infatti tappezzata da epitelio ciliato dove circa 200 ciglia per cellula "battono" 10- 20 volte al secondo), grazie al quale le minime secrezioni prodotte che giungono in ipofaringe sono automaticamente eliminate con la deglutizione. La tosse si verifica quando il meccanismo di clearance mucociliare non è sufficiente a rimuovere il contenuto delle vie aeree o quando i recettori sono attivati da altri stimoli. I recettori della tosse sono, infatti, polimodali e rispondono a stimoli di varia natura che li raggiungono sia per inalazione (ad es. polveri, allergeni) sia per aspirazione (ad es. contenuto gastrico) o per stiramento. Questo riflesso, controllato da un compresso circuito neuronale, coinvolge il sistema nervoso centrale al quale gli stimoli giungono tramite afferenze vagali e fibre C, pertanto è possibile un parziale controllo volontario a livello corticale tramite inibizione, così come è possibile tossire volontariamente. La tosse è, comunque, presente con bassissima frequenza giornaliera anche in soggetti sani, tale frequenza incrementa se il paziente vive in un area fortemente inquinata da polveri sottili PM₁₀ o se è esposto a fumo attivo o passivo (34) (35) (36), questo perché sia il fumo che le polveri sottili agiscono da irritanti nelle vie aeree aumentando la secrezione di muco e rallentando la clearance muco-ciliare.

La tosse è il sintomo più comune delle patologie delle vie respiratorie e il secondo sintomo come causa di spesa farmaceutica dopo il dolore (37).

Secondo le ultime linee guida (38) le cause comuni di tosse sono classificabili come segue:

- postnasal drip syndrome (rinorrea posteriore spesso riconducibile a rinite/rinosinusite);
- raffreddore comune;

- asma;
- bronchite eosinofila non asmatica;
- bronchite cronica;
- reflusso gastro-esofageo;
- infezioni acute del tratto respiratorio inferiore (bronchite acuta, riacutizzazione di bronchite cronica, riacutizzazione di bronchiectasie, polmoniti);
- patologie bronchiectasiche (Fibrosi cistica, infezione da *Micobacterium avium*);
- tosse post-infettiva;
- patologie tumorali delle vie respiratorie;
- disfagia con aspirazione di materiale nelle vie aeree;
- tosse indotta da ACE-Inibitori;
- tosse psicogena;
- malattie polmonari interstiziali croniche (fibrosi polmonare idiopatica, sarcoidosi, polmoniti da ipersensibilità);
- patologie occupazionali (agenti stimolanti);
- infezioni croniche (es. Tubercolosi);
- dialisi peritoneale;
- scompenso cardiaco ed edema polmonare;
- masse mediastiniche (linfonodi, aneurismi aortici, tumori mediastinici).

Tra queste la causa più frequente è l'infezioni virale, che include il raffreddore comune, spesso accompagnata da tosse acuta autolimitante (durata inferiore alle 3 settimane) (39); questa rappresenta una delle più frequenti cause di visita presso un medico di medicina generale (40). La tosse cronica (durata maggiore alle 8 settimane) (39) rappresenta, invece, la causa più frequente di accesso a valutazione specialistica pneumologica (40). Tra le cause di tosse cronica più frequenti abbiamo la postnasal drip syndrome, il reflusso gastro-esofageo e l'asma (38).

Author	Mean age in years (range)	Diagnosis (% of total)			
		Asthma syndrome	GOR	Rhinitis	Most common other causes (%)
Irwin <i>et al.</i> 1981 [18]	50.3 (17–88)	25	10	29	Chronic bronchitis (12)
Poe <i>et al.</i> 1982 [20]	? (15–89)	36	0	8	Postinfectious (27)
Poe <i>et al.</i> 1989 [21]	44.8 (19–79)	35	5	26	Idiopathic (12)
Irwin <i>et al.</i> 1990 [19]	51 (6–83)	24	21	41	Chronic bronchitis (5)
Hoffstein 1994 [22]	47	25	24	26	Postinfectious (21)
O'Connell <i>et al.</i> 1994 [23]	49 (19–83)	6	10	13	Idiopathic (22)
Smyrniotis <i>et al.</i> 1995 [24]	58 (18–86)	24	15	40	Chronic bronchitis (11)
Mello <i>et al.</i> 1996 [17]	53.1 (15–83)	14	40	38	Bronchiectasis (4)
Marchesani <i>et al.</i> 1998 [25]	51	14	5	56	Chronic bronchitis (16)
McGarvey <i>et al.</i> 1998 [15]	47.5 (18–77)	23	19	21	Idiopathic (18)
Palombini <i>et al.</i> 1999 [16]	57 (15–81)	59	41	58	Bronchiectasis (18)
Brightling <i>et al.</i> 1999 [26]	*	31	8	24	Postviral (13)

GOR, gastro-oesophageal reflux.

* No figures given for the total sample but mean age of 12/91 patients with eosinophilic bronchitis given as 52 (28–76) years.

Tabella 1: Cause comuni di tosse cronica in pazienti valutati da specialista (37)

Durante la vita riproduttiva le donne si rivolgono al medico per tosse all'incirca il doppio degli uomini, dopo i 55 anni il ricorso al medico per tosse diviene invece pressoché uguale (41) (42). Se da un lato si può pensare ad una maggiore attenzione del sesso femminile al sintomo tosse, dall'altro è dimostrata una maggior suscettibilità agli stimoli protussivi (43) (44) (45).

La ripercussione sociale di questo sintomo è notevole, comprendendo, sia un peggioramento della qualità di vita (vomito, incontinenza e sincope tra le più frequenti conseguenze invalidanti) (46), sia un costo economico rilevante. Solamente negli Stati Uniti, infatti, la spesa è di diversi miliardi di dollari, soldi spesi per lo più per prodotti che sono solo parzialmente efficaci (47). La terapia della tosse, infatti, non include solo trattamenti mirati per la specifica eziologia ma spesso prevede l'utilizzo di farmaci sintomatici che i pazienti, spesso, acquistano senza consulto medico.

2.1 Postnasal drip syndrome (UACS)

Il postnasal drip (PND) è il drenaggio di secrezioni dal naso e dai seni paranasali in faringe. Questo è largamente riconducibile ad una sensazione di fastidio in gola con la necessità frequente di "schiarirsi la voce" (48). La presenza di secrezioni mucose o muco-purulente o di mucosa ad acciottolato uniti ad una congestione nasale sono suggestivi ma non specifici (49). La tosse tendenzialmente compare di giorno o dopo il passaggio dal clino all'ortostatismo con sequenze di 2-3 colpi. In aggiunta alla presentazione

clinica vi è spesso una storia di rinosinupatia. L'incidenza della PND è stimata tra il 2% e il 57% degli episodi di tosse cronica e sembra più comune negli U.S.A. che in Europa (47). Questa variabilità pare essere correlabile al fatto che non esistono test oggettivi per provare che esso è la causa di tosse e al fatto che la diagnosi clinica è influenzata da una minor attenzione verso questo quadro patologico da parte dei medici europei (50). La genesi della tosse indotta da PND è meglio determinabile, infatti, considerando una combinazione di criteri che includono i sintomi, l'esame obiettivo, il quadro radiografico e la risposta alla terapia. Quest'ultima è il fattore chiave per confermare la diagnosi, di conseguenza il trattamento empirico con antistaminici di prima generazione e decongestionanti è sia diagnostico che terapeutico. Determinare che il PND è il fattore eziologico dei pazienti con tosse cronica è complicato, inoltre, dal fatto che circa il 20% dei pazienti è inconscio della presenza di rinorrea posteriore e del fatto che essa possa essere correlata alla loro tosse, riducendo così la capacità clinica di una buona anamnesi (50). Il meccanismo con cui il PND scatena la tosse è la stimolazione del ramo terminale del nervo faringeo, ramo del nervo vago. Poiché esistono condizioni nelle quali l'irritazione o l'infiammazione delle strutture delle alte vie respiratorie stimolano i recettori della tosse indipendentemente o in aggiunta al PND, nelle ultime linee guida si preferisce parlare di questo quadro patologico come *upper airway cough syndrome* (UACS) (38). Molte, infatti, sono le patologie che possono essere ricondotte all'UACS per meccanismi sovrapponibili al PND: riniti stagionali allergiche, riniti perenni allergiche e non, riniti vasomotorie, riniti post-infettive, rinosinusite cronica, rinosinusite fungina, riniti da irritanti e riniti in gravidanza (48) (51) (52).

2.1.1 Riniti e rinosinusiti infettive

Il 30%-60% dei casi di PND sono riconducibili a riniti e rinosinusiti (53). Mentre la presenza di sinusite senza rinite è molto rara, la presenza di rinite senza sinusite è un evento frequente (54). Solamente lo 0,5%-5% delle affezioni virali delle vie aeree superiori esitano, infatti, in una rinosinusite (55). La frequenza di riniti e rinosinusiti di ogni tipo è molto alta arrivando a interessare il 14% della popolazione mondiale adulta. Queste patologie

rappresentano una delle maggiori cause di ricorso al medico e il dato è in continua crescita. Un'analisi accurata, confrontando i dati del 1985 con quelli del 1989 e del 1992, infatti, dimostra che, non solo vi è stato un aumento di visite per tale diagnosi, ma questo ha anche portato ad un incremento di utilizzo della terapia antibiotica (rispettivamente 7%, 9% e 12%), portando la sinusite ad essere la quinta causa di prescrizione di antibiotici nel 1992 (2). Mentre le riniti sono per lo più causate da virus, nelle rinosinusiti acute (< 4 settimane) sono stati ritrovati principalmente *Streptococcus Pneumoniae* (20%-43%) ed *Haemophilus Influenzae* (22%-35%); gli altri batteri coinvolti sono anaerobi, *Moraxella catharralis* (2%-10%) (specialmente nei bambini), *Stafilococcus aureus* e altre specie di Streptococchi (56) (57) (58) (59). L'analisi di questo dato è, tuttavia, complessa poichè è difficile isolare i casi in cui i batteri presenti siano parte della flora abitualmente residente, dai casi in cui questi siano i veri responsabili di patologia. Tale problema si riflette anche nelle rinosinusiti croniche (> 12 settimane) dove, spesso, è coinvolta una flora polimicrobica; nel 3-10% di queste sono coinvolti, inoltre, dei miceti (60). In acuto la durata delle forme virali è approssimativamente di 7 giorni mentre in quelle batteriche è più frequentemente di 7-10 giorni (61). La distinzione tra eziologia virale o batterica è spesso difficile e i diversi sintomi, tra cui anche la febbre, non sono specifici (sensibilità e specificità 50% (62) (63) (64)). Un supporto alla distinzione clinica può essere dato dall'andamento della sintomatologia. Nelle infezioni virali, infatti, sembra più evidente un miglioramento nei primi 3-4 giorni mentre in quelle batteriche il miglioramento è molto più lento (65). In caso di sovrainfezione batterica secondaria, evento comunque piuttosto raro (0,5-2%) (66), vi può essere anche un parziale peggioramento nel corso della prima settimana.

La tosse, principalmente legata al drenaggio delle secrezioni in faringe, è solitamente secca e poco frequente, la sua frequenza può poi crescere fino a raggiungere il picco nelle prime 48 ore e decrescere gradualmente al 26% al 14° giorno (67). Con l'evoluzione dell'infezione può comparire una secrezione mucoide chiara che successivamente può assumere una colorazione giallastra fino alla spontanea scomparsa, senza per questo indicare obbligatoriamente un coinvolgimento batterico (68) (69) (70) (71). Nella fase della tosse produttiva, caratteristica è la maggior frequenza

durante la notte e al risveglio.

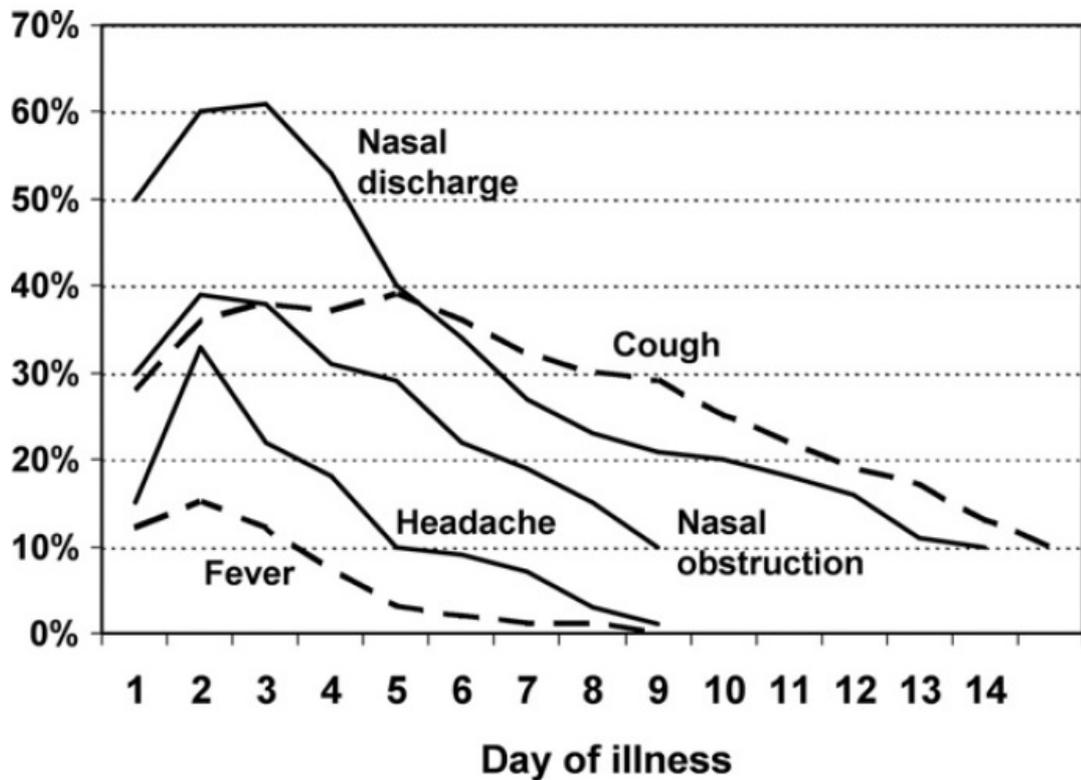


Figura 1: Andamento della sintomatologia nelle infezioni da rinovirus (65)

Nelle forme croniche la diagnosi, oltre che dai sintomi, è supportata dalla presenza di drenaggio purulento, polipi nasali, edema o bolla etmoidale e presenza di eritema generalizzato alla rinoscopia anteriore. Talvolta maggiori informazioni si ottengono con l'esame fibroscopico. La TC, che rappresenta l'imaging standard dei seni paranasali (72), può essere utile più per confermare un sospetto che per fare diagnosi vista l'accuratezza diagnostica comparabile con la valutazione clinica (73). Pur ben evidenziando le alterazioni della mucosa dei seni paranasali, infatti, ha nella scarsa capacità di identificare la genesi, batterica, virale, allergica o altra, un suo grosso limite, tanto che, nei pazienti con frequenti episodi, valutare l'opportunità di un test allergologico può essere una buona idea (74) (75). Importante è, invece, il ruolo della TC nella valutazione dei fattori anatomici predisponenti e delle complicanze quali le estensioni del processo infiammatorio in sede orbitaria o intracraniale. In queste, talvolta, può essere consigliato il ricorso alla RM.

Nel caso di presenza di sola rinite, della quale virus come rinovirus, virus influenzali e parainfluenzali sono i principali sospettati, il trattamento con

decongestionanti e antistaminici di prima generazione si è dimostrato efficace (40). Nella rinosinusite invece, poiché l'eziologia batterica sembra, comunque, rappresentare la porzione maggioritaria, l'utilizzo della terapia antibiotica come prima scelta appare giustificato. Questa deve essere assunta in associazione con antistaminici e decongestionanti per un settimana (76) (77). L'aggiunta di paracetamolo o di un FANS può essere utile, quale sintomatico, per controllare l'eventuale dolore presente (65). Anche l'utilizzo di corticosteroidi associato è risultato utile, infatti, in uno studio (78) l'associazione antibiotico + corticosteroide ha dimostrato più alto tasso di risoluzione clinica (93,5% vs 73,9%; p=0,009) e minor durata dei sintomi (6 vs 9,5 giorni; p<0,01) rispetto al solo antibiotico. In quattro metanalisi (79) (80) (81) (82) tuttavia, si è visto che l'utilizzo degli antibiotici conferisce solamente un beneficio ridotto in rapporto agli effetti collaterali, inoltre, in 2 studi (82) e (83), il placebo dava guarigione a 7 giorni nel 69% dei casi e a 14 giorni nell'80% dei casi. Per quanto sopra esposto diverse linee guida ritengono di consigliare l'utilizzo degli antibiotici solo in casi selezionati e di monitorare l'andamento nei casi meno gravi (dolore medio-lieve e T < 38,3 °C= 101 °F) (65) (84) (85) (86) (87).

Author year	Outcome definition	Placebo group, d	Antibiotic group, d	P value
de Sutter ⁹⁵ 2002	Median pain duration	5	5	0.690
	Median illness duration	5	5	0.290
	Resolution of purulent rhinorrhea in ≥75%	14	9	0.007
Lindbaek ¹⁰⁰ 1996	Median sinusitis duration (amoxicillin)	17	9	<0.001
Lindbaek ¹⁰¹ 1998	Median sinusitis duration (amoxicillin)	10	10	0.760
Merenstein ¹⁰² 2005	Median time to clinical improvement	11	8	0.039
Stalman ¹⁰³ 1997	Median pain duration	5	4	0.250
Varonen ¹⁰⁵ 2003	Mean illness duration	6	6	0.660

Tabella 2: Confronto tra placebo e terapia antibiotica in pazienti con rinosinusite (65)

Poiché la resistenza di *Streptococcus Pneumoniae* alle penicilline risulta modesta andando dall'1% al 20% (88) (89) e (90) e tale si rivela anche quella di *Hemophilus influenzae* rimanendo al di sotto del 10%, l'amoxicillina o eventualmente amoxicillina clavulanato dovrebbe essere considerata la terapia antibiotica di prima linea (66). In casi di fallimento della terapia, più frequenti quando coinvolta è *Moraxella Catharralis*, che risulta resistente in più del 90% dei casi alle penicilline (88) (89), l'utilizzo di un'altra classe di antibiotici in seconda battuta diviene necessaria. Il trattamento della rinosinusite cronica appare meno chiaro. In quattro studi prospettici (49) (50)

(91) (92) l'utilizzo di terapia antibiotica associata a antistaminici di prima generazione e decongestionanti per 3 settimane si è dimostrato efficace. E' stata provata, inoltre, l'efficacia dei corticosteroidi nasali (78) (93). Quando la tosse scompare con questa terapia, i corticosteroidi nasali dovrebbero essere continuati per 3 mesi. Nei pazienti con sinusite cronica refrattaria alla terapia medica, valutare la chirurgia endoscopica è un'opzione da tenere in considerazione.

2.1.2 Riniti allergiche

La rinite allergica è un quadro patologico caratterizzato da un'ipersecrezione IgE mediata che viene stimolata da specifici allergeni. Circa il 20% degli individui ne soffre (94); può essere stagionale o perenne a seconda dell'allergene o degli allergeni implicati. Per la diagnosi di questa forma i test di reattività cutanea non sono una prova certa dell'eziologia allergica e dovrebbero essere riservati solo alle riniti persistenti.

La rimozione dell'esposizione agli allergeni è altamente desiderabile quando possibile. Corticosteroidi nasali, antistaminici e/o cromoni topici sono i farmaci inizialmente di scelta. In numerosi studi sulla rinite allergica (95) (96) (97) (98) (99) (100) questi farmaci uniti ad antileucotrieni e antistaminici orali sono risultati efficaci anche nel trattamento della tosse UACS correlata. Gli antistaminici di prima generazione appaiono più efficaci, questo perché sembra che il loro effetto anticolinergico possa svolgere un ruolo importante (101). L'utilizzo di formulazioni combinate di antistaminici e decongestionanti (99) sembra, inoltre, controllare meglio gli effetti della degranolazione dei mastociti, causando vasocostrizione e limitando così il meccanismo infiammatorio alla base del perpetuarsi della rinite. Gli antistaminici hanno anche un effetto antitussivo centrale che appare comunque essere di minor rilevanza (102). La desensibilizzazione allergica tramite immunoterapia può essere valutata nel lungo periodo ma non come aiuto immediato; se la tosse e gli altri sintomi della rinite allergica sono ben controllati con la terapia topica in aggiunta a precauzioni ambientali, l'immunoterapia non è necessaria.

2.1.3 Rinosinusiti fungine

La genesi fungina della rinosinusite dovrebbe essere considerata nei pazienti con sinusite cronica con muco purulento refrattari alla terapia antibiotica. Spesso sono presenti in questi pazienti croste nasali e talvolta poliposi. La risposta infiammatoria agli agenti fungini può causare distruzione ossea e disturbi oculari. La presenza di IgE specifiche è frequente (103).

Gli antifungini devono essere usati come prima terapia ma la scarsa efficacia porta spesso a considerare la rimozione chirurgica del focus infetto.

2.1.4 Riniti occupazionali e da chimici

L'esposizione a prodotti chimici sia in ambito lavorativo che accidentale, così come un utilizzo prolungato di decongestionanti α -agonisti (rinite medicamentosa) possono essere causa di rinite. Se nel primo caso la correlazione con l'esposizione dovrebbe aiutare nella diagnosi, nel secondo la perdita parziale di efficacia con un rebound della sintomatologia dovrebbero essere indicativi. Sostanze che possono, inoltre, causare una rinite sono i β -bloccanti e le sostanze voluttuarie assunte per via inalatoria come, ad esempio, la cocaina.

Evitare di esporsi o utilizzare una maschera protettiva in ambito lavorativo può essere sufficiente.

2.1.5 Riniti non allergiche

Le riniti non allergiche possono essere divise in rinite vasomotoria e rinite non allergica con eosinofilia (NARES).

La rinite vasomotoria è caratterizzata da un'eccessiva secrezione acquosa stimolata spesso da odori, cambiamenti in temperatura o umidità, ingestione di cibo o di alcool. I pazienti descrivono tipicamente un'improvvisa rinorrea o congestione nasale associata o meno a rinorrea posteriore (PND). L'aumento del tono colinergico sembra esserne la causa. Questa ipotesi è avvalorata dal fatto che l'utilizzo di ipratropio bromuro ne controlla i sintomi (104) (105). L'esame obiettivo è altamente aspecifico, i test allergici risultano negativi e non vi è correlazione con un'infezione delle alte vie aeree o con altre patologie sistemiche, la diagnosi viene pertanto fatta per esclusione. Oltre all'utilizzo di ipratropio in formulazione spray nasale, l'uso di

antistaminici più decongestionanti è solitamente efficace anche nel controllo della tosse quando associata. La terapia talvolta non è necessaria vista la genesi situazionale in cui si presenta.

La rinite non allergica con eosinofilia si presenta similmente alla rinite vasomotoria con aggiunta di prurito alle mucose nasali e oculari e eccessiva lacrimazione. La diagnosi si basa sulle caratteristiche cliniche associate alla presenza di eosinofili nelle secrezioni nasali, in assenza di allergia e di esposizione ad irritanti, pertanto la diagnosi è di esclusione.

2.2 Raffreddore comune

Il raffreddore comune è una sindrome che presenta come sintomi caratteristici congestione e secrezioni nasali accompagnati da tosse. Esso rappresenta l'infezione più frequente nell'essere umano (106), si pensi che negli Stati Uniti negli adulti ricorre in media 2-4 volte l'anno. Almeno 200 virus identificati possono esserne i responsabili (107) tra cui Rinovirus, Coronavirus, virus Parainfluenzali, Virus Respiratorio Sinciziale, Adenovirus ed Enterovirus. Il meccanismo con il quale il raffreddore comune causa tosse non è del tutto chiaro. Winther, et al. (108) (109) hanno infatti dimostrato che nelle infezioni da Rinovirus, a differenza di altre, pur in presenza di sintomi non vi sono danni istologici diretti alla mucosa. Uno studio randomizzato a doppio cieco, controllato con placebo (40), ha ipotizzato un'associazione tra la tosse e il postnasal-drip poichè il trattamento con antistaminici di prima generazione e decongestionanti (pseudoefedrina) ha dato un miglioramento più rapido del placebo. In alternativa si è avanzata l'ipotesi che l'infezione delle alte vie respiratorie produce mediatori infiammatori in grado di aumentare la sensibilità delle fibre nervose afferenti (110) (111) (112). Questo sembrerebbe supportato dal fatto che, in uno studio su pazienti sani (113), lo stimolo tussigeno di capsaicina fosse più forte quando gli stessi pazienti erano valutati durante un'infezione delle vie aeree superiori. Similmente avviene con acido citrico (114) e acqua distillata (115); anche una stimolazione meccanica, come la vibrazione delle vie aeree, causa tosse più facilmente in pazienti con infezione delle vie aeree superiori (116) (117). Il fatto che il meccanismo infiammatorio sia coinvolto è inoltre suffragato da

uno studio in doppio cieco con placebo (118) dove si è visto che naprossene diminuisce la tosse (oltre a mialgie, malessere generale e cefalea). Quanto sopra esposto contribuisce a validare l'ipotesi che vede nel meccanismo infiammatorio la causa di cronicizzazione della tosse dopo un'infezione (tosse post-infettiva).

Solitamente dividere riniti da rinosinusiti è clinicamente utile, ma nel contesto del raffreddore comune è stato dimostrato che sono coinvolte sia le mucose nasali che quelle sinusali, quindi, definire il raffreddore comune come una rinosinusite virale è più corretto (119) (74). In uno studio TC dei seni paranasali dei pazienti con raffreddore (74), nell'87% dei quali erano presenti alterazioni anatomiche tipiche della sinusite, si è scelto di non dare a nessuno un antibiotico; al controllo avvenuto tra 13° e 20° giorno il 79% aveva avuto una risoluzione delle alterazioni. Questo evidenzia come un imaging suggestivo per sinusite non debba essere considerato segno di infezione batterica perlomeno nella prima settimana; il perdurare della sintomatologia può, invece, far pensare ad una sovrapposizione batterica. Nello studio sopra citato (74), al 14° giorno è stato anche valutato che il 25% dei pazienti aveva ancora tosse, questo dato correla con il 21% dei pazienti che avevano ancora alterazioni anatomiche alla TC tra il 13° e il 20° giorno.

La presenza di febbre > 38 °C è molto comune durante i primi 3 giorni in bambini in età prescolare ma è molto rara negli adulti dove la congestione nasale e il mal di gola sono i sintomi più frequentemente riportati, talvolta accompagnati da malessere generale. Può essere presente muco, giallastro o verdastro, in più della metà dei pazienti, ma ciò non è associato ad una sovrainfezione batterica, ma all'aumento dei polimorfonucleati (70) (120). Per quanto riguarda la storia naturale si può osservare che la durata è diversa tra adulti, dove si ha una guarigione completa all'incirca in 7 giorni, e bambini dove possono servire anche 2 settimane (121).

La combinazione tra antistaminici di prima generazione e decongestionanti (dexbromfeniramina o azatadina + pseudoefedrina) si è dimostrata molto efficace nello studio già citato (40) e in studi prospettici su tosse cronica (50) (91) (49). Per contro gli antistaminici di nuova generazione come terfenadina in due studi (122) (123) e loratadina + pseudoefedrina in uno studio (124) si sono dimostrati inefficaci nel trattare la tosse acuta associata con raffreddore

comune. Questa differenza sembra legata all'attività colinergica dei vecchi antistaminici. Il miglioramento della tosse si vede dai primi giorni ma la scomparsa può richiedere fino a due settimane di trattamento (40). L'effetto sedativo degli antistaminici di prima generazione può essere ovviato facendo assumere il farmaco prima di andare a letto. E' possibile l'aggiunta di α -adrenergici topici, che devono però essere usati per breve periodo per il rischio di dare rinite reattiva. L'utilizzo di un FANS (ad esempio naprossene) si è dimostrato utile nel ridurre non solo la tosse ma anche i sintomi accessori. L'utilizzo di terapie antivirali, che sembravano promettenti, è stato limitato dagli effetti collaterali e talvolta dalla loro inefficacia legata perlopiù alla ampia gamma di virus responsabili (125) (126).

2.3 Asma

Molti studi (49) (50) (127) hanno dimostrato che l'asma è la causa più comune di tosse cronica (24-29%) negli adulti non fumatori. Solitamente questa è associata ai più tipici sintomi di ostruzione delle vie aeree quali sibili e dispnea e pertanto di facile diagnosi. In alternativa, la tosse persistente isolata, talvolta, è segno premonitore di futuri episodi asmatici (128). Questa condizione patologica è stata denominata *cough-variant asthma (CVA)*, e l'approccio terapeutico è simile a quello delle forme asmatiche tipiche. I soggetti interessati da questa variante mostrano un'ipersensibilità dei recettori della tosse maggiore dei pazienti con asma tipico (129) (130) (131), tuttavia l'iperresponsività bronchiale al test della metacolina risulta presente ma meno evidente (132); l'ispessimento della muscolatura liscia delle vie respiratorie, originato dal perpetuarsi del meccanismo infiammatorio, caratteristicamente associato alla forma tipica, è similmente presente anche nella CVA (133). Poiché la diagnosi di ipersensibilità recettoriale non è di così immediata esecuzione e la presenza di iperresponsività alla metacolina non fornisce una diagnosi di certezza (134), la diagnosi definitiva di CVA può essere fatta solamente ex-adiuvantibus documentando una risoluzione dei sintomi con terapia tipica per l'asma; la risposta a terapia steroidea, tuttavia, non può escludere la bronchite eosinofila non asmatica quale eziologia. La negatività del test alla metacolina è, invece, in grado di escludere l'asma e la

CVA nella diagnosi differenziale della tosse cronica (135). La principale patologia che entra in diagnosi differenziale è la tosse post-infettiva, che può presentare a sua volta sibili e dispnea reversibili, come l'asma, e che ha nell'iperresponsività il suo meccanismo scatenante; è tuttavia da considerare che questa insorge dopo un episodio infettivo.

La terapia, sia nell'asma che nella CVA, si basa sull'utilizzo di broncodilatatori (β_2 agonisti o ipratropio bromuro) e corticosteroidi inalatori. Un miglioramento parziale si ha già dopo una settimana di terapia con broncodilatatori, ma per la remissione completa può essere necessario continuare con corticosteroidi per 8 settimane (134) (136). La terapia inalatoria, talvolta, per azione locale meccanica stimolante, può non essere efficace. In questo caso può essere necessario ricorrere a corticosteroidi orali (137). L'assenza di efficacia rende comunque necessario escludere un'altra possibile diagnosi. La presenza di infiammazione delle vie respiratorie dimostrata da indagini di secondo livello (Es. BAL), nei casi refrattari, indica la necessità di potenziare la terapia antinfiammatoria; in questo caso gli antileucotrieni possono essere aggiunti (129).

2.4 Bronchite eosinofila non asmatica

La bronchite eosinofila non asmatica è una comune causa di tosse cronica, ne rappresenta infatti dal 10% al 30% dei casi (138) (139) (140). Il quadro fisiopatologico caratteristico è dato dalla presenza di tosse cronica associata ad infiammazione eosinofila delle vie aeree, come nell'asma, ma, a differenza di questa, senza segni obiettivi di ostruzione e di iperresponsività alla metacolina.

La differenza sta nella localizzazione dei mastociti che, mentre nell'asma si localizzano nella muscolatura liscia, nella bronchite eosinofila non asmatica si localizzano nell'epitelio (141).

Diagnosis	PEFR variability	Hyperresponsiveness	Sputum eosinophils
Asthma	✓	✓	✓
Cough variant asthma	×	✓	✓
Eosinophilic bronchitis	×	×	✓

Tabella 3: Diagnosi differenziale tra asma, cough variant asma e bronchite eosinofila non asmatica (47)

L'eziologia è incerta ma sembra associata, similmente all'asma, all'esposizione ad allergeni ambientali o occupazionali (142). Le caratteristiche cliniche della tosse non forniscono un valido aiuto nella diagnosi così come i reperti strumentali, radiografia e spirometria, che risultano nella norma. La presenza di escreato fortemente eosinofilo, raccolto direttamente o con BAL, in assenza di altri reperti o segni clinici di asma (ostruzione e iperresponsività) dovrebbe, tuttavia, far pensare fortemente alla diagnosi di bronchite eosinofila non asmatica.

In caso di genesi da allergeni o esposizione occupazionale, evitare il contatto è la terapia più efficace. L'uso di corticosteroidi inalatori ha mostrato un miglioramento sintomatico accompagnato da una caduta della conta eosinofila nell'espettorato e da una riduzione della sensibilità allo stimolo tussigeno di capsaicina (143) (144). L'uso di corticosteroidi orali è richiesto come estrema ratio ma solo occasionalmente (145); non è stato, invece, indagato il ruolo di antistaminici e leucotrieni nel controllo della malattia.

Resta, inoltre, da chiarire per quanto la terapia con corticosteroidi dovrebbe essere continuata. Se, infatti, in alcuni casi si è osservato il carattere autolimitante della malattia (146) (147), in altri casi si è vista la presenza in anamnesi di bronchite eosinofila non asmatica in pazienti che poi hanno sviluppato asma (148) e BPCO (149) (150). Probabilmente nuovi studi saranno utili per chiarire la storia naturale della malattia

2.5 Bronchite cronica e BPCO

E' definita come una malattia dei bronchi che si manifesta con tosse ed espettorazione di escreato per la maggior parte dei giorni per almeno 3 mesi all'anno per 2 anni consecutivi (38). In questo quadro anatomo-patologico ben definito sono presenti due concause: irritazione cronica dovuta a sostanze inalate e infezioni da microrganismi.

L'elemento più caratteristico è l'ipersecrezione di muco (100 ml più del normale) su base irritativa (fumo, inquinamento, agenti chimici) che inizia a livello delle vie aeree di calibro maggiore e si associa a ipertrofia delle ghiandole della tonaca sottomucosa dei bronchi e della trachea; associata a questa vi può essere anche una riduzione della motilità ciliare. Se la bronchite cronica persiste, si osserva un marcato aumento delle cellule caliciformi mucipare delle vie aeree di minor calibro provocando un'eccessiva produzione di muco che contribuisce all'ostruzione delle vie aeree. L'infezione ha un ruolo secondario contribuendo a perpetuare l'infiammazione cronica ed essendo causa delle riacutizzazioni. L'infiammazione cronica è, successivamente, la causa della comparsa di danno alveolare che può esitare in'enfisema, ossia distruzione dei setti intralveolari causata dagli enzimi proteolitici liberati dalle cellule infiammatorie. Poiché i quadri di bronchite cronica ed enfisema spesso non sono definiti, si preferisce parlare di broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO).

Per capire la dimensione del problema basti pensare che alla fine dello scorso millennio i pazienti interessati da BPCO negli Stati Uniti erano più di 16 milioni di cui circa 14 milioni con quadro prevalente di bronchite cronica e 2 milioni con quadro prevalente di enfisema (151), ma si sono avanzate supposizioni che tale dato sia sottostimato almeno del 50% perché alcuni pazienti, anche per la presenza di un fattore voluttuario tra le cause, tendono a trascurarne i sintomi tanto che i dati WHO parlano di 23,6 milioni di adulti, il 13,9% della popolazione (152) (153) rendendo così la BPCO, la più frequente causa di tosse in comunità (154). Nei paesi sviluppati i fumatori rappresentano dall'85 al 90% dei casi di BPCO e l'incidenza è direttamente proporzionale al numero di sigarette fumate; negli altri casi i principali fattori

di rischio sono le frequenti infezioni del tratto respiratorio inferiore, l'esposizione occupazionale e l'asma (152) (155) (156) (157).

Spesso l'esame obiettivo è muto ma, talvolta, è possibile trovare ronchi ruscanti. I reperti clinici, così come i sintomi, aumentano con il peggioramento del grado di ostruzione. La tosse è, infatti, presente nel 9,3% dei soggetti senza ostruzione, nel 16% dei soggetti con ostruzione di grado intermedio e arriva al 49% nei soggetti con ostruzione severa. Allo stesso modo si comporta la presenza di espettorato rappresentando rispettivamente 8,3%, 17% e 39,5% (158). In presenza di enfisema il paziente presenta diminuzione del murmure vescicolare ma iperfonesi alla percussione. La sintomatologia delle fasi di riacutizzazione è per lo più simile a quella dell'evento acuto in paziente sano, con presenza, tuttavia, di maggior intensità.

L'aspetto radiografico della BPCO è molto variabile e ricco di reperti caratteristici in grado di differenziare i quadri in cui prevale la bronchite cronica da quelli in cui prevale l'enfisema. Alterazioni strutturali si possono osservare sia nella struttura vascolare che in quella bronchiale. Reperti radiografici di particolare utilità, in relazione all'aumento della pressione arteriosa polmonare e all'eventuale sviluppo di cuore polmonare cronico, sono rilevabili dall'osservazione delle dimensioni e della morfologia del cuore e dei grossi vasi. Un ulteriore aspetto osservabile e direttamente correlato alla diversa fisiopatologia dei due quadri clinici, bronchite ed enfisema, è la morfologia degli emidiaframmi; questi si presentano normali o appiattiti solamente in minima misura nelle bronchite mentre, nell'enfisema, risultano marcatamente appiattiti.

Il modo più efficace per controllare la tosse e la produzione di escreato in questi pazienti è evitare l'esposizione agli irritanti. E' stato dimostrato che la tosse si riduce notevolmente o addirittura scompare a distanza di un mese nel 94-100% dei pazienti che smettono di fumare (159). L'uso dell'antibiotico, non raccomandato in via profilattica nei pazienti stabili (160) è invece raccomandato nelle riacutizzazioni ed è stata dimostrata la sua utilità nel ridurre la durata della malattia (161), tuttavia non sono stati dimostrati effetti significativamente maggiori sulla tosse nei confronti di placebo (162). L'uso di terapia fisico-riabilitativa polmonare, come il drenaggio posturale o la tecnica

percussoria del torace non sono raccomandati ne nella cronicità (163) ne nella riacutizzazione (164). L'utilizzo di β_2 agonisti a breve durata d'azione ha mostrato un miglioramento della funzione polmonare e della tolleranza all'esercizio e riducendo la dispnea (165). C'è, inoltre, qualche evidenza sul miglioramento della tosse (166) ma i risultati in letteratura non sono consistenti (167) (168); la riduzione dell'espettorato non è statisticamente significativa (168) (169). L'ipratropio bromuro ha mostrato di poter indurre una riduzione significativa di frequenza e di intensità della tosse in aggiunta ad una riduzione dell'espettorato nella terapia di lungo termine (170), mentre nella terapia al bisogno ha sì mostrato un miglioramento per quanto riguarda la dispnea, ma non effetti sulla tosse (171). La teofillina per via orale in cronico, il cui utilizzo sta via via scemando visti gli effetti collaterali, non ha mostrato miglioramenti per quanto riguarda la tosse (172). La terapia con corticosteroidi inalatori combinati con β_2 agonisti a lunga durata d'azione si è dimostrata in grado di ridurre il tasso di riacutizzazione di BPCO e anche la tosse in cronico (173); ne è raccomandato un utilizzo continuo nei pazienti con ostruzione grave ($FEV_1 < 50\%$) o frequenti riacutizzazioni (174) (175). L'utilizzo di corticosteroidi per OS è sconsigliato nei pazienti stabili in quanto non vi sono evidenze di benefici quanto di effetti collaterali (176), mentre benefici significativi sull'outcome, nel quale tuttavia la tosse non è valutata, si hanno con il loro utilizzo in acuto (164) (177). L'uso di mucolitici, in particolare N-acetilcisteina, pare, invece, utile nel paziente stabile, migliorando la sintomatologia generale e riducendo i rischi di riacutizzazione (178), ma l'utilità in occasione di episodi di riacutizzazione non è riconosciuta (164). L'utilizzo degli agenti antitussivi (destrometorfano e codeina) si è dimostrato efficace nel ridurre la tosse nel 40-60% di questi pazienti, ma l'utilizzo continuativo non è consigliato e anche in terapia occasionale deve essere riservato ai pazienti in cui la tosse è molto fastidiosa (179) (180) (181).

2.6 Reflusso gastro-esofageo

In tre studi prospettici, eseguiti a distanza di anni dallo stesso autore, si è visto che la prevalenza di reflusso gastro-esofageo (GERD) quale causa di

tosse cronica è andata aumentando, passando dal 10% nel 1981 (91), al 21% nel 1990 (49), al 36% nel 1998 (182), ma non si capisce se questo sia legato solamente ad una maggior sensibilità nel fare diagnosi.

Il meccanismo con cui il reflusso stimola la tosse sembra legato all'irritazione sia del tratto laringeo per contatto diretto, che del tratto bronchiale per microaspirazione. Alcuni studi (183) (184) hanno valutato che sono coinvolti diversi trigger responsabili dei sintomi GERD correlati, non solamente l'acidità del contenuto gastrico, ma anche la basicità, gli enzimi pancreatici, la bile e la dismotilità esofagea (185) (186). Clinicamente non ci sono caratteristiche che permettono di distinguere la tosse da reflusso da tosse da altre cause (52). Essa si può presentare come tosse produttiva, simile a quella di un bronchitico cronico fumatore, così come tosse secca; la maggior frequenza notturna è presente solo in una minoranza di pazienti (52) e fino al 75% dei casi può essere presente anche senza gli altri sintomi del tratto gastrointestinale come pirosi retrosternale, rigurgito e disfagia (183) rendendo così meno agevole la diagnosi. La presenza di questi, tuttavia, in presenza di un torace negativo e con segni di aspirazione, dovrebbe far considerare maggiormente tale eziologia (187). Mentre le caratteristiche della tosse non sono predittive per quanto riguarda la presenza di GERD quale agente eziologico, e pertanto la sua diagnosi non può essere clinicamente esclusa (188), la risposta al trattamento antireflusso è altamente predittiva (circa 91%) (49) (91) (92) (52) e fornisce una ragionevole certezza diagnostica *ex-adiuvantibus* (67). Allo stesso modo la presenza di lesioni GERD correlate osservabili tramite EGDS o laringoscopia, la manometria e la phmetria esofagea o l'rx con mezzo baritato risultano solamente in grado di dimostrare la presenza di reflusso e di suggerire quindi un probabile rapporto causa-effetto. Mentre un EGDS negativa non esclude il reflusso (183), una negatività dell'RX con pasto baritato (183) e soprattutto della monometria (189) rendono meno probabile la presenza di GERD. Poiché la stimolazione con capsaicina, che può rivelare un aumentata sensibilità del riflesso tussigeno, risulta positiva, oltre che in caso di GERD, in presenza di asma, infezioni virali e tosse da ACE-Inibitori, tale valutazione non appare utile nel definire con certezza la diagnosi (190) (191).

Nel primo consensus panel report (186) si è ritenuto utile iniziare empiricamente una terapia con IPP ad alto dosaggio (es. omeprazolo 40 mg bid per 15 gg (192)) e dare suggerimenti sullo stile di vita, ricordando, tuttavia, che un fallimento di questa non per forza esclude la GERD quale causa di tosse. Resta, infatti, da considerare una possibile diversa natura del reflusso e l'estrema variabilità di risposta osservata in diversi soggetti alle diverse opzioni terapeutiche: anti-H₂, PPI, terapia comportamentale da soli o combinati (38). E', inoltre, possibile aggiungere procinetici subito o come secondo step in caso di mancato risultato del primo approccio terapeutico. La definitiva valutazione di efficacia dovrebbe essere fatta a 2-3 mesi perchè alcuni pazienti richiedono una terapia prolungata prima di avere benefici (193). Soluzione di secondo livello, in casi in cui il reflusso è chiaramente dimostrato e la terapia è insufficiente, resta la chirurgia anti-reflusso. Nel valutare l'intero quadro complesso non va dimenticato che l'uso prolungato di IPP e anti-H₂ è stato correlato significativamente ad un incremento di casi di polmonite acquisita in comunità (194).

2.7 Tosse post-infettiva

La tosse post-infettiva è un quadro nosologico caratterizzato dalla persistenza di tosse per più di 3 settimane dopo un'infezione virale (RSV, Adenovirus, virus influenzali e parainfluenzali) o in alcuni casi batterica (M. Pneumoniae, C. Pneumoniae, M. Catharralis e B. Pertussis) (39). Questa evenienza è tutt'altro che rara rappresentando l'evoluzione di una tosse a genesi virale in circa l'11-25% de casi (67), arrivando al 25-50% nelle infezioni da Bordetella Pertussis e Mycoplasma Pneumoniae (195). La tosse post-infettiva può essere considerata autolimitante in un periodo inferiore alle 8 settimane, tuttavia la ricorrenza di infezioni virali e la possibilità di co-infezioni, soprattutto nei bambini, durante la stagione invernale, può trasformarla clinicamente in un unico episodio di tosse cronica (196).

La radiografia del torace non mostra alcun reperto patologico e questo permette di escludere con ragionevole certezza polmoniti e patologie neoplastiche. La diagnosi di tosse post-infettiva è clinica e fatta per esclusione. La patogenesi non è conosciuta e pare, perlopiù, multifattoriale

(50) (52). Sembrano, infatti, coinvolte una massiva alterazione dell'integrità dell'epitelio, documentata in broncoscopia in pazienti con influenza di tipo A non complicata (197), e la diffusione dell'infiammazione con conseguente iperresponsività transitoria (198) (199) (200) (201). Se nel primo caso l'alterazione dell'attività ciliare sembra la conseguenza principale, nel secondo, documentato dalla persistenza di linfociti e neutrofilii nel BAL quale segno di bronchite linfocitica (197), i meccanismi infiammatori sembrerebbero responsabili dell'ipersecrezione di muco, rendendo ulteriormente difficoltosa la clearance muco-ciliare. In aggiunta a questo, la presenza di infiammazione persistente nelle alte vie respiratorie, e in particolar modo nella mucosa nasale e paranasale, sembra poter essere una concausa. Anche il ruolo del reflusso gastroesofageo, favorito dagli episodi tossivi stimolati dall'iniziale infezione virale, sembra poter essere correlato al meccanismo di persistenza della sintomatologia.

La terapia della fase post-infettiva non richiede l'utilizzo di antibiotici. Alcuni autori (202) hanno dimostrato un buon risultato utilizzando una terapia di breve periodo con corticosteroidi iniziando con 30-40 mg di prednisone (o equivalente) al mattino e scalando fino a sospensione in 2-3 settimane. Questo regime terapeutico può essere utilizzato con quei pazienti in cui la tosse si protrae e risulta particolarmente fastidiosa. L'utilizzo di un corticosteroide inalatorio (es. fluticasone propionato) su modello animale (203) (204) si è dimostrato utile nel sopprimere i meccanismi infiammatori, tuttavia non esistono dati clinici sull'uomo. In un piccolo studio (205), infine, anche l'ipratropio bromuro si è dimostrato in grado di attenuare la tosse post-infettiva. L'utilizzo di agenti antitussivi non è stato testato. Il fallimento della terapia dovrebbe far considerare altre cause di tosse, come reflusso o asma, quali cause di tosse cronica.

2.8 Patologie bronchiectasiche

Le bronchiectasie sono dilatazioni permanenti dei bronchi con distruzione della componente elastica e muscolare di parete solitamente conseguenti a infezioni acute o croniche (206) (207). Una larga percentuale di pazienti presenta delle condizioni favorevoli sottostanti quali ostruzioni da corpo

estraneo o da compressione (es. neoplastiche), micosi broncopolmonari allergiche (es. da *Aspergillus fumigatus*), ipogammaglobulinemia congenita o acquisita, deficit di α_1 -antitripsina, fibrosi cistica, discinesia ciliare primitiva (sindrome di Kartagener) e altre patologie congenite. La presenza di ostruzione provoca un riassorbimento dell'aria a valle con formazione di un area atelettasica. Nel lume bronchiale ristagnano così le secrezioni bronchiali favorendo l'insorgenza d'infezione che richiama in sede granulociti neutrofilii. Questi, tramite la cascata infiammatoria, insieme a linfociti e monociti, portano all'attivazione di collagenasi ed elastasi che distruggono il tessuto elastico e la componente muscolare che compongono la parete dei bronchioli; questa è la causa finale dell'aumento del diametro delle vie aeree coinvolte (208) (209). Vi è, inoltre, un rimodellamento delle arterie bronchiali che, associato all'insorgenza di malformazioni venose, predispone i pazienti ad emottisi ricorrente (210). Quando, per presenza di fattori di rischio, questo meccanismo è ripetuto, le modificazioni anatomico-patologiche divengono permanenti. La presenza di tali modificazioni è facilitante per l'insorgenza di nuove infezioni che possono essere considerate riacutizzazioni. L'utilizzo della terapia antibiotica e il declino dell'incidenza della tubercolosi ha reso meno frequente la tendenza a reinfezioni frequenti (207) (211) (212).

Le bronchiectasie sono classificate radiologicamente in cilindriche, varicose e cistiche (206) ma questo non è di nessun aiuto né nella diagnosi né nella scelta terapeutica (213); più utile è distinguere una localizzazione focale, solitamente secondaria ad un meccanismo ostruttivo/infiammatorio, da una diffusa, solitamente secondaria a patologie congenite (207).

Il sintomo caratteristico ma non specifico è una tosse cronica produttiva, questo lo accomuna con la BPCO, l'asma, le rinosinusiti croniche e il GERD rappresentando, nei confronti di questi, solamente una piccola parte dei casi. In uno studio su pazienti con tosse cronica che producevano escreato > 30 mL al giorno (92) si è osservato, infatti, che a fronte del 40% dei pazienti con infezione delle alte vie respiratorie, del 24% dei pazienti con asma, del 15% con GERD e dell'11% con bronchite, i pazienti con bronchiectasie rappresentavano solo il 4%. I reperti clinici includono ronchi e crepitii ma talvolta l'esame obiettivo può non essere utile alla diagnosi che vede nella HRCT l'indagine di conferma anche se il gold standard è ancora considerata

la broncografia (212). Le colture dell'escreato sono spesso positive per *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa* (quest'ultima soprattutto in pazienti con fibrosi cistica) ma questi patogeni sono spesso presenti anche nelle vie aeree dei pazienti con bronchite cronica (214) (215).

Oltre che sulla rimozione della causa, quando possibile, la terapia di fondo si basa su broncodilatatori (β_2 agonisti, anticolinergici, anti-leucotrieni e teofillina) (216) (217) (218) e mucolitici, in particolare rhDNasi (219) (220) (221), con lo scopo di migliorare la clearance mucociliare ed evitare la sovrapposizione di nuove infezioni migliorando così anche la tosse, la produzione di escreato e la dispnea e riducendo la progressione del danno alle vie respiratorie. L'utilizzo di corticosteroidi potrebbe giocare un ruolo nella riduzione dell'infiammazione, soprattutto in caso di BPCO o asma associati, tuttavia non esistono studi sufficientemente validi che ne dimostrino l'efficacia mentre paiono significativi gli effetti collaterali soprattutto nei bambini (222) (223) (224) (225) (226). Antinfiammatori non steroidei, quali ibuprofene, non dovrebbero essere usati (227). L'utilizzo di antibiotici è d'obbligo nella fase di riacutizzazione, mentre un uso continuato a scopo preventivo pare sì utile nel ridurre il volume dell'escreato e la carica infettiva, ma facilita l'insorgenza di resistenze (228); l'utilizzo di antibiotici per via aerosolica (es. tobramicina (229)) sono consigliati solamente in caso di infezioni da *Pseudomonas* (230). Nelle forme localizzate può essere preso in considerazione anche un trattamento chirurgico, mentre nelle forme avanzate dovrebbe essere offerta la possibilità di trapianto bipolmonare (231) (232).

2.9 Malattie interstiziali croniche

Diversi quadri patologici sono ascrivibili alle malattie interstiziali croniche. I più frequenti sono la fibrosi polmonare idiopatica (IPF), la sarcoidosi e la polmonite da ipersensibilità. La prevalenza in generale è di circa 74 ogni 100000 persone ed è superiore nell'uomo rispetto alla donna (80,9 vs 67,2 ogni 100000) mentre l'incidenza è di circa 31,5/100000 vs 26,1/100000 (233). La tosse è clinicamente presente nell'80% di questi pazienti (234)

(235); non è stato, tuttavia, valutata la percentuale dei pazienti con tosse nei quali la causa è da ascrivere a malattie interstiziali croniche (38). La patogenesi della tosse nel quadro più frequente, la fibrosi polmonare idiopatica, è legata non tanto al meccanismo restrittivo quanto alla maggior sensibilità neuronale agli stimoli tussivi dimostrata con aumento di sensibilità alla sostanza P e alla capsaicina e un aumento dei livelli di nerve growth factor (NGF) e altri fattori neurotrofici nell'escreato (236) (237). Meno chiara appare la patogenesi della tosse negli altri quadri clinici. La diagnosi di IPF può essere fatta valutando parametri clinici e l'imaging radiologico che ha nel suo gold standard la TC ad alta risoluzione (238) (239). Per quanto riguarda gli altri pattern di malattia interstiziale cronica, il 10% dei pazienti ha normali reperti RX (240) e alcuni, anche alla HRCT, hanno anomalie non abbastanza caratteristiche per porre diagnosi, tanto che, un significativo numero, richiede una broncoscopia, con biopsia o BAL, o una biopsia chirurgica per porre diagnosi (239). In alcuni casi la malattia interstiziale cronica è associata ad altre patologie quali la granulomatosi di Wegener (241) e la sclerodermia (242) o ad altre più comuni cause di tosse cronica come GERD, postnasal drip syndrome e asma (38); soprattutto in questi casi, la diagnosi deve essere di esclusione per meglio orientare la terapia.

Per la IPF non esiste una terapia specifica. Uno studio (236), infatti, ha sì dimostrato una riduzione della tosse e della sensibilità a capsaicina e sostanza P da parte dei corticosteroidi ma nessuno studio ha dimostrato un prolungamento della sopravvivenza e un miglioramento della qualità di vita a fronte di una significativa presenza di effetti collaterali con tali farmaci (243). Una valutazione simile è stata fatta anche per la sarcoidosi, dove i corticosteroidi migliorano i sintomi (244), anche se la tosse non in maniera significativa (245), ma gli effetti collaterali della terapia spingono a valutarne individualmente l'opportunità (38). Per quanto riguarda la polmonite da ipersensibilità il trattamento con corticosteroidi, ovviamente da aggiungere alla rimozione dall'esposizione all'allergene, è raccomandato ed efficace in acuto, mentre in cronico l'efficacia non è ancora stata provata (38).

2.10 Infezioni croniche (tubercolosi)

Approssimativamente 1,9 milioni di persone muoiono ogni anno per tubercolosi e 2 miliardi sono infetti e a rischio di sviluppare malattia attiva. Nonostante questi numeri la tubercolosi non rappresenta la causa di tosse cronica più frequente nemmeno nei paesi in via di sviluppo (246) (247). La tosse è, comunque, il sintomo più comune di tubercolosi attiva e, viste le notevoli morbilità e mortalità, la diagnosi di tubercolosi dovrebbe essere sempre considerata nei pazienti con tosse cronica provenienti da aree ad alta prevalenza o nei pazienti ad alto rischio (HIV-sieropositivi, tossicodipendenti, carcerati, personale sanitario e pazienti in terapia immunosoppressiva) soprattutto se presentano abbondante espettorato, emottisi, febbre, sudorazione notturna, stanchezza e perdita di peso. L'esame obiettivo del torace e la radiografia sono valutazioni essenziali anche se talvolta sono risultati negativi anche in caso di malattia, soprattutto negli immunocompromessi (248). Oltre a questi si sono dimostrati utili l'esame culturale dell'espettorato e la valutazione dell'esposizione tramite il test cutaneo con tubercolina. La terapia è specifica e prolungata e contempla l'uso, secondo schemi predefiniti, di una combinazione di isoniazide, etambutolo, rifabutina, rifampicina e pirazinamide.

Altre infezioni che possono avere la possibilità di cronicizzare sono quelle micotiche, causate solitamente da miceti endemici in determinate aree geografiche (249) (250). Queste possono essere latenti, subacute o acute progressive. Quest'ultimo comportamento è tipico nei pazienti immunocompromessi. Infezioni croniche molto rare sono paragonimiasi e singamosi.

2.11 Ab ingestis

La tosse è un indicatore importante, seppur non sempre presente, di aspirazione in caso di disfagia oro-faringea (251) e pertanto tale causa dovrebbe essere ipotizzata soprattutto quando sono presenti disturbi neurologici sottostanti. L'altra situazione importante in cui ipotizzare un'aspirazione è nei neonati che presentano ancora la possibilità di deglutire e respirare nello stesso momento, abilità che viene persa solo dopo alcuni

mesi. La sindrome da aspirazione neonatale è, infatti, riportata nel 4% dei nati e associata a significativa morbidità e mortalità (252) (253). La polmonite ab-ingestis è la più comune forma di polmonite ospedaliera negli adulti, verificandosi in 4-8% dei pazienti ricoverati negli ospedali statunitensi, ed ha un elevato tasso di mortalità quantificato nel 20-65% (254). La frequenza più elevata di disfagia è stata registrata quale esito di stroke (22-38%) (255) (256), ma anche gli interventi neurochirurgici sul rachide cervicale sono una causa frequente (257). La popolazione più soggetta a disfagia è quella anziana dove, oltre a problemi neurologici di base, si sovrappone spesso l'utilizzo di farmaci sedativi che rappresentano un importante rischio, soprattutto nei pazienti allettati (258) (259) (260). In caso di presenza di franca disfagia, valutata clinicamente, e/o di ridotto livello di coscienza, l'alimentazione per os dovrebbe essere sconsigliata (259). Il gold standard per valutare la presenza di disfagia è l'esame videofluoroscopico della deglutizione ma questo non appare spesso necessario in quanto la sensazione soggettiva dei parenti che il paziente faccia difficoltà a deglutire ha una sensibilità dell'88% e un VPN del 75% (261). Questa, in aggiunta ad una valutazione del quadro clinico generale, della tosse riflessa e volontaria e della presenza di sintomi compatibili con una polmonite ab-ingestis suggeriscono di proseguire il percorso diagnostico con la radiografia del torace. In assenza di complicanze, invece, trattare in prevenzione la tosse da aspirazione tramite una riabilitazione logopedica e un regime dietetico specifico può essere utile. Per la terapia si rimanda al capitolo sulla terapia antibiotica.

2.12 Tosse in pazienti immunocompromessi

La tosse nei pazienti immunocompromessi ha, perlopiù, cause equiparabili a quelle della popolazione normale e pertanto deve seguire il normale algoritmo diagnostico. In uno studio prospettico multicentrico su pazienti HIV-sieropositivi non classificabili come AIDS (262), infatti, si è osservato che un'infezione delle vie respiratorie superiori era presente nel 33,4% dei casi, una bronchite acuta nel 16%, una sinusite acuta nel 5,3% dei casi e solo il 4,8% dei pazienti aveva una polmonite batterica e il 3,9% una polmonite da

Pneumocystis Carinii. Una maggior gravità dell'immunocompromissione deve far maggiormente ipotizzare infezioni opportunistiche quali quelle fungine, soprattutto in aree endemiche, e quelle da Pneumocystis (263). Oltre a questi, da tenere in considerazione è la tubercolosi che è una causa frequente di morte dei pazienti HIV in aree endemiche come Africa e Asia (264).

2.13 Neoplasie

Il carcinoma broncogeno primario è il tumore più letale negli Stati Uniti. Oltre a questo molti tumori metastatizzano nei polmoni, questo probabilmente perché l'intero flusso sanguigno passa nei capillari polmonari che, talvolta, possono intrappolare le cellule maligne in circolo. Qualsiasi forma tumorale che coinvolge i polmoni può essere associata a tosse. La tosse indica il coinvolgimento delle vie aeree, dove si trovano i recettori della tosse (265), più che del parenchima. L'adenocarcinoma, che solitamente si localizza in periferia del polmone è causa, infatti, di tosse, solo tardivamente (266) (267), mentre più precocemente lo sono il carcinoma a cellule squamose, il mucoepidermoide, l'adenoido-cistico, i carcinoidi e il tumore indifferenziato, che, coinvolgendo le vie aeree più prossimali, frequentemente presentano tosse come primo sintomo (267) (268).

Il fattore di rischio principale è il fumo che è la causa del 90% dei tumori primitivi ai polmoni (269). Nei fumatori che presentano emottisi o che hanno un cambiamento delle caratteristiche della tosse, spesso preesistente poiché pazienti con comorbidità come la BPCO, il tumore deve essere sempre preso in considerazione. La tosse, infatti, è presente nel 65% dei pazienti con tumore al momento della diagnosi ed è produttiva nel 25% di essi (270), tuttavia, il tumore è responsabile di tosse cronica solo in < 2% dei pazienti (49) (50) (91) (92) (202) (271) (272). Altro sintomo frequente è la dispnea che si presenta per ostruzione, diretta o per compressione, delle vie aeree. La radiografia del torace può ridurre ma non escludere completamente la possibile diagnosi di neoplasia; in uno studio radiologico (273), infatti, ben il 16% dei pazienti con tumore avevano un RX del torace negativo. La presenza di un'anomalia radiografica riconducibile ad un tumore deve,

invece, far mettere tale ipotesi in cima alla lista delle possibili cause e indica la necessità di eseguire una TC per meglio caratterizzare la lesione. L'esame citologico dell'espettorato può contribuire alla diagnosi definitiva, tuttavia, la broncoscopia è solitamente indicata quando tecnicamente eseguibile. Nei pazienti fumatori con tosse di nuova insorgenza persistente o che mantiene caratteristiche modificate per mesi, la broncoscopia è spesso indicata anche in caso di RX del torace negativo (274) (275). L'intervento chirurgico, nelle forme non a piccole cellule, è indicato ove tecnicamente eseguibile e la sua esecuzione contribuisce alla riduzione della tosse. Quando non è possibile, è invece da considerarsi, nei casi in cui la tosse comprometta notevolmente la qualità di vita, un intervento palliativo di vagotomia (276). Nelle forme più avanzate la radioterapia e la chemioterapia sono trattamenti da considerare; la palliazione del dolore toracico e dell'emottisi è più efficace rispetto a quella di tosse e dispnea (277). Non esistono dati per quanto riguarda la terapia medica nei confronti della tosse nei pazienti con cancro. L'ampio utilizzo di broncodilatatori e corticosteroidi che viene fatto dai clinici pare poter migliorare la sintomatologia quando la tosse è causata da un quadro patologico sottostante come BPCO o asma ma non quando la causa di tosse è il solo tumore (38). L'utilizzo di antitussivi centrali (Diidrocodeina, Idrocodone) o periferici (Levodropropizina, Benzonatato) sembra dare un parziale beneficio (278) ma non esistono studi randomizzati controllati in doppio cieco specifici (38). E' stata dimostrata invece l'utilità di sodio cromoglicato che, inibendo l'attivazione delle fibre-C, riduce significativamente la tosse rispetto a placebo (279).

2.14 Tosse da ACE-inibitori

La tosse cronica è una complicanza ben conosciuta degli ACE-Inibitori che si verifica nel 5-35% dei pazienti in tale terapia (280) (281), ma che, comunque, rappresenta solo lo 0-3% dei casi di tosse cronica (52) (49) (92). La tosse da ACE-Inibitori non è dose dipendente (280) e nei pazienti in terapia con questi per scompenso cardiaco congestizio è più frequente rispetto a quelli in terapia per ipertensione (281). E' inoltre più frequente nelle donne (42) (282) (283) (284) (285), nei non fumatori (280) (284) e nelle persone di origine

Cinese (286) (287). La tosse si può presentare sia entro poche ore dalla prima dose che comparire con un ritardo di settimane o mesi, questo perché la terapia con ACE-Inibitori può sensibilizzare il riflesso della tosse o potenziare le altre cause di tosse cronica (288). Per lo stesso motivo la scomparsa alla cessazione della terapia richiede solitamente da 1 a 4 settimane e in alcuni casi anche fino a 3 mesi (280) (289). Clinicamente è una tosse secca solitamente accompagnata da un fastidio faringeo. I possibili mediatori che appaiono coinvolti sono la bradichinina e la sostanza P che, normalmente, sono degradati dall'enzima convertitore dell'angiotensina, mentre si accumulano nelle vie respiratorie e nel polmone quando l'enzima è inibito; l'accumulo di bradichinina, a sua volta, porta ad un aumento di sintesi delle prostaglandine e pare indurre la sensibilizzazione dei nervi sensitivi delle vie aeree divenendo così il meccanismo effettore della tosse (280) (290). La maggior sensibilità del riflesso della tosse, misurabile nei test con capsaicina, scompare dopo aver sospeso la terapia (191). La sensibilità di alcuni pazienti agli ACE-Inibitori pare essere correlata ad un polimorfismo del recettore per la bradichinina (291). L'unica soluzione possibile alla tosse da ACE-Inibitori è la sospensione della terapia e la sua sostituzione con farmaci di altra famiglia quali, ad esempio, i bloccanti dei recettori dell'angiotensina.

2.15 Patologie occupazionali e ambientali

La presenza di fattori ambientali e occupazionali dovrebbe essere valutata in ogni paziente che si presenta con tosse. L'esposizione ad allergeni (polveri, allergeni animali o di insetti, pollini e funghi) a casa, a scuola, sul lavoro o in altri ambienti chiusi o all'aperto, può stimolare le vie respiratorie causando tosse. E', in genere, meno frequente l'esposizione a metalli o ad agenti irritanti diversi dal fumo di sigaretta. Questo rappresenta una delle cause più importanti sia per la sua azione diretta che per il contributo che dà nel generare altri quadri patologici responsabili di tosse come asma, BPCO e neoplasie (292) (293) (294). Se tramite l'anamnesi sorge il sospetto di una correlazione con l'esposizione ad allergeni è possibile eseguire un prick-test cutaneo o misurare le IgE specifiche in vitro anche se, talvolta, valutare la scomparsa e l'eventuale ricomparsa della sintomatologia in relazione

all'esposizione può essere più utile. Una volta eseguita la diagnosi evitare l'esposizione è la scelta più efficace. Quando non è possibile evitarla, nemmeno con dispositivi di protezione personali, l'approccio farmacologico rimane l'unica alternativa. I quadri clinici correlati alle patologie occupazionali sono il postnasal-drip, in particolare le riniti e le rinosinusiti, l'asma, la polmonite da ipersensibilità, la malattia cronica da berillio, le altre pneumoconiosi e il danno diretto da tossici e irritanti. Per quanto riguarda le forme più frequenti l'approccio diagnostico-terapeutico è stato già trattato in altri capitoli, per le altre, più rare, si rimanda ad articoli e testi specialistici.

2.16 Dialisi peritoneale

I pazienti in dialisi peritoneale sono ad aumentato rischio di sviluppare tosse persistente per più di 4 settimane più frequentemente dei pazienti in emodialisi (22% vs 7%) (295) (296) (297). E' inoltre aumentato il rischio generale di sviluppare tosse in pazienti dializzati già soggetti ad altri fattori di rischio quali asma, GERD (per aumento della pressione intra-addominale) e utilizzo di ACE-Inibitori (296). La presenza di liquido in cavità peritoneale aumenta anche il rischio di infezioni, tubercolosi compresa, e di edema polmonare (298).

2.17 Scompenso Cardiaco

La tosse nei pazienti con scompenso cardiaco è un reperto frequente (299) (300), sia perché i pazienti con scompenso spesso hanno altri fattori favorevoli quali BPCO, fumo e utilizzo di ACE-Inibitori, sia per la presenza di un'azione diretta del liquido accumulatosi a livello polmonare, con conseguente riduzione dello spazio ventilatorio e dispnea. In questo secondo quadro diversi meccanismi sembrano implicati ma non esistono studi in grado di definire con certezza il loro coinvolgimento (301). E' stata descritta un'iperresponsività bronchiale (302) (303) (304) (305) ma gli studi non sono unanimi (306) (307). Pison et al. (303) hanno osservato che, in presenza di edema polmonare, l'utilizzo di terapia diuretica ad alte dosi non riduceva l'iperresponsività a metacolina dopo 5-15 giorni, ipotizzando che lo scompenso cardiaco cronico potesse causare alterazioni persistenti alle vie

aeree. Cabanes et al. (302), osservando tale dato, hanno ipotizzato che il meccanismo coinvolto fosse l'azione vasodilatatoria di metacolina, in grado di incrementare l'edema interstiziale con conseguente restringimento delle vie aeree senza coinvolgimento della muscolatura liscia. Altri (304) (308) hanno ipotizzato il coinvolgimento di un riflesso neuronale che, ricevendo stimolo dai recettori polmonari da stiramento, in seguito ad un'aumentata pressione polmonare, si attiva causando restringimento delle vie aeree con conseguente tosse.

La terapia dello scompenso si è dimostrata in grado di ridurre anche la tosse.

2.18 Tosse psicogena

Nell'ambito della tosse psicogena si possono ascrivere diverse identità nosologiche che sono caratterizzate dall'assenza di una causa organica (67) e pertanto la diagnosi può essere fatta solamente per esclusione. Mentre la tosse psicogena negli adulti è una diagnosi fatta raramente, uno studio retrospettivo su popolazione pediatrica (309) ha evidenziato che la diagnosi di tosse psicogena è fatta nel 3-10% dei bambini con tosse di origine sconosciuta che persiste per più di un mese. Non pare chiaro perché tale diagnosi venga fatta maggiormente nella popolazione pediatrica ma una ragione potrebbe essere che alcuni tic isolati o nel contesto della sindrome di Tourette sono più frequenti nei bambini e tendono a scomparire con la crescita; a questo si può aggiungere che spesso tale sindrome non viene diagnosticata scambiandola per nervosismo, abitudine o iperattività per cui molti casi di tosse psicogena sembrerebbero rientrare nel contesto di una non diagnosticata sindrome di Tourette (310). Attualmente ci sono ancora studi non sufficienti per determinare criteri diagnostici pertanto in caso di tosse cronica bisognerebbe prima orientarsi sulle altre cause.

Per quanto riguarda la terapia, non esistono studi nei quali la terapia con agenti antitussivi abbia dimostrato efficacia; quando è contemporaneamente presente un disordine psichiatrico, trattare quest'ultimo può portare ad un miglioramento della tosse (310).

2.19 Tosse idiopatica

Secondo le ultime linee guida (38) la tosse idiopatica dovrebbe più appropriatamente essere classificata all'interno della tosse da cause non specificate. La diagnosi per definizione è di esclusione dopo un'appropriate e completa valutazione diagnostica e l'utilizzo di terapie empiriche. Tale valutazione, tuttavia, non sempre risulta appropriata e completa e questo si può vedere nell'ampio range percentuale (0-33%) di pazienti inclusi in questa categoria dai diversi studi (49) (91) (50) (311). Va aggiunto che in altri casi, distinguendo, ad esempio, una tosse psicogena da una da cause non specificate, pare particolarmente difficile attribuire una classificazione certa. Uno studio caso-controllo (312) ha osservato che tale diagnosi predilige il sesso femminile (77%) ed è otto volte maggiore nei pazienti con patologie autoimmuni e in particolare l'ipotiroidismo. Anche l'infiammazione appare coinvolta tramite aumento della produzione di mediatori quali leucotrieni, istamina, prostaglandine E₂ e D₂ (313) o la presenza di linfociti e mastociti reperibili alla broncoscopia (314) (315) (316). La terapia sintomatica, seppur non è stata documentata la sua efficacia, è l'unica via perseguibile.

3 Infezioni delle basse vie respiratorie

Merita un capitolo a parte l'analisi delle infezioni delle vie respiratorie. La maggior parte degli antibiotici è, infatti, prescritta per queste patologie (317) e talvolta in maniera errata o senza indicazione divenendo causa di aumento delle resistenze.

La tosse nelle infezioni delle basse vie respiratorie è principalmente da ricondurre a tracheobronchiti, bronchioliti e polmoniti. Di questa famiglia fanno parte anche le patologie da riacutizzazione: riacutizzazione di BPCO e riacutizzazione di bronchiectasie.

Il polmone è a continuo rischio di contrarre infezioni poiché si presenta terreno fertile per patogeni per lo più ubiquitari. Esistono tuttavia meccanismi di difesa che impediscono la progressione dei patogeni verso le basse vie aeree:

- *detersione nasale*: ossia la capacità del naso di bloccare parte dei microrganismi contenuti nelle particelle disperse nell'aria ed eliminarli con muco o starnuti;
- *detersione tracheo-bronchiale*: tramite il movimento delle ciglia presenti sull'epitelio di rivestimento delle vie respiratorie che veicola il muco verso l'esterno;
- *detersione alveolare*: tramite macrofagi alveolari che veicolano il microrganismo tramite il muco verso l'esterno delle vie respiratorie.

Un'infezione delle vie respiratorie si manifesta quando questi meccanismi di difesa sono deficitari o quando le resistenze dell'ospite si abbassano.

I meccanismi di detersione possono perdere la loro efficienza in seguito a diversi fattori:

- *perdita o soppressione del riflesso della tosse* (coma, anestesia, patologia neuromuscolari);
- *alterazione dell'apparato muco-ciliare* (fumo, gas caldo o corrosivo, patologie genetiche, freddo, alcool, infezioni virali);
- *Interferenza con l'attività fagocitaria dei macrofagi alveolari* (alcool, tabacco, anossia, intossicazione da ossigeno);
- *congestione ed edema polmonari*;

- *accumulo di secrezioni* (fibrosi cistica o ostruzioni bronchiali).

Particolare menzione merita la flora saprofitica delle prime vie aeree che risulta competitiva con i patogeni esogeni, pertanto anche l'utilizzo frequente di antibiotici può divenire uno dei fattori di rischio.

I patogeni principali sono *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus Aureus* e *Moraxella Catharralis* per quanto riguarda i batteri extracellulari, mentre tra i batteri intracellulari il più comune è *Mycoplasma Pneumoniae* seguito da *Legionella* e *Chlamidiae*. Nell'adulto i virus sono coinvolti solitamente in circa il 60% delle infezioni delle basse vie respiratorie e 30% delle CAP. (318) (319) (320) (321). Nei bambini la percentuale di infezioni da virus sale addirittura al 81,6% (322) e pertanto l'utilizzo di terapia antibiotica non è consigliato in età prescolare (323) se non in casi selezionati.

Reference	n	SP	HI	MC	SA	MP	CS	CPne	CB	Virus	Influenza
Boldy et al. [91]	42	3.0	3.0	3.0	0	8.0	0		0	21.0	10.0
Creer et al. 2006 [65]	80	18.8	6.3	1.2		1.2				61.3	23.8
Everett [92]	187					6.0	2.0		0	6.0	4.0
Fransen and Wolontis [93]	78	8.0	3.0		3.0	3.0				20.0	12.0
Graffelman et al. [94]	145	6.2	9.0	2.1		9.0	1.3			39.0	30.3
Holm et al. [95]	364	6	4	1	<1	3		<1		24	10
Hopstaken et al. [96]	247	2.9	13.8	2.9							
Macfarlane et al. [97]	206	30.0	8.0	2	1.0	0.5			0.5	8.0	5.0
Macfarlane et al. [98]	316	17.1	9.8	2.2		7.3		17.4		19.3	7.3
Shaw and Fry [99]	40	16.0	14.0		10.0	5.0	3.0			11.0	11.0
Range		3-30	3-14	1-3	1-10	0.5-9	0-3		0-0.5	6-61	4-30

SP, *Streptococcus pneumoniae*; HI, *Haemophilus influenzae*; LP, *Legionella pneumophila*; MC, *Moraxella catarrhalis*; SA, *Staphylococcus aureus*; GNEB, Gram-negative bacilli; MP, *Mycoplasma pneumoniae*; CS, *Chlamydia species (all)*; CPne, *Chlamydia pneumoniae*; CPsi, *Chlamydia psittaci*; CB, *Coxiella burnetii*.

Tabella 4: Eziologia delle infezioni delle basse vie respiratorie in popolazione extraospedaliera (324)

I dati sopra esposti danno un quadro generale dell'eziologia delle infezioni delle vie respiratorie. E' doveroso, comunque, sottolineare che nel 6-26% delle CAP in pazienti adulti non immunocompromessi l'eziologia è attribuibile a due o più patogeni (325) (318) (319) (326) (327) (328) (329) (330).

Nonostante quanto sopra elencato e nonostante l'indicazione delle linee guida (331), la maggior parte dei pazienti con tracheobronchite acuta è trattata con antibiotici (332) (3). Colpisce, inoltre, che il tasso di antibiotici prescritti rimanga molto alto e sia andato aumentando dal 1980 al 1994 (333).

3.1 Tracheobronchite

Per tracheobronchite si intende un'inflammazione acuta della trachea e dei bronchi nella quale la tosse, con o senza escreato, è la caratteristica

predominante (334) (335). Tale infiammazione, seppur per la maggior parte realmente causata da un agente infettivo, in alcuni casi viene riferita a questi anche in caso di altra eziologia come l'esposizione cronica a tossici e meno frequentemente in caso di esposizione acuta. I medici, infatti, tendono a allargare i criteri diagnostici di bronchite infettiva utilizzando, spesso, tale diagnosi come indicazione alla prescrizione di terapia antibiotica (3) (336) (331) (337).

Negli Stati Uniti su circa 30 milioni di visite in pazienti con tosse circa un terzo viene attribuita la diagnosi di tracheobronchite (338), similmente avviene nel regno unito (339). La diagnosi di bronchite è una delle più frequenti fatte sia dai medici delle cure primarie che da quelli dei dipartimenti di emergenza (338) ma tale dato è fuorviato dal fatto che sfortunatamente nessuno studio ha mai sufficientemente differenziato la bronchite acuta dal raffreddore comune, dalle riacutizzazioni di BPCO e dall'asma. In alcuni studi (340) (341), infatti, si è visto che era difficile diagnosticare asma o bronchite con assoluta certezza. Quale parziale scusante dobbiamo far presente che, per una durata massima di 6 settimane, nel 60% dei pazienti con bronchite acuta, è presente una transitoria ostruzione al flusso con FEV₁ > 80% del predetto (342) (343) (344), accompagnata da sibili espiratori, e nel 40% degli individui precedentemente considerati sani è presente una transitoria iperresponsività bronchiale (200) (342) (345) (346) (347); ciò sembra far propendere per il coinvolgimento della bronchite acuta nei meccanismi eziologici dell'asma, anche se la tosse pare correlata maggiormente al meccanismo infiammatorio sottostante che all'ostruzione al flusso. Va, inoltre, ricordato che in assenza di un chiaro segno diagnostico e di test di laboratorio la diagnosi è puramente clinica (348) e questo spinge frequentemente i medici a raggruppare un gruppo di patologie all'interno della diagnosi di bronchite (331). Ogni anno, negli Stati Uniti, nel 5% della popolazione generale viene diagnosticato almeno un episodio di bronchite acuta e la maggioranza di questi pazienti richiede una visita medica per un totale di più di 10 milioni di visite (151) (338) (349). Un sondaggio (349) riporta che la ragione principale di accesso al medico è la ricerca di una terapia che possa alleviare la sintomatologia; il 66% si reca in ambulatorio entro una settimana e l'88% entro due settimane. Sempre in tale sondaggio

si è visto che il 44% della popolazione riteneva l'antibiotico importante per guarire da una bronchite acuta. Questo dato deve far riflettere su quelle che sono le aspettative dei pazienti e sulle motivazioni che spingono poi il medico a prescrivere una determinata terapia. Tra queste vi sono anche una serie di considerazioni circa la durata della tosse. I pazienti, infatti, solitamente credono che la tosse debba avere una durata tra 6 e i 9 giorni, mentre la durata media realmente registrata è di 17,8 giorni (26).

Il patogeno responsabile della bronchite, nel 90%-95% dei casi un virus (38) (331) (342) (350) (351), raramente è identificato nella pratica clinica. Le culture virali e i saggi immunologici, infatti, non vengono eseguiti di routine poichè in grado di riconoscere il patogeno solo nel 16%-30% dei casi (342) (352). I virus principalmente coinvolti sono quelli influenzali e parainfluenzali e il virus respiratorio sinciziale (RSV). Anche i virus tipicamente coinvolti nelle infezioni delle alte vie respiratorie (coronavirus, adenovirus e rinovirus) possono, meno frequentemente, essere causa di bronchite (353). I batteri che sono più solitamente coinvolti sono, invece, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Bordetella pertussis* e *Bordetella Parapertussis*. Uno studio prospettico ha dimostrato che, anche nel caso di tosse con durata superiore ai 5 giorni, *M. pneumoniae* e *C. pneumoniae* sono raramente la causa (<1%); la probabilità, tuttavia, aumenta nel caso di focolai epidemici in strette comunità come nel personale militare o nei college (195) (354) (355). La presenza di questi batteri nell'escreato, inoltre, non sempre deve essere considerata segno di infezione poichè, spesso, questi sono batteri residenti nelle alte vie aeree delle popolazione adulta (356).

L'infezione è solitamente autolimitante con guarigione entro le 3 settimane, tuttavia le eccezioni a questo andamento sono numerose soprattutto nei bambini. Al di sotto dei due anni, ad esempio, un'infezione da RSV può causare bronchiolite che può esitare in distress respiratorio con edema, broncospasmo e secrezione di muco oppure in laringotracheobronchite con ostruzione delle alte vie aeree. Negli adulti talvolta la polmonite batterica può essere, invece, complicanza di una iniziale tracheobronchite virale, ad esempio quella influenzale.

I sintomi sono generalmente precoci con iniziale coinvolgimento del tratto respiratorio superiore (raffreddore e mal di gola) e solo successivamente

compare la tosse (80%-90% dei casi). Altri sintomi tipici dell'influenza come debolezza, mialgie, congestione nasale e febbre possono accompagnare il quadro rendendo difficile la diagnosi differenziale (357). La comparsa di tosse e febbre nel giro di 48 ore, in periodo influenzale, è suggestiva di tale infezione; questo evento, infatti, si verifica nel 64% dei pazienti con infezione influenzale e solo nel 33% dei pazienti con altra infezione delle vie respiratorie (38). Il RSV è più fortemente sospettato, invece, nei familiari di bambini e nelle comunità di anziani dove il tasso di attacco è rispettivamente di 61,2% e 75%; in entrambi i casi una tosse molto intensa è presente nel 96% dei pazienti (358) (345).

La produzione di escreato, che solitamente nella fase iniziale è mucoso, mentre può essere purulento nelle fasi successive, è caratteristica e si traduce nella presenza di rantoli modificabili con la tosse udibili all'auscultazione. Il meccanismo che da origine alla tosse, in questo quadro, è legato al danno epiteliale causato dai microrganismi con conseguente alterazione della motilità ciliare e attivazione della cascata infiammatoria; le citochine richiamano macrofagi, linfociti e granulociti. Questi a loro volta contribuiscono a perpetuare i meccanismi della cascata infiammatoria tanto che linfociti ed eosinofili possono persistere per settimane dopo la risoluzione dell'infezione contribuendo alla genesi della tosse post-infettiva. La risposta infiammatoria, diviene quindi stimolo principale all'aumento della secrezione di muco e ad un aumento della sua densità. Questo, più difficoltosamente eliminato per il danno diretto del patogeno all'epitelio ciliato, svolge azione irritante sui recettori bronchiali stimolando il riflesso della tosse. Da sottolineare che la presenza di escreato purulento non indica eziologia batterica ma semplicemente l'accumulo di cellule infiammatorie e epiteliali nelle secrezioni (359). Un altro sintomo comune è il dolore retrosternale peggiorato dalla tosse e dal respiro. Segni di addensato polmonare sono assenti. Ad eccezione dell'infezione da adenovirus, la febbre è solitamente assente o è comunque lieve (< 38 °C). Solitamente la tosse nella tracheobronchite dura meno di 3 settimane, ma in alcuni pazienti può persistere continuandosi in un quadro di tosse post-infettiva con una durata che può arrivare ad alcuni mesi (348) (344). La genesi virale predomina anche in questi pazienti ma la possibilità che l'agente eziologico sia batterico,

più frequentemente Bordetella Pertussis o Clamidia Pneumoniae, aumenta (360) (361) (362) (363).

In caso di infezione da B. Pertussis, nei bambini, i sintomi iniziali sono simili a quelli di un semplice raffreddore: tosse secca e lieve febbre. Solamente una settimana o due dopo iniziano a presentarsi episodi parossistici della durata di un minuto o più con il caratteristico suono, affanno respiratorio e vomito. Negli adulti tali parossismi solitamente non si presentano e la tosse assume le caratteristiche della classica tosse post-infettiva rendendo spesso difficile la diagnosi (362) (364). Poiché, in questi casi, solo il 37,5%-50% dei pazienti mostra altri sintomi oltre alla tosse isolata persistente, spesso i medici mancano la diagnosi di pertosse che rappresenta, comunque, il 20% dei casi di tosse post-infettiva (364) (365) (366) (367). L'esecuzione di una ricerca di IgG o IgA contro PT (tossina pertussica) o FHA (emoagglutinina filamentosa) ha una specificità del 99% e una sensibilità del 63% (368), in alternativa può essere ricercata la Bordetella P. nel secreto nasofaringeo, ma la metodica ha sensibilità e specificità inferiori.

3.2 Laringotracheite

E' una patologia che coinvolge le mucose delle alte vie respiratorie che, diventando edematose, riducono il flusso aereo fino a renderlo impossibile. Tale diagnosi deve essere considerata soprattutto nei primi anni di vita, infatti, ogni anno, coinvolge il 3% dei bambini solitamente tra i 6 mesi e i 3 anni (369). Il 75% è una complicanza di una infezione da Paramixovirus (369). Un altro microrganismo caratteristicamente coinvolto è il C. diphtheriae. La maggior parte dei pazienti ha un'infezione del tratto respiratorio superiore da molti giorni prima che la tosse appaia. I classici segni sono stridore inspiratorio, raucedine e una caratteristica tosse stridente dovuti al coinvolgimento di laringe e trachea a livello delle quali il passaggio di aria può diventare difficoltoso. Con il progressivo peggioramento lo stridore può diventare continuo e possono comparire retrazione sovrascapolare e intercostale a causa di un'eccessivo sforzo inspiratorio. La febbre è spesso presente. La diagnosi è clinica ma può essere confermata con ispezione tracheale o tramite l'intubazione che spesso è ritenuta necessaria a

mantenere la sopravvivenza. All'auscultazione il murmure può essere ridotto con ronchi e crepitii diffusi. La sintomatologia solitamente si risolve entro 48 ore con l'utilizzo di adrenalina in acuto e successivamente di corticosteroidi.

3.3 Bronchiolite acuta

La bronchiolite è definita come un'affezione delle vie respiratorie terminali che non contengono una componente cartilaginea nella loro parete (370). Pochi dati epidemiologici sono disponibili su questo quadro clinico. La patogenesi è sconosciuta; in alcuni casi sembra essere una complicanza di un'infezione virale, in altri batterica e in altri correlata alla presenza di malattie infiammatorie croniche. Sono presenti infiammazione, fibrosi e alterazione strutturale delle vie aeree distali, quest'ultima può escludere una porzione polmonare dalla ventilazione (371). L'ipersecrezione di muco e l'iperresponsività bronchiale possono essere presenti o assenti.

La bronchiolite dovrebbe essere considerata nei pazienti con caratteristiche cliniche di infezione, con tosse e con limitazione del flusso aereo completamente o parzialmente irreversibile. La tosse non è solitamente l'aspetto predominante di questa condizione che colpisce principalmente i bambini. L'auscultazione rivela crepitii e affanno respiratorio. Nei casi più severi si presenta retrazione sovraclaveare, ipossia e insufficienza respiratoria. Il quadro è accompagnato quasi sempre da febbre. I reperti radiografici, sia RX che HRTC, sono solitamente negativi poichè le vie coinvolte hanno un calibro inferiore ai 2 mm (372); solamente alcuni segni indiretti possono supportare il sospetto clinico. Quando il sospetto è molto forte la diagnosi di certezza si ottiene con biopsia chirurgica.

La terapia deve essere stabilita una volta definita l'eziologia. Nelle infezioni l'utilizzo di terapia antibiotica prolungata (>21 gg) in aggiunta a corticosteroidi sembra dare alcuni benefici (373), nelle patologie infiammatorie croniche utile si è rivelato l'utilizzo di immunomodulatori.

3.4 Riacutizzazione di BPCO

La riacutizzazione di BPCO è intesa come un peggioramento improvviso della dispnea e della tosse basali con aumento della produzione di escreato purulento che richiedono un cambiamento della terapia (324).

Il quadro clinico è accentuato ma pressoché sovrapponibile a quello del fenomeno acuto sovrapposto, sia esso polmonite o semplicemente bronchite. Diversi sono, invece, i microrganismi più frequentemente responsabili. Se da un lato i virus restano la causa in un terzo dei casi, più frequentemente l'eziologia è batterica. *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catharralis* ed *Haemophilus influenzae* sono i principali responsabili (164) ma, nei pazienti che spesso fanno ricorso a terapia antibiotica, anche *Pseudomonas Aeruginosa* diventa un agente eziologico con discreta frequenza (intorno al 10%). La frequenza di quest'ultimo è maggiore nei pazienti con un grado di BPCO più avanzato (374)

Reference	Sample	n	SP	HI	MC	SA	GNEB	PA	MP	CS	CPne	CPsi	CB	Virus	Influenza	PI	RV	Adv	RSV
Alamoudi [78]	Sputum	139	4	12	25		9	12											
Beaty et al. [152]	Serology	44									4.5								
Carilli et al. [153]	Serology	46							8.7						8.7	4.3	0		17.4
Eadie et al. [154]	Serology	47													4.3	2.1	23.4		0
Eller et al. [76]	Sputum	211	9	7.6	4	7.1	18.9	6.6											
Erkan et al. [155]	Sputum, Serology	75	5	35			6	1	9		17								
Fagon et al. [156]	PSB	54	8	26	3.5	4.5	6	3.5											
Groenewegen and Vouters 2003 [157]	Sputum	171	14.0	22.2	2.9		2.3	7.6											
Gump et al. [158]	Serology	116	27.6	42.24	10.3	21.6	6.9	0.8						33.6	12.9	7.8	3.4		4.3
Hutchinson et al. [81]	Sputum, Swab, Serology	148	5	11	2	2	7	6	1	2	1	1		23	2	1	18	1	1
Karnak et al. [159]	Serology	38								34.0	34.0								
Ko et al. [160]	Sputum	418	4.0	23.1	2.0	1.2	5.2	6.3											
Ko et al. [83]	Sputum, Swab, Serology	643	4	10	3	0	4	4	0			0			5	1			2
Lamy et al. [161]	Serology	49							2.0						28.6	24.5			6.1
Lieberman et al. [162]	Serology	62								11.3	11.3								
McManus 2008 [79]	Sputum	136												37	2		24	7	2
McNamara et al. [163]	Serology	42							9.5						0	0	42.8		11.9
Miravittles et al. [77]	Sputum	91	10	22	9		7	15											
Mogulkoc et al. [164]	Serology	49	8.2	8.2	6.1				6.1	22.4	22.4								
Monsò et al. [165]	PSB	29	10.3	34.5	6.9			6.9											
Murphy et al. [166]	Sputum	104			10														
Papi et al. [167]	Sputum	64	12.5	14.1	10.9	6.3	4.7	6.3						48.4	10.9	3	27		6
Roche et al. [80]	Sputum	200	8	26	6		6	9											
Rohde et al. [168]	Sputum	85												56	20	7	25		15
	Nasal lavage																		
Rosell et al. [169]	PSB	86	7	30	7	0	16	9											
Ross et al. [170]	Serology	125		0					0			0	0		10.4	1.6	3.2		
Seemungal et al. [171]	Serology	168							0	0.6	0.6				5.4	0.6	23.2		
	Culture																		
de Serres et al. [172]	Sputum, Swab, Serology	108	4	5	4	10	8	7	1					32	9	6	3		7
Soler et al. [173]	PSB	50	8.0	22.0	8.0		8.0	18.0	0-18	18.0	14.0	2.0	2.0	12.0	10.0				
Range			8-28	0-42	3-11	4-22	5-19	0-18	0-10	0-34	0.34			12-49	0-29	0-25	0-43		0-17

SP, *Streptococcus pneumoniae*; HI, *Haemophilus influenzae*; MC, *Moraxella catarrhalis*; SA, *Staphylococcus aureus*; GNEB, Gram-negative enteric bacilli; PA, *Pseudomonas aeruginosa*; MP, *Mycoplasma pneumoniae*; CS, *Chlamydia species (all)*; CPne, *Chlamydia pneumoniae*; CPsi, *Chlamydia psittaci*; CB, *Coxiella burnetii*; PI, Para-influenza; RI, Rhino-virus; RSV, Respiratory syncytial virus.

Tabella 5 Eziologia delle riacutizzazioni di BPCO (324)

La diagnosi di riacutizzazione è clinica.

L'uso dell'antibiotico è raccomandato nelle riacutizzazioni ed è stata dimostrata la sua utilità nel ridurre la durata della malattia (161), tuttavia non sono stati dimostrati effetti significativamente maggiori sulla tosse nei

confronti di placebo (162). Osservando le considerazioni di Eller et al. (374), la scelta dell'antibiotico deve essere fatta in base alla classe GOLD di appartenenza. Se nelle prima classi, infatti, il classico approccio con amoxicillina-clavulanato può ancora essere efficace in classe III o in caso di quadro generale particolarmente compromesso si potrebbe pensare all'utilizzo di un farmaco solitamente di seconda scelta come un chinolonico. Per le restanti considerazioni sulla terapia si rimanda al capitolo sulla BPCO.

3.5 Polmoniti

Di pertinenza della medicina generale sono quelle acquisite in comunità che rappresentano, tra le cause infettive, quella responsabile della maggior parte dei decessi nei paesi sviluppati (375) (376). La tosse è presente in circa 80% dei casi e può essere secca o produttiva (377). Altri sintomi associati sono febbre, produzione di escreato, dispnea e dolore pleurico. L'esame obiettivo mostra tachipnea, crepitii, ronchi e segni di addensato. Anche se molte polmoniti sono comunque causate da virus l'eziologia batterica è prevalente (378).

Reference	n	SP	HI	LP	MC	SA	GNEB	MP	CS	CPne	CPsi	CB	Virus	Influenza
Almirall et al. [100]	105	12.4	0	2.9		0	0	7.6	15.2	15.2	0	0	11.4	0
Almirall et al. [31]	232	11.6	0.4	2.2		0	0.4	3.9		9.5	0	2.2	14.2	8.2
Beovic et al. [101]	109	13.8	3.6	1.8	2.7	0.9		24.8		21.1	0.9			
Berntsson et al. [102]	54	9.3	11.1	0					3.7		3.7	0	13.0	7.4
Blanquer et al. [103]	48	12.5	0	12.5		0	0	12.5			0	0	20.8	14.6
BTS et al. [104]	67	6.0	0	0	0	0	0	3.0					28.0	10.0
Dulake and Selkon [105]	36	19.0	14.0			0	0	2.0				0	2	2
Foy et al. [106]	2256	12.0						20.0					25.0	8.0
Holm et al. [95]	48	15	4	0	0	2	0	8		0			13	4
Jokinen et al. [42]	304	41	4		3			10	12	10	1		9	2
Marrie et al. [49]	149							22.8		10.7		2.7		2.7
Marrie et al. [107]	507	5.9	4.9					15		12				
Melbye et al. [108]	36	11.1	0	0				13.9		8.3	0		33.3	19.4
Michetti et al. [52]	119	0	0	3.4		0	0	32.8	16.0	6.7	9.2	0	5.9	3.4
Miyashita et al. [109]	106	12.3	4.7		1.9	0.9		27.4					1.9	
Wattanathum et al. [25]	98	13.3	1	8.2				29.6		36.7				
Woodhead et al. [110]	236	36.0	10.0	0.5	0	1.0	1.0	1.0	1.0			0	13.0	8.0
Range		0-36	0-14	0-13	0-3	0-1	0-1	1-33	1-16	7-37	0-9	0-3	2-33	0-19

SP, *Streptococcus pneumoniae*; HI, *Haemophilus influenzae*; LP, *Legionella pneumophila*; MC, *Moraxella catarrhalis*; SA, *Staphylococcus aureus*; GNEB, Gram-negative enteric bacilli; MP, *Mycoplasma pneumoniae*; CS, *Chlamydia species (all)*; CPne, *Chlamydia pneumoniae*; CPsi, *Chlamydia psittaci*; CB, *Coxiella burnetii*.

Tabella 6: Eziologia delle polmoniti acquisite in comunità valutata su popolazione extraospedaliera (324)

Come si può notare dalle tabelle sopra riportate i virus sono tra le prime cause di CAP insieme a *Streptococcus Pneumoniae*. *Mycoplasma Pneumoniae* e *Chlamydiae* e in alcuni studi vengono considerati la seconda causa dopo lo *Streptococco* (319) (379).

Reference	n	SP	HI	LP	SA	MC	GNEB	PA	MP	CS	CPne	CPsi	CB	Virus	Influenza
Angeles Marcos et al. [23]	198	29.3	5.1	3.0	2.5	0	2.0	1.0	1.5	0.5	0.5	0	1.0	23.2	8.1
Aranzibia et al. [111]	559	13.8	5.0	5.2			10.7	7.0	1.8	9.5	7.7	0.2	1.6	2.8	
Aubertin et al. [112]	274	12.4	3.3	10.6	2.2	0.0	2.9		8.8	-	-	2.6	0.7	2.6	0.0
Ausina et al. [113]	207	39.1	1.0	6.3	0.5	0.0	2.9		16.9	-	-	6.3	2.4	3.9	2.4
Berntsson et al. [114]	127	54.3	3.9	0.8	0.8	0.0	0.0		14.2	-	-	2.4	0.0	18.1	12.6
Blanquer et al. [103]	462	14.7	1.9	13.9	1.7	0.0	3.2		3.5	-	-	0.2	0.6	13.0	7.8
Blasi et al. [33]	207	7.7	2.4	4.8	3.9	1.0	5.3		8.2	10.1	10.1	0.0	0.0	-	-
Bohac et al. [34]	334	26.9	7.8	2.4	1.2	1.5	3.3		5.7	-	-	-	0.3	8.1	4.2
BTS [104]	453	34.0	5.7	2.0	0.9	0.0	0.9		17.9	-	-	2.9	1.1	7.1	7.1
Burman et al. [115]	196	32.1	4.6	2.0	1.5	1.5	1.0		8.7	-	-	3.1	0.0	21.9	8.7
Charles et al. [116]	885	14	5	3	1	1	2	2	9	2				15	8
de Roux et al. [22]	338	41	14.5	10				12						18	12
Ewig et al. [19]	204	19	6	5	2	1	6.5	4	2	10.5	10	0.5	3	3	
Falco et al. [117]	400	21.0	3.3	7.5	0.0	0.0	2.0		2.3	-	-	2.8	0.0	-	-
Falguera et al. [118]	660	34	2	5	2		3		9	16	11	1	4	5	4
Garbino et al. [119]	318	12.6	6	4.4	1.6	1.6			7.5		5.3				
GarciaVidal et al. [58]	1634	26	7	7			<1	1	1		2	1	1	<1	<1
Ginesu et al. [37]	520	10.8					32.9		0.4					0.9	
Gomez et al. [38]	342	12.6	5.6	1.5	0.0	0.3	0.0		3.2	6.1	6.1	0.0	0.0	-	-
Gutierrez et al. [120]	493*	16.8	1.8	4.3	0.4	0.2	3.2	2.2	7.7	6.1			0.4	4.1	2.8
Holmberg [121]	147	46.9	9.5	2.7	0.7	2.0	0.0		5.4	-	-	1.4	0.0	10.9	10.2
Hone et al. [122]	50	20.0	16.0	4.0	0.0	2.0	2.0		4.0	-	-	0.0	0.0	20.0	10.0
Huang et al. [123]	389*	3.1	20.6	0.5	1.5	0.3	6.2		10.8		4.4				
Jennings et al. [27]	304	31	11	4	2				3					31	10
Johansson et al. [18]	184	38	5	1	2	4			8					29	8
Johnstone et al. [67]	193	7	1	<1	1	2	3		2		2	0	0	15	4
Leesk et al. [124]	439	10.5	1.1		2.0	5.7	18.0	3.2	3.0		2.5				
Levy et al. [125]	116	25.9	11.2	4.3	2.6	0.9	6.9		3.4	-	-	0.9	0.0	4.3	-
Logrosino et al. [46]	613	5.9	3.6	2.8	1.1	0.8	3.9		3.3		4.2	-	-	3.1	-
Lorente et al. [47]	114	35.1	0.9	1.8	2.6	0.0	2.6		9.6		1.8	-	0.9	-	-
Macfarlane et al. [126]	127	75.6	3.1	15.0	2.4	0.0	0.8		2.4	-	-	5.5	0.8	8.7	5.5
Marnie et al. [127]	539										2.2-8.1				
McNabb et al. [128]	80	50.0	6.3	1.3	3.8	0.0	1.3		0.0	-	-	0.0	0.0	6.3	6.3
Menendez et al. [51]	184	23.9	1.6	0.5	0.0	0.0	1.6		14.1		0.5	0.0	1.1	1.6	1.6
Mishetti et al. [52]	60	8.3	6.7	11.7	1.7		1.7		3.3	8.3	6.7	1.7	0.0	1.7	1.7
Miyashita et al. [109]	400	26.3	13	1.5	3.3	3.5	4	2	9.3			1.3	0.5	3	
Oroqvist et al. [129]	277	46.2	3.6	3.6	0.7	1.1	1.4		9.7	1.1	0.0	1.1	0.0	15.5	2.5
Ostergaard and Andersen 1993 [130]	254	13.8	6.3	3.1	0.4	0.8	2.0		3.9	-	-	1.2	0.0	-	-
Pareja et al. [131]	165	7.3	1.8	2.4	2.4	0.0	27.3		10.3	-	-	1.2	10.9	18.2	13.3
Ruf et al. [132]	442	15.4	2.5	3.8	2.7	0.0	2.5		9.3	-	-	3.2	0.0	8.8	4.1
Ruiz et al. [54]	395	16.5	6.3	4.3	1.8	1.0	6.3		3.3		3.8	0.5	2.8	9.9	5.8
Saito et al. [26]	232*	24.6	18.5	3.9	3.4	2.2	1.7	0.4	5.2	8.7	6.5	2.2	0.9	16.4	
Schneeberger et al. [133]	159	11.3	10.6	2.5	3.8	3.8			8.2	12					
Socan et al. [55]	211	5.7	0.9	2.8	0.5	0.0	1.9		5.7		18.0	0.9	0.5	24.2	-
Sohn et al. [134]	126	13.5	0.8	2.4	0.8		12.5	3.1	6.3	7.1	7.1	0			
Song et al. [28]	955	12	6	1	2	1	6	3	6		6				
Sopena et al. [56]	330	20.3	2.1	13.9	0.6	0.0	0.3		1.5		15.8	0.0	1.2	-	-
Steinhoff et al. [57]	237	8.6					5.1		6.3		7.7			6.3	
Wattanathum et al. [25]	147	22.4	2.7	5.4	3.4		17.7	0.7	6.8		16.3				
White et al. [135]	210	11.4	1.9	1.4	3.8	0.0	1.4		14.3	-	-	1.4	2.9	14.8	12.4
Range		3-76	1-21	1-14	0-4	0-4	0-33	0-12	0-18	0-16	0-18	0-6	0-11	1-24	0-13

SP, *Streptococcus pneumoniae*; HI, *Haemophilus influenzae*; LP, *Legionella pneumophila*; MC, *Moraxella catarrhalis*; SA, *Staphylococcus aureus*; GNEB, *Gram-negative enteric bacilli*; PA, *Pseudomonas aeruginosa*; MP, *Mycoplasma pneumoniae*; CS, *Chlamydia species (all)*; CPne, *Chlamydia pneumoniae*; CPsi, *Chlamydia psittaci*; CB, *Coxiella burnetii*.
*26.8% were outpatients.
*36.2% were outpatients.
*1.6% were outpatients.

Tabella 7: Etiologia delle polmoniti acquisite in comunità in pazienti ospedalizzati (324)

Se andiamo a considerare quali sono i patogeni che causano un maggior ricorso al ricovero ospedaliero per CAP osserviamo che la causa più frequente è lo *Streptococcus Pneumoniae* seguito dagli enterobacilli gram-negativi. Per meglio comprendere questo dato dobbiamo sottolineare che gli enterobacilli gram-negativi in età avanzata diventano agenti eziologici riscontrabili con una frequenza che si aggira intorno al 20% in pazienti che vengono ospedalizzati. Questo dato lascia quindi presupporre che il più alto tasso di ospedalizzazione riguarda, in ogni caso, pazienti che già presentano dei fattori di rischio e per lo più pazienti fragili visto il meccanismo opportunistico con cui gli enterobacilli si trasformano in patogeni.

Reference	n	Patients	SP	HI	LP	MC	SA	GNEB	MP	CS	CB	Virus	Influenza	Aspiration
El-Solh et al. [36]	57	≥80 years Home	14	7	9	4	7	17		2		2	2	
El-Solh et al. [36]	47	≥80 years Nursing Home	9	2	0	2	29	20		0		0		
Fernandez-Sabé et al. [149]	305	≥80 years Home	23	5	1			3	0.7	0.3	0	8		10
Flamaing 2003 [66]	165	≥80 years Home & Nursing Home	3.6				1.2	4.2	0.6			30.9	26.1	
Gutierrez et al. [21]	136	≥75 years Home	19.1	0.7	1.5	0	0	6.6	2.2	3.7		3.7	2.2	
Huang et al. [123]	126	≥60 years	2.4	14.3	0.8	0.8	2.4	12.7	7.1	6.3				
Jokinen et al. [42]	140	≥60 years Home	48	4		3			3	13		12	0	
Riquelme et al. [150]	101	≥65 years Home	18.8		3	1		3		8.9	5.9			
Saito et al. [26]	114	≥65 years Home	28.	20.2	2.6	3.5	3.5	7.9	1.8	9.6	0.9	13.2		
Zalacain 2003 [151]	503	≥65 years Home & Nursing Home	19.5	5.4	3.8	0.6	1.6	4.4	2.0	2.6	2.2	1.2	0.6	
Range			2-48	2-20	0-9	0-4	7-29	3-20	0-7	2-13	0-6	0-31	0-26	

SP, *Streptococcus pneumoniae*; HI, *Haemophilus influenzae*; LP, *Legionella pneumophila*; MC, *Moraxella catarrhalis*; SA, *Staphylococcus aureus*; GNEB, Gram-negative enteric bacilli; MP, *Mycoplasma pneumoniae*; CS, *Chlamydia species (all)*; CB, *Coxiella burnetii*.

Tabella 8: Eziologia delle polmoniti acquisite in comunità in pazienti anziani ospedalizzati (324)

Dopo aver fatto queste valutazioni è doveroso, comunque, sottolineare che nel 6-26% delle CAP in pazienti adulti non immunocompromessi l'eziologia è attribuibile a due o più patogeni (325) (318) (319) (326) (327) (328) (329) (330).

Nonostante possa rappresentare un inciso, può essere interessante riportare le caratteristiche dei diversi quadri anatomo-patologici e i patogeni ad essi più frequentemente correlati. Questo può tornar utile per meglio comprendere le scelte terapeutiche che verranno prese in considerazione più avanti.

3.5.1 Polmonite lobare

La forma lobare è per lo più sostenuta da patogeni quali *Streptococcus Pneumoniae*, *Stafilococcus Aureus*, *Hemophilus Influenzae*, *Pseudomonas Aeruginosa*, *Klebsiella Pneumoniae* ed enterobatteri gram-negativi.

L'evoluzione anatomo-patologica è caratteristica. Il primo stadio, *congestione*, è caratterizzato da ingorgo dei vasi e dalla presenza di liquido intra-alveolare con molte proteine, scarsi neutrofili e spesso numerosi batteri. Successivamente vi è una essudazione confluyente e massiva con globuli rossi, neutrofili e fibrina che riempiono gli spazi alveolari con aspetto macroscopico rosso cupo, teso e privo di aria apparentemente simile a quello del fegato, pertanto questa seconda fase assume il nome di *epatizzazione rossa*. Nel terzo stadio, *epatizzazione grigia*, le emazie vengono disintegrate dagli enzimi litici dei neutrofili ma persiste l'essudato che viene riassorbito,

fagocitato dai macrofagi o eliminato dalla tosse nella fase successiva denominata appunto *risoluzione*. Quando vi è interessamento pleurico può comparire negli stadi precoci una reazione infiammatoria essudativa che porta alla formazione di liquido fibrinoso tra i due foglietti pleurici. Questa reazione può esitare o in completa risoluzione o, più spesso, in formazione di aderenze o ispessimento fibrinoso dei foglietti pleurici stessi.

Dal punto di vista funzionale la presenza di un area epatizzata, che mantiene l'irrorazione ma non la ventilazione, crea un effetto shunt provocando parziale ipossiemia che viene corretta con iperventilazione compensatoria, da cui la tachipnea, che può correggere un'eventuale ipercapnia ma non l'ipossiemia stessa per i meccanismi di diffusione dei due gas creando una lieve insufficienza respiratoria o aggravandone una esistente.

Il paziente con polmonite lobare si ammala bruscamente, la febbre sale rapidamente fino a temperature elevate e il paziente può presentare brividi. In breve tempo può comparire dolore poiché la rapida propagazione centrifuga dell'infiammazione raggiunge il foglietto pleurico. Questo, infatti, è innervato mentre il parenchima polmonare e i bronchi non sono in grado di trasmettere dolore quando sono in atto processi infiammatori. Questo dolore viene descritto come trafittivo, paragonato ad una pugnalata, ed è sentito per lo più posteriormente, accentuato da profonde inspirazioni poiché, in questo modo, i due foglietti pleurici sfregano maggiormente l'uno contro l'altro. Questo fa sì che il paziente tenda a respirare poco profondamente e di conseguenza sia costretto ad aumentare la frequenza per contrastare l'aumento dello spazio morto. La tosse, che inizialmente è secca, successivamente può divenire produttiva con l'espettorazione di escreato rugginoso/giallastro.

All'ispezione generalmente si osserva tachipnea con ridotta espansione di un emitorace sia perché un lato non partecipa agli scambi gassosi, sia perché vi è una limitazione a scopo antalgico. Il fremito vocale tattile nella fase iniziale, quando si ha ancora l'ingorgo, cioè gli alveoli sono ancora pieni di essudato fluido, non è variato in modo importante. Quando, invece, il lobo è epatizzato, cioè in presenza di essudato più organizzato, il fremito vocale tattile risulta rinforzato perché la massa solida amplifica le vibrazioni provenienti dall'albero bronchiale.

Alla percussione il suono chiaro polmonare è smorzato diventando dapprima ipofoneticò e poi ottuso per la presenza di minor quantità di aria alveolare sostituita da materiale più solido.

L'auscultazione varia nelle diverse fasi. Se dapprima, quando l'essudato è ancora fluido, si sentono rantoli crepitanti (crepitatio indux), dopo pochi giorni il murmure vescicolare è sostituito dal soffio bronchiale che, nelle aree di epatizzazione rossa, ha carattere aspro. In fase di risoluzione ricompaiono rantoli crepitanti detti crepitatio redux. Caratteristico è lo sfregamento pleurico, quando il processo infiammatorio si estende a questo distretto con produzione di essudato. Lo sfregamento può scomparire o per aumento della quantità di essudato o per risoluzione del processo infiammatorio. Nei casi che si risolvono senza terapia, la risoluzione avviene con scomparsa della febbre per crisi intorno al decimo giorno.

Radiologicamente è evidenziabile un'area di opacamento diffuso in una particolare area polmonare (es. lobo): addensamento parenchimale; spesso è presente il cosiddetto broncogramma aereo, ossia la proiezione dell'immagine iperchiara del bronco pervio sullo sfondo del parenchima uniformemente opacato. L'opacità nei casi di polmonite pneumococcica e da klebsiella è meno compatta e omogenea rispetto alla forma stafilococcica per la tendenza di quest'ultima alla necrosi e all'ascessualizzazione evidenziata da aree di rarefazione nell'ambito o in continuità con gli addensamenti essudatizi. Nelle forme da Klebsiella le caratteristiche radiologiche sono il rigonfiamento del lobo colpito che può far sporgere le scissure interlobari, la tendenza alla necrosi ascessuale e la frequenza del versamento pleurico.

3.5.2 Broncopolmonite

Consiste in aree consolidate di flogosi acuta ad impronta suppurativa con essudato purulento, ricco di neutrofili, che riempie i bronchi, i bronchioli e gli spazi alveolari adiacenti. L'infezione si propaga attraverso bronchi e bronchioli.

La febbre sale repentinamente con tosse ma raramente vi è dolore in quanto la pleura non viene quasi mai raggiunta. Difficilmente si ha dispnea perché l'area colpita risulta più circoscritta. Anche la semeiotica è meno caratteristica: la limitazione dell'espansione dell'emitorace non è costante, il

fremito vocale tattile non è aumentato se non in rari casi di focolai confluenti, allo stesso modo si comporta l'ipofonesi che, quindi, è solitamente assente. È presente, invece, un reperto auscultatorio con rantoli crepitanti per lo più alle basi che sono più facilmente sede dell'infezione in quanto aree meno ventilate. A differenza della polmonite lobare, dove queste alterazioni sono in fase iniziale e in quella di risoluzione, nella broncopolmonite i rantoli possono essere presenti in tutte le fasi. Poiché vi è interessamento dei bronchioli è possibile che vi siano sovrapposti anche dei ronchi. Solo in caso di focolai confluenti si può apprezzare un soffio bronchiale.

All'RX vi è presenza di più aree di opacità a margini irregolari sfumate con variazioni di opacità tra una e l'altra. Se la broncopolmonite interessa la base sinistra può non essere vista in antero-posteriore per presenza dell'ombra cardiaca. In questo caso sarebbe utile anche la proiezione latero-laterale.

3.5.3 Polmonite interstiziale

E' causata da microrganismi atipici quali il Mycoplasma Pneumoniae e le Chlamidie oppure da virus, di cui i più frequenti sono RSV, virus influenzali e parainfluenzali, adenovirus, rinovirus. Questi stessi agenti possono causare solo infezione delle alte vie respiratorie oppure, in presenza di circostanze favorevoli, diffondersi alle basse vie respiratorie.

L'interessamento infiammatorio può avere distribuzione a focolai o essere esteso a uno o più lobi. Vi è un ispessimento con edema dei setti alveolari che presentano infiltrato infiammatorio mononucleato. Negli alveoli l'essudato può mancare ma talvolta vi è materiale proteinaceo o essudato ricco di cellule. La risoluzione avviene con restitutio ad integrum ma, talvolta, la polmonite interstiziale è complicata da sovrainfezioni anche per un peggioramento generale dei meccanismi di difesa.

Il quadro clinico è dato dal fenomeno infiammatorio che si verifica subito al di sotto dell'epitelio. A livello dei bronchi l'infiammazione si propaga ad interessare il connettivo peribronchiale e l'interstizio tra gli alveoli. Le forme legate al Mycoplasma sono tipicamente epidemiche su base familiare, con un periodo di incubazione che può andare dai 15 ai 25 giorni; le forme virali tendono, invece, a coinvolgere gruppi più ampi. L'esordio avviene con un quadro simil influenzale con febbre, abbastanza elevata, malessere

generale, spesso cefalea e poi segni di interessamento delle prime vie respiratorie con faringodinia e tosse tipicamente intensa, stizzosa e non produttiva causata direttamente dal Mycoplasma che irrita la parete bronchiale. Talvolta vi può essere anche otalgia per diffusione del patogeno attraverso le tube di Eustachio all'orecchio medio con quadro di miringite.

L'obiettività polmonare è spesso negativa anche se talvolta è possibile avere un'area di ipofonesi con presenza, o meno, di alcuni lievi rantoli crepitanti.

Solitamente si differenzia dall'influenza per la durata, infatti a differenza di questa che ha un'acuzie limitata solamente a 2-3 giorni, la polmonite da Mycoplasma può durare anche 3 settimane.

Radiologicamente la polmonite intersiziale ha una distribuzione caratteristica in prossimità dell'ilo polmonare, area di partenza dell'infezione, con un'opacità tenue molto uniforme detta "a vetro smerigliato"

4 Approccio clinico

Come si è potuto apprezzare nei capitoli precedenti, ai quali si rimanda per l'approccio clinico specifico, la diagnosi eziologica della tosse è fatta perlopiù per esclusione, questo perchè, spesso, non esistono segni o sintomi peculiari o perchè l'utilizzo di esami diagnostici non è sempre risolutivo e, a volte, non di facile accesso. Ricorrere alla diagnosi ex-adiuvantibus, testando l'efficacia di una terapia, in molti casi, si è, inoltre, dimostrato preferibile rispetto all'esecuzione di indagini diagnostiche per un miglior rapporto costo-efficacia (380). La risposta alla terapia, in questi, è considerata il gold standard per verificare la correttezza della diagnosi (91).

Un primo approccio al paziente con tosse deve mirare a valutarne la durata poichè la presenza di tosse acuta orienta verso la necessità di escludere, in primis, cause di tipo infettivo (riacutizzazioni comprese), polmonite ab-ingestis o tosse a genesi cardiovascolare, mentre una tosse cronica richiede di escludere la patologia neoplastica per poi orientarsi principalmente verso asma, reflusso gastroesofageo, PND/UACS e tosse post-infettiva.

Di seguito si riportano sinteticamente gli algoritmi diagnostici delle linee guida (38) che devono essere la traccia mentale da seguire nel paziente con tosse.

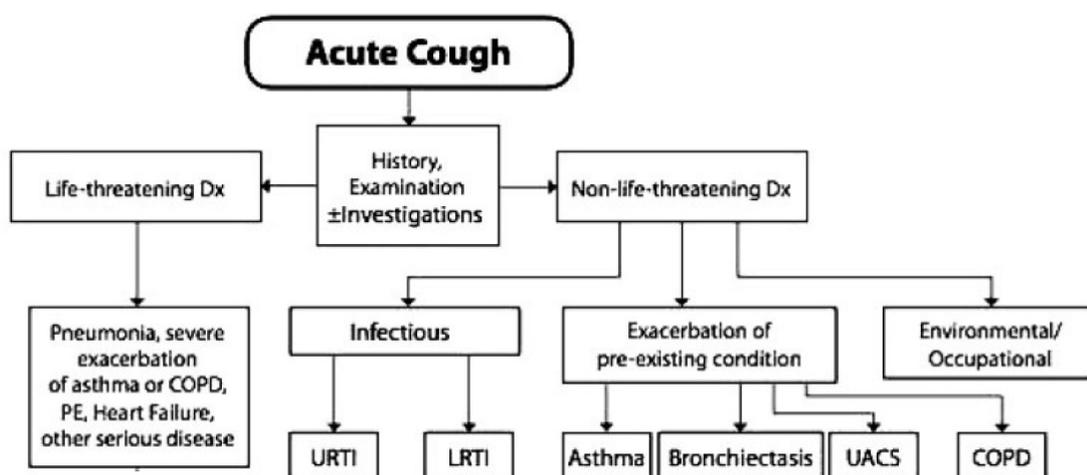


Figura 2 Algoritmo diagnostico della tosse acuta

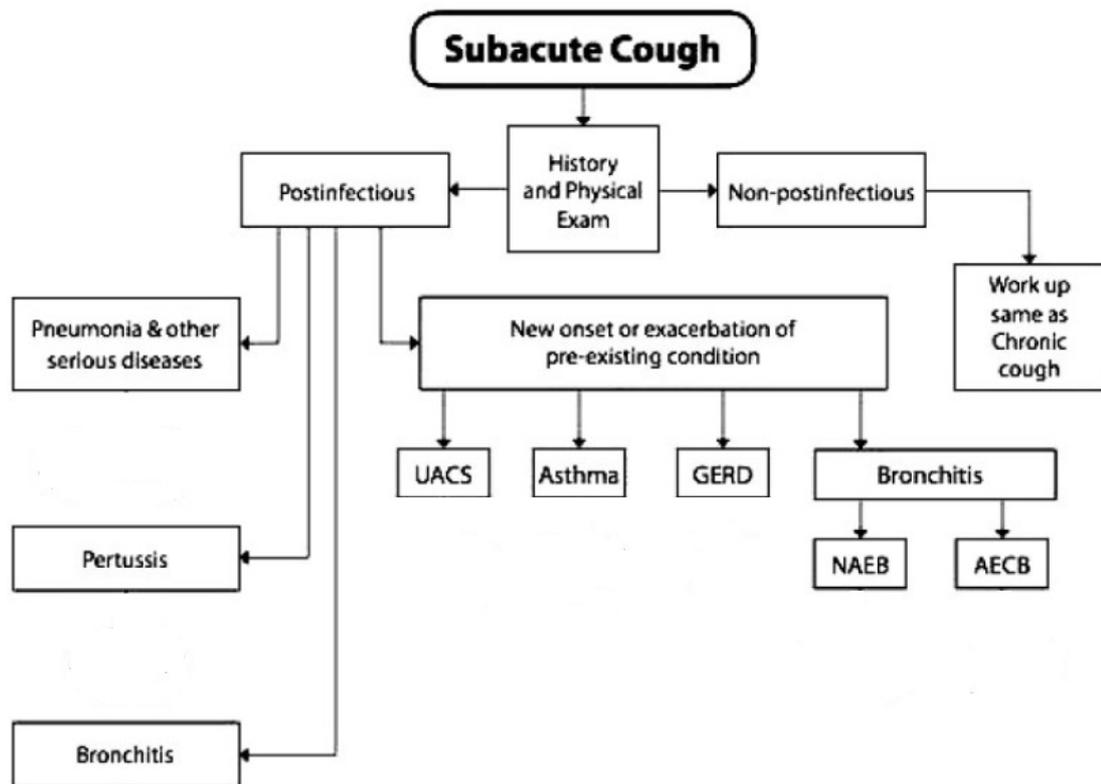


Figura 3 Algoritmo diagnostico della tosse subacuta

Come si può notare nei primi due algoritmi l'esecuzione dell'RX non è menzionata quale indagine da eseguire in prima istanza nelle forme acute e subacute. In queste, come vedremo dopo, l'anamnesi e l'esame clinico sono i fattori su cui basare la diagnosi. Tutt'al più si sta facendo avanti l'ipotesi di aggiungere a questi una misurazione rapida della PCR. Nelle forme croniche, invece, la radiografia del torace diviene fondamentale nell'escludere la patologia neoplastica e, pertanto, tale indagine è indicata in prima battuta.

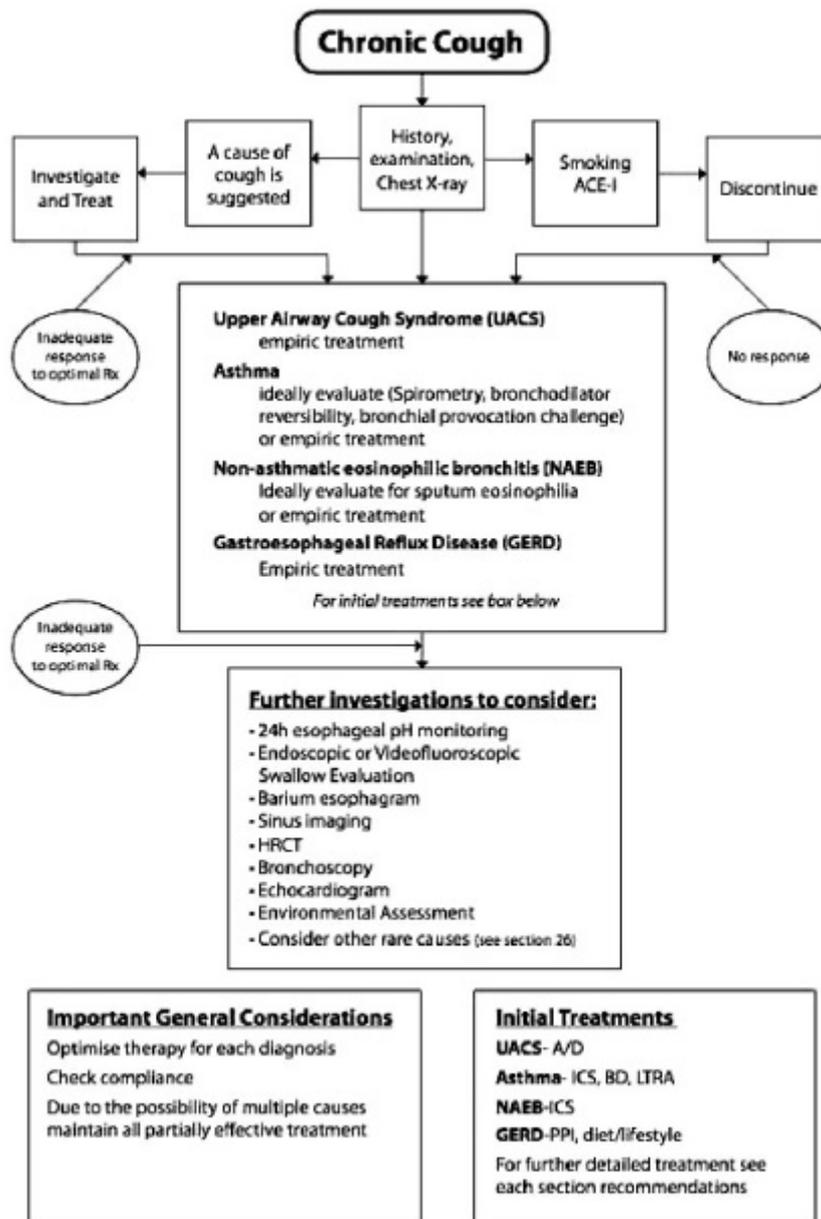


Figura 4 Algoritmo diagnostico della tosse cronica

4.1 Approccio alle patologie a causa infettiva

In ottica di una riduzione di prescrizione antibiotica è il caso dell'acuzie quello che maggiormente diviene necessario discriminare, pertanto a questo verrà riservato uno spazio più ampio.

Nelle patologie a causa infettiva è fondamentale differenziare le infezioni batteriche da quelle virali per poter così selezionare i pazienti da indirizzare verso la terapia antibiotica. Differenziare la polmonite dalle altre infezioni può essere un primo passaggio perché è la polmonite, e in particolare quella

batterica, con le sue eventuali complicanze, la patologia che richiede necessariamente la prescrizione di terapia antibiotica. La bronchite, invece, contrariamente al messaggio trasmesso frequentemente da alcuni medici, non necessita di terapia antibiotica in prima battuta poichè causata da virus nel 90-95% dei casi (38) (331) (337) (342) (350) (351).

In uno studio (381) si è visto che su 10 milioni di visite in medicina generale 4% erano per tosse, di tutte queste visite solo il 5% erano polmoniti. Le polmoniti venivano solo al quinto posto come frequenza dopo bronchiti, infezioni delle alte vie respiratorie, asma e sinusiti. Nell'era preantibiotica la mortalità per polmonite era maggiore del 20% aumentando al 60% nei casi con batteriemia (382). Ai giorni nostri la prognosi di tale malattia resta ancora severa mantenendo un tasso di mortalità che si avvicina al 5% e supera addirittura il 37% nei pazienti che accedono alla terapia intensiva (383). Visti questi dati si comprende come sia importante non misconoscere tale diagnosi per iniziare l'adeguato trattamento antibiotico, tuttavia, va ricordato che l'utilizzo di tale terapia è frequente in situazioni in cui dovrebbe essere evitata (38) (331) (337) (342) (350) (351) (384) (385) (386) (387) e pertanto un importante determinante dell'aumento dell'antibiotico-resistenza (3) (388). Verranno ora presi in considerazione i dati che possono aiutare il medico nell'eseguire una corretta diagnosi e guidarlo così ad un miglior utilizzo della terapia antibiotica.

4.1.1 La clinica

Il dato clinico, in particolare l'esame obiettivo del torace, ha mostrato, già in fase di raccolta dati, di essere limitato per la presenza di un'ampia variabilità operatore dipendente (389) (390) (391) (392) (393). I limiti dei reperti sono stati, poi, osservati in diversi studi (394) (395) (396) (397) (398) (399) (400) (401) (402) (403) che hanno valutato, sempre con scarsi risultati, algoritmi che mettevano in correlazione i sintomi e i segni presentati con la probabilità di fare diagnosi quanto più precisa di polmonite. Riassumendo la maggior parte degli studi sopra citati, una review (404) ha concluso che, nonostante lo scarso valore predittivo positivo, la scarsa specificità e la scarsa sensibilità, gli algoritmi avrebbero potuto essere usati per il loro valore predittivo negativo sufficientemente elevato; l'assenza di specifici reperti (FC > 100

bpm, FR > 24 atti/minuto, T > 38 °C, segni di addensato polmonare all'esame obiettivo), infatti, si è dimostrata in grado di poter escludere in maniera sufficientemente certa la diagnosi di polmonite senza la necessità di una radiografia del torace. Secondo le linee guida (324), invece, i segni clinici in grado di escludere la polmonite sono: assenza di segni di addensato polmonare, assenza di dispnea e tachipnea, pulsazione < 100 bpm e assenza di febbre da più di 4 giorni. E' da sottolineare, visto l'importante credito che ha presso alcuni medici, che, sempre secondo i medesimi studi, la presenza di escreato purulento non era di aiuto nel distinguere tra bronchite acuta e polmonite e la presenza di muco purulento non era di aiuto nell'identificare una rinosinusite batterica (405) (406) (407). La presenza, invece, di un'anamnesi positiva per contatto in comunità ristrette con pazienti affetti da infezioni, già diagnosticate, causate da B. pertussis, M. pneumoniae o C. pneumoniae era in grado di orientare la diagnosi. Dagli studi sopra citati si evince che, seppur con i suoi molti limiti, il dato clinico resta, una risorsa fondamentale nell'approccio al paziente in quanto deve essere considerato un primo sostegno a favore di un'interruzione dell'iter diagnostico e di mancata prescrizione della terapia antibiotica.

4.1.2 La proteina C-Reattiva

Secondo le ultime linee guida (324), nei casi in cui il clinico non ha la sicurezza sufficiente per escludere la polmonite, il passo successivo è la misurazione della proteina C-reattiva. Questa metodica non è ancora molto diffusa ma dovrebbe essere considerata un valido aiuto anche nell'ambulatorio di medicina generale visto la recente disponibilità di test rapidi. La proteina C-reattiva è una proteina di fase acuta che è sintetizzata dal fegato in risposta alle infezioni o ai fenomeni infiammatori. La sua concentrazione normalmente è < 3 mg/l ma in infezioni gravi o infiammazioni può superare i 500 mg/l. La sintesi inizia rapidamente dopo un singolo stimolo e aumenta a > 5 mg/l approssimativamente in 6 ore raggiungendo il picco approssimativamente in 48 ore. L'emivita plasmatica è di circa 19 ore ed è costante in condizioni di salute e malattia, in questo modo si può determinare che la quota circolante dipende solo dalla sua sintesi (408); quando lo stimolo cessa, cala molto rapidamente ed è pertanto utile nel

monitoraggio della condizione patologica. Da ricordare che un aumento della PCR si può avere anche in persone sane a seguito di uno strenuo esercizio fisico, nel periodo post-operatorio e nel puerperio (409).

Diversi studi hanno valutato la PCR come marker in grado di discriminare un'infezione batterica da una virale con risultati contrastanti che paiono legati per lo più alla diversa probabilità pre-test delle popolazioni esaminate (410) (411) (412); per questo motivo è necessario utilizzare cut-off diversi sul territorio, dove la prevalenza di CAP in pazienti con infezioni delle vie respiratorie si attesta attorno al 6% (413), rispetto all'ambiente ospedaliero e ancor più ai reparti di terapia intensiva (414). Un altro motivo che porta ad un uso critico della PCR, è l'efficacia variabile a seconda del microrganismo coinvolto risultando maggiore in caso di infezioni da *Streptococcus Pneumoniae* e *Legionella Pneumophila* dove un cut-off di 11 mg/L aveva una specificità del 95% e una sensibilità del 94%, ma risultando meno efficace nel caso, ad esempio, di un'infezione da atipici o *Mycobacterium tuberculosis* (414). A favore dell'uso di questo marker si pongono diversi studi. In due di questi, valutando pazienti afferenti esclusivamente agli ambulatori di medicina generale, è stato dimostrato che la PCR aveva un odds ratio maggiore di tutti gli altri sintomi e segni associati nel diagnosticare una CAP (400) (415), inoltre Hopstaken et al. (400) sottolineavano che applicare un cut-off di 20 mg/L alla popolazione da lui analizzata avrebbe permesso di utilizzare terapia antibiotica in solo 113 pazienti contro le 193 prescrizioni fatte in totale su 243 pazienti (38,6% vs 65,9%) con un rischio massimo di non riconoscere una polmonite del 2,5%. Nel valutare questi dati è necessario, comunque, ricordare che, oltre alla prevalenza, numerosi altri fattori, tra i quali le caratteristiche generali del paziente, come età e sesso, influenzano la scelta di un cut-off. Tale dato sembra dovuto al fatto che pazienti con età più avanzata hanno un numero maggiore di comorbidità e che queste siano corresponsabili dell'innalzamento della PCR.

Interessante, poi, si è rivelato uno studio teso a valutare i costi e il tasso di prescrizione antibiotica in presenza o in assenza di monitoraggio della PCR e in assenza o presenza di formazione sulle strategie di comunicazione dei medici (28). In questo studio si è osservato che l'esecuzione della PCR riduceva l'utilizzo della terapia antibiotica rispetto al gruppo di controllo (39%

vs 68%) e al tempo stesso, nel suo complesso, non aumentava di molto i costi (37,58 euro per paziente vs 35,96 euro per paziente) aumentando tuttavia il rapporto costi/benefici ICER 5,79 euro). Un miglior risultato era tuttavia ottenuto nei casi in cui, oltre all'esecuzione della PCR, ai medici veniva fornita una preparazione specifica sulle tecniche comunicative (prescrizione di terapia antibiotica 23% con un ulteriore vantaggio economico e un miglior rapporto costi/benefici ICER 4,15 euro). Valutando un'ampia metanalisi eseguita su 30 studi, comprendenti in totale oltre 10000 pazienti (416), si è avuto conferma di come l'utilizzo della PCR fosse in grado di ridurre correttamente la prescrizione di terapia antibiotica al primo accesso, tuttavia, in nessuno studio è stata osservata un'associazione con la riduzione di prescrizione di antibiotici nei successivi 28 giorni e con il grado di soddisfazione dei pazienti.

Interessante, per la medicina generale, annotare che, da alcuni anni, è disponibile un test rapido che può misurare la PCR anche a domicilio del paziente. Il test ambulatoriale della PCR è ampiamente usato in Svizzera e nei paesi Scandinavi (417) tanto che, un'indagine del 2002 ha rivelato che, in Norvegia, ben il 41% dei pazienti con un'infezione delle vie respiratorie era stato valutato con un test della PCR. La sua validità è stata analizzata in diversi studi. In uno studio (418) su 231 bambini di età inferiore a 14 anni che comparava un test rapido, prodotto da una ditta finlandese, con la metodica tradizionale, si è visto che la mediana dei livelli di PCR non presentava differenze significative (33,3 mg/dl vs 34,7 mg/dl). Differenze significative non vi erano nemmeno osservando la distribuzione dei campioni nelle fasce PCR < 20 mg/l, PCR 20-70 mg/l e PCR > 70 mg/l. Questo studio, eseguito presso la clinica Mangiagalli di Milano, concludeva che il test rapido, che può essere eseguito sul territorio, dà risultati attendibili se comparati con quelli ottenuti con le tradizionali tecniche di laboratorio. Un altro studio con diverso dispositivo e su adulti (419) ha mostrato l'assenza di differenze significative e la corrispondenza del 92,6% nel classificare i pazienti nei gruppi 1-10 mg/l, 11-25 mg/l, 51-100 mg/l, 101-200 mg/l e >200 mg/l. Per quanto riguarda la valutazione della modifica del carico di lavoro e del grado di soddisfazione dei pazienti sottoposti al test ambulatoriale della PCR possiamo rifarci ad uno studio eseguito dai pediatri italiani (420). Il tempo impiegato nell'eseguire il

test rapido è stato di $7,37 \pm 4,06$ minuti e ben l'82,7% dei genitori ha valutato l'esecuzione del test positivamente; di questi, il 68,6% aveva ritenuto il test in grado di facilitare la scelta terapeutica più appropriata. L'opinione che i pazienti o i familiari hanno di un dato misurabile può essere un importante aiuto nel ridurre la prescrizione di antibiotici e nel ridurre il numero di secondi accessi in ambulatorio (421). Un ulteriore importante ruolo può essere, inoltre, quello di rassicurare il medico che, spesso, si trova a dover far fronte alle loro richieste (422).

Dagli studi sopra citati si può ben capire l'affermazione delle linee guida (324) che ritengono un valore di PCR, misurato a 24 ore dall'insorgenza dei sintomi, inferiore a 20 mg/L come fortemente suggestivo di assenza di polmonite mentre un valore di PCR, misurato dopo 24 ore, maggiore di 100 mg/L come fortemente suggestivo per la presenza di polmonite. Il dubbio permane nei valori intermedi dove, oltre alla clinica, l'esecuzione di ulteriori indagini può essere d'aiuto.

4.1.3 La radiografia del torace

Terzo passo, se ancora non è stato possibile escludere la polmonite, è la radiografia del torace ritenuta il gold standard diagnostico (324). L'utilizzo di questa metodica in medicina generale si è mostrato maggiore negli Stati Uniti rispetto all'Europa (22% secondo Woodhead et al. (423)). Per meglio comprendere questo dato dobbiamo tenere in considerazione che una differenza tra i sistemi sanitari europei e quello statunitense è rappresentata dalla frequente presenza, nel secondo caso, di un apparecchio RX in prossimità degli studi di medicina generale (424). A questo va aggiunto che vi è anche una differenza tra linee guida europee (324) (425) e americane (426), infatti, mentre le prime indicano come non necessaria la radiografia del torace nei casi di sospetta CAP se non in caso di dubbio clinico, pregresso trattamento inefficace o rischio di sottostante patologia polmonare, le seconde la indicano come sempre necessaria per conferma diagnostica. Se da un lato vi è l'ottica di razionalizzare le risorse e ridurre i rischi di esposizione, dall'altro la scomodità di inviare il paziente in ospedale per l'esecuzione dell'esame radiografico con l'allungamento dei tempi diagnostici rappresenta sicuramente un disincentivo per il medico del territorio. Il dato,

ben documentato in letteratura, a sostegno delle linee guida europee è la presenza di alcuni limiti anche nella radiografia del torace. Diversi studi hanno mostrato, infatti, una discordanza più o meno frequente tra diversi medici chiamati a leggere lo stesso radiogramma (427) (428) (429) (430) (431) (432) (433) (434) (435) (436) (437) e, anche in caso di concordanza o diagnosi definita con una terza opinione, critica è stata la correlazione tra l'imaging radiografico e l'eziologia (438) (403) (431) (439) (440) (441) (442) (443) (444) (445) (446) (447) (448) (449) (450). La radiografia, quindi, ha mostrato di essere un valido aiuto nella diagnosi ma non un ineccepibile dato su cui basare la scelta terapeutica futura quando in contrasto con il dato clinico.

4.1.4 L'interazione medico-paziente

Nel parlare dell'approccio clinico è necessario dedicare un capitolo alla relazione medico paziente che si è dimostrata capace di influenzare le scelte terapeutiche quanto i dati clinici, strumentali e di imaging (6) (7); tale dato è apparso più evidente quando correlato a particolari fattori demografici (337). I meccanismi psico-sociologici di questa interazione sono ancor più evidenti negli ambulatori di medicina generale (16) (17).

I sociologi hanno analizzato l'atto della prescrizione medica definendolo un intervento biochimico e interpersonale (451). Prescrivere un farmaco significa assegnare al paziente il ruolo di malato con tutti i suoi benefici e le responsabilità che a questo atto conseguono (452). Fare una prescrizione è visto come l'atto finale di una visita medica con il significato che: la diagnosi è stata fatta, una terapia efficace è stata prescritta e il paziente deve così lasciare l'ambulatorio. Con l'aumento del numero di visite, la prescrizione di terapia antibiotica rappresenta il modo più rapido e sicuro per portare a termine la visita di un paziente con sospetta patologia infettiva (453). Gjelstad et al. (454), infatti, hanno osservato che, nei medici che avevano un maggior carico di lavoro, vi era un aumento del tasso di prescrizione di antibiotici per infezione delle vie respiratorie e, in particolare, un aumento della prescrizione di farmaci non indicati in prima linea come i chinolonici. Il desiderio di ridurre l'uso di test diagnostici e quello di evitare il ritorno del paziente sono motivazioni concomitanti all'aumento della prescrizione

antibiotica (27). Consegnare una terapia per un determinato numero di giorni si trasforma, per il paziente, in una sorta di rituale che soddisfa il desiderio di ricevere un supporto quotidiano alla propria salute. Non a caso Sir William Osler, già nel 1920, annotò che "Il desiderio di assumere medicine è una delle caratteristiche principali che differenziano l'essere umano dagli animali" (455) e questo concorda con la "fame di farmaci" che i pazienti portano, insieme ai sintomi, al momento della visita medica, con il desiderio di soddisfarla con una prescrizione (456). In questa direzione vanno le campagne pubblicitarie dirette al paziente che diviene, in questo modo, portatore del desiderio di prescrizione e non di più di un desiderio di valutazione clinica da parte di un medico (457) (458).

Dal canto suo il medico, ben cosciente del problema (10) (8) (9) (11) (12) (13), ma privo di segni e sintomi che gli possono permettere di distinguere tra eziologia virale e batterica (14) (15) (16) (17), spesso si trova a metter in campo un comportamento difensivo, basato sulla falsa considerazione che, in caso l'infezione sia di origine virale, a fronte di un eventuale inutilità della terapia antibiotica, non vi siano grandi effetti collaterali (18). Questo pensiero viene, talvolta, supportato dalla preoccupazione della ripetizione di sfortunate esperienze passate in cui l'antibiotico era stato negato (16); dalla convinzione che il paziente possa scegliere di andare da un collega che certamente asseconderà le sue richieste (11); dalla paura di problemi medico-legali; dal timore di danneggiare il rapporto di fiducia con il paziente e dall'assenza di energie per fronteggiare le richieste che questo insistentemente porta in ambulatorio (19). L'ammissione che la prescrizione di un farmaco avviene, spesso, per incapacità di resistere alle pressioni psicologiche e verbali dei pazienti non dovrebbe essere interpretato come parziale scusante ma, ancor di più, dovrebbe spingere i medici a non abdicare al loro ruolo di diffusori di cultura sanitaria. Esistono in letteratura, infatti, molti studi che hanno osservato come gli interventi educativi sul medico (28) (29), sul paziente (30) (anche indicando fonti online (422)) e combinati sul medico e sul paziente (10) (31) (32) (459) siano efficaci nel ridurre la prescrizione di terapia antibiotica. Nella relazione medico-paziente l'intervento educativo spesso, però, viene evitato perchè richiede tempo nell'immediato con rallentamento dell'attività ambulatoriale. La lettura di

questo fenomeno sembra dare così spiegazione delle osservazioni di Gjelstad et al. sopra riportate nonostante, in prospettiva, utilizzare del tempo nell'immediato per educare il paziente si è dimostrato utile nel ridurre fino al 30% le visite annuali pro capite (10) (30). Pensando a ciò Mainous et al. (460) hanno mostrato che l'abitudine prescrittiva del medico condiziona anche le aspettative dei pazienti. In questo studio, infatti, viene osservato che, aver sempre trasmesso la necessità di un antibiotico in caso di presenza di un reperto, anche quando questo non è realmente segno di infezione batterica (Es. muco purulento), incrementa nei pazienti l'aspettativa che il medico continui a prescrivere l'antibiotico in presenza della stessa situazione rendendo così più difficoltoso interrompere il meccanismo basato su un'abitudine; questo dato è sostenuto anche da altri studi (19) (461) (462). In campo di educazione sanitaria interessante è il concetto introdotto da Grob (13): l'efficacia di un intervento educativo è maggiore quando intrapreso a distanza dall'evento acuto. In questo modo, il paziente e i familiari non sono portati a leggere il rifiuto della prescrizione antibiotica con il sospetto che tale scelta sia conseguenza di scarsa attenzione e svalutazione della propria malattia. Un tentativo per provare a ridurre la prescrizione antibiotica è stato quello di coinvolgere il paziente nel meccanismo di vigile attesa ipotizzando un'eventuale prescrizione in un secondo momento. Questa strategia è supportata dal basso numero di complicanze verificatesi (463) ma diversi studi hanno riscontrato in questa opzione un'utilità spesso minima e uno scarso gradimento tra i pazienti e tra i loro familiari che ritengono di prolungare inutilmente la loro malattia e perdere tempo nel tornare nuovamente in ambulatorio. Sull'efficacia di tale scelta sembra influire anche la valutazione soggettiva dei sintomi che appare frequentemente peggiore nei gruppi in cui l'antibiotico viene inizialmente negato (464) (465). Questi dati però non sono univoci (466) (467) (468). In alcuni di questi studi si è osservato, inoltre, che la ritardata prescrizione di un antibiotico riduceva la soddisfazione dei pazienti quanto la mancata prescrizione (468). Nei sistemi che implicano il pagamento di una quota da parte del paziente, rimandare ad una visita successiva, è stata considerata, inoltre, causa di ulteriore scontento perchè porta ad una spesa inutile a fronte di un'immediata prescrizione di terapia antibiotica (10). Negli studi in cui la prescrizione

veniva comunque lasciata con l'indicazione di un suo utilizzo solo in un secondo momento, in una percentuale compresa tra il 20% e il 65%, i pazienti avevano assunto la terapia al primo giorno, mentre un'altra percentuale consistente aveva deciso di iniziare la terapia di propria iniziativa nel momento in cui aveva ritenuto eccessiva la durata dei propri sintomi (467) (469). Questa evenienza è tutt'altro che rara; è stato, infatti, dimostrato che mentre i pazienti hanno un'aspettativa di guarigione in 6-9 giorni la durata media dei sintomi si attesta tra i 15 e i 28 giorni con una media di 17 (348) (470) (471) (472) (473). Questo dato va tenuto in considerazione nell'osservare la tempistica di presentazione al primo accesso e di ripresentazione nel caso di persistenza dei sintomi dopo un primo consulto. Inoltre quando, dopo la prescrizione di un antibiotico, si ha la guarigione in 6-9 giorni, sia esso il primo o ancor di più il secondo consulto, il paziente percepisce tale evenienza come segno che la terapia antibiotica era necessaria (26).

Altre caratteristiche di medici e pazienti si sono dimostrate in correlazione con alti tassi di prescrizione e con maggior prescrizione di antibiotici di nuova generazione (29) (474) (475). Ad esempio i medici con anzianità di servizio maggiore sono più facilmente riconosciuti come grandi prescrittori (476) (477) anche se il tasso è molto variabile da medico a medico (478). I medici si sono, poi, dimostrati più inclini a prescrivere terapia antibiotica quando ritenevano di percepire nel paziente tale desiderio, ma il desiderio percepito dai medici e il reale desiderio rilevato tramite sondaggio sui pazienti frequentemente non corrispondeva non aumentando così significativamente il tasso di soddisfazione (9) (19). D'altro canto il numero dei pazienti che ritengono maggiormente necessario l'antibiotico anche in patologie per le quali non vi sono indicazioni diminuisce con l'aumento del grado di scolarizzazione (22) mentre aumenta in particolari gruppi etnici (popoli ispanici e latini in genere) e nel sesso femminile (21). Se nel primo caso, nel quale si trova ampio riscontro anche nei dati europei di prescrizione (ECDC 2011), sembrano implicati fattori culturali sia del medico che del paziente, nel secondo sembra essere la maggiore enfasi nel descrivere i sintomi, caratteristica del sesso femminile, a spingere il medico a prescrivere maggiormente terapia antibiotica.

5 Terapia

Gran parte della terapia è già stata affrontata nei capitoli relativi alle specifiche cause di tosse. La terapia specifica ha solitamente una buona efficacia tanto da essere considerato in buona parte dei casi il gold standard diagnostico (91), pertanto scegliere una terapia "sintomatica", pratica spesso utilizzata per cercare di soddisfare il desiderio di prescrizione del paziente, senza, per forza, utilizzare una terapia antibiotica, dovrebbe essere riservata ai casi in cui non è stato possibile far diagnosi, a quelli in cui la terapia specifica richiede tempo prima di divenir efficace e a quelli in cui la terapia specifica non è sufficientemente efficace (38). In questo capitolo saranno fatti alcuni cenni alla terapia in generale ma la parte principale riguarderà la terapia antibiotica.

I meccanismi con cui la terapia sintomatica può agire sono: l'azione sullo stimolo tussivo e sul sistema nervoso centrale o periferico; l'aumento o la diminuzione del volume del muco; la variazione della consistenza del muco; e il potenziamento della funzione ciliare (479). I meccanismi di un farmaco possono spesso essere multipli anche se ogni classe ha una peculiarità particolare. L'azione di ognuno di questi può essere utile in alcune patologie ma non in altre.

Gli antistaminici riducendo la secrezione di muco risultano, ad esempio, efficaci perlopiù nelle infezioni delle alte vie respiratorie soprattutto quando associati a decongestionanti. Da specificare che l'azione è decisamente maggiore per quelli di prima generazione in grado di legarsi oltre che ai recettori antistaminici-H1 anche a quelli muscarinici M1 localizzati nel sistema nervoso centrale (40). L'efficacia dell'azione anticolinergica nel ridurre la frequenza e l'intensità della tosse è osservabile anche con l'uso di ipratropio bromuro (7). L'azione antitussigena di questo sembra legata a un'inibizione della secrezione di muco, alla capacità di ridurre l'attivazione dei recettori della tosse e all'attività broncodilatatrice (479) (480).

L'efficacia dei mucolitici (bromexina, carbocisteina, ambroxolo e acetilcisteina) è stata considerata scarsa nel ridurre la frequenza e l'intensità della tosse pur riducendo il volume dell'espettorato e la sua densità (481)

(482) (483) (484) (485) (486) (487) (488). Solo guainfenesina, un espettorante che aumenta la secrezione del muco, è risultato efficace nel ridurre la tosse nelle infezioni delle alte vie respiratorie (489), nelle bronchiectasie (490) ma non nella bronchite (491) (492). Nonostante lo scarso e dibattuto effetto in acuto dei mucolitici, il loro uso, e in particolare quello di N-acetilcisteina, pare, invece, utile nel paziente con BPCO stabile sia nel migliorare la sintomatologia generale sia nel ridurre la frequenza di riacutizzazione (178).

Un'altra classe di farmaci, i sedativi della tosse ad azione periferica, come ad esempio Levodropropizina, invece, pare esplicare la sua funzione tramite una riduzione periferica del riflesso della tosse inibendo il segnale a livello delle fibre-C con conseguente riduzione dell'attività polmonare afferente. Questo meccanismo pare efficace su diverse cause tra le quali anche BPCO e cancro (493) (494) (495) (496).

I sedativi della tosse ad azione centrale, distinguibili in narcotici come la diidrocodeina e non narcotici come destrometorfano, cloperastina e dropropizina, hanno dimostrato un'efficacia del 40-60% nel ridurre frequenza e intensità della tosse nei pazienti con bronchite cronica (179) (180) (181) e, anche se non vi sono studi in doppio cieco controllati con placebo, è ragionevole considerare una loro parziale efficacia anche nei pazienti con bronchite acuta (38). Un'attività più limitata è stata, invece, riscontrata in caso di infezioni delle alte vie respiratorie (497) (498) (499) (500) (501). Se in entrambi i casi si può ipotizzare un'azione a livello del centro bulbo-pontino, per diidrocodeina è stata ipotizzata anche una possibile azione anche a livello dei recettori μ . Una buona efficacia degli oppiacei è stata osservata anche in pazienti con tosse ad eziologia neoplastica, ma, tuttavia, non esistono studi controllati con placebo che ne garantiscano l'evidenza (38).

Un ultimo appunto deve essere fatto sui broncodilatatori che hanno mostrato la loro efficacia nell'asma, nella BPCO ma nessuna efficacia nel ridurre la durata e la frequenza della tosse in caso di bronchite (502).

Concludendo è necessario ricordare che l'efficacia dei farmaci testati in doppio cieco con placebo deve essere valutata nell'ottica dell'elevata efficacia del placebo stesso che sulla tosse arriva all'85% (503).

5.1 Terapia antibiotica

La terapia antibiotica nelle infezioni delle vie respiratorie è da riservarsi quasi esclusivamente alle polmoniti. L'utilizzo nei casi di bronchite e faringite, patologie in cui non vi è generalmente l'indicazione, in quanto per la maggior parte di origine virale (90%-95% (38) (331) (342) (350) (351)), si attesta rispettivamente intorno all'80-90% e 70-71% (504) (505) (506). Alto è anche il tasso di prescrizione in caso di altre infezioni tipicamente virali come raffreddore, influenza o laringite 43% (507) (508). In tutte queste patologie è stato, infatti, dimostrato che gli antibiotici non hanno dato outcome migliori rispetto al placebo (473) (509) (510) (511). Nonostante ciò, si stima che un inutile prescrizione di antibiotici continui ad essere fatta in percentuali che raggiungono il 55% (332) e che questi continuino a rappresentare gli agenti terapeutici più usati negli Stati Uniti raggiungendo il 12% delle prescrizioni totali (2) e costando circa il 15% della spesa farmaceutica annuale (512). Anche a livello europeo l'utilizzo è molto elevato, in particolare negli stati più a sud, dato che coincide parzialmente anche con la presenza di un maggior numero di batteri resistenti (513).

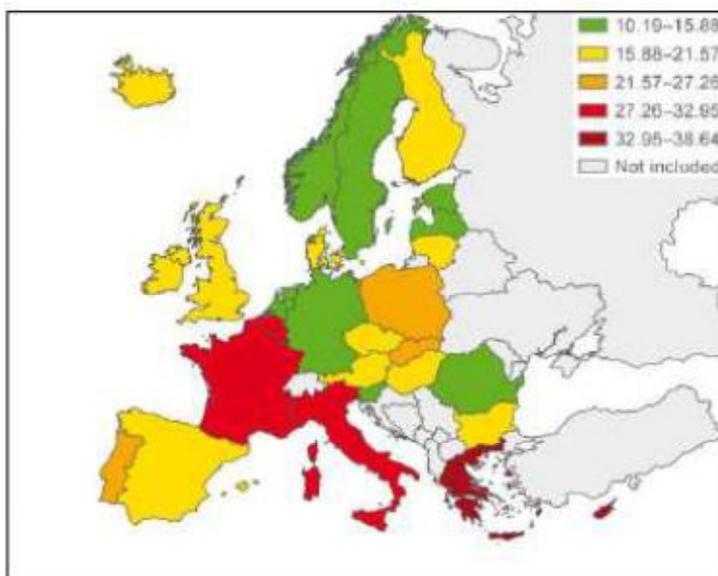


Figura 5: Mappa europea di utilizzo della terapia antibiotica in DDD (dose giornaliera)/ 1000 abitanti. (515)

Oltre ad un uso in assenza di indicazioni, è frequente l'abitudine dei medici ad utilizzare farmaci di classi non indicate in prima linea (504). Un esempio sono le penicilline sensibili alle beta-lattamasi che, pur rappresentando la

prima scelta in faringiti e tonsilliti, sono usati solo nello 0,2% di questi casi in Italia (514).

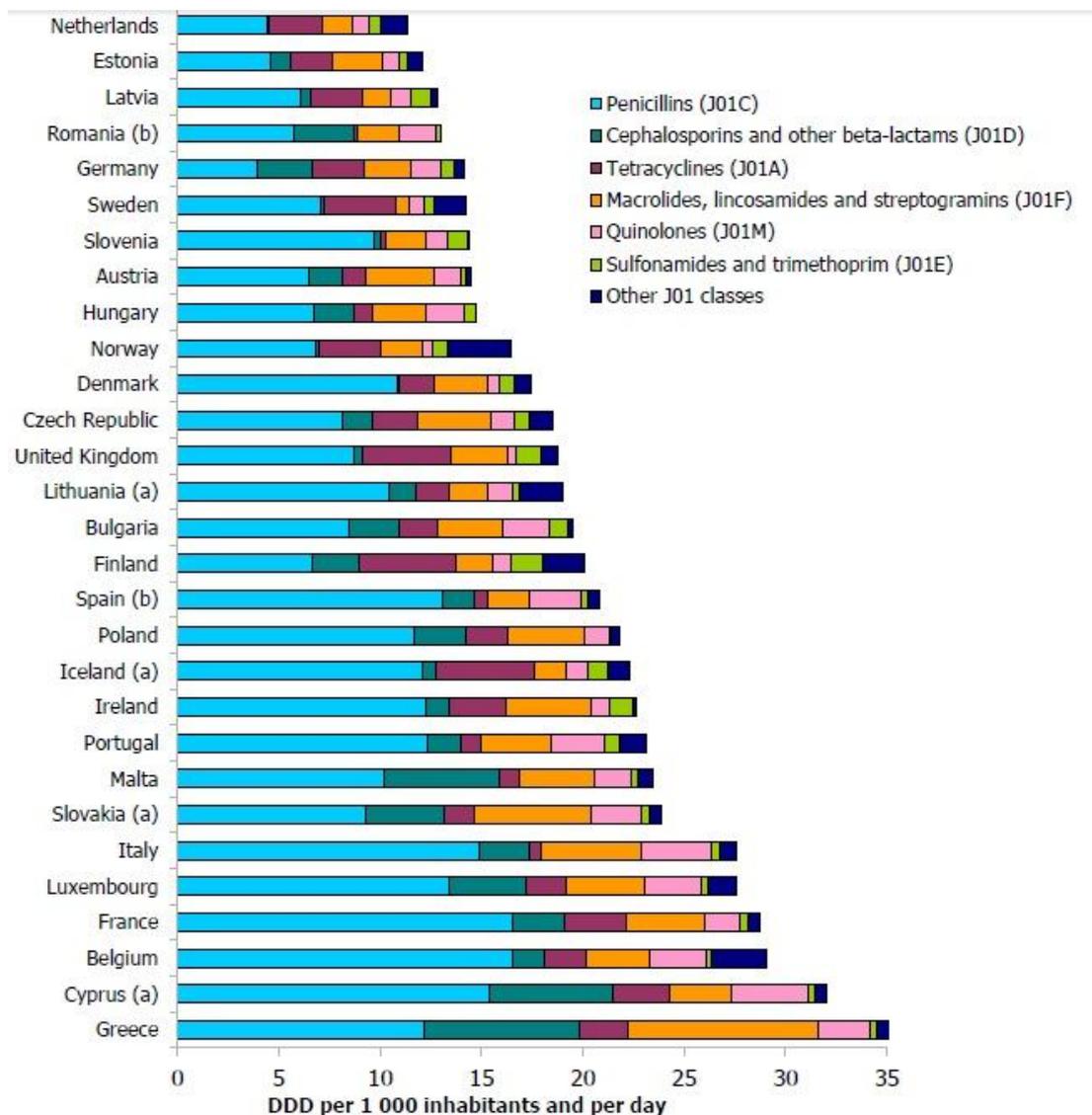


Figura 6: DDD diviso per classi di antibiotici in pazienti (515)

Ovviamente nel decidere una terapia empirica, oltre che basarsi sul principale microrganismo sospettato e di conseguenza sulle possibili resistenze che questo ha mostrato nell'area geografica in questione, va data importanza a diversi fattori come l'allergia o l'intolleranza ad un particolare farmaco. Il dato nazionale di resistenza diviene fondamentale quando si discosta molto da quello considerato nelle linee guida internazionali. In casi simili sarebbe necessario rifarsi a linee guida nazionali.

Per meglio comprendere le strategie con cui ovviare ai meccanismi di resistenza è fondamentale fare un piccolo inciso almeno sui meccanismi con cui posso essere elusi i beta-lattamici, farmaci indicati in prima linea. I

meccanismi coinvolti sono: produzione di beta-lattamasi, enzimi in grado di distruggere l'anello beta-lattamico, rendendo così impossibile il legame batterio-famaco; e perdita di affinità delle penicillin-binding proteins (le proteine di legame) per l'anello beta-lattamico. Se nel primo caso è possibile ovviare associando alle penicilline un inibitore delle beta-lattamasi, tra i quali l'acido clavulanico o il sulbactam, nel secondo, poichè le alterazioni strutturali delle transpeptidasi (PBP) rendono più difficile, ma non impossibile, il legame farmaco-batterio è possibile aumentare la dose di farmaco per ottenere l'efficacia desiderata. Si fa presente, a riguardo, che negli Stati Uniti è presente una formulazione di amoxicillina + ac. clavulanico 2000+125 mg da utilizzare due volte al giorno in alternativa al 875+125 mg tre volte al giorno. Questo schema ha mostrato efficacia nonostante l'amoxicillina sia un farmaco tempo dipendente e non dose dipendente (516). Considerando questo secondo meccanismo bisogna tener presente che la riduzione di affinità per un particolare beta-lattamico non implica necessariamente la riduzione di affinità per un altro composto della stessa classe. Questo è il motivo per il quale alcuni beta-lattamici, come i carbapenemi, conservano un bassissimo tasso di resistenza (517).

Il farmaco di prima scelta nelle polmoniti acquisite in comunità è, generalmente, una penicillina (Es: amoxicillina) per i bassi tassi di resistenza di *S. pneumoniae*, confermati anche in Italia (518). La frequenza con cui le beta-lattamasi sono presenti non è molto alta ma per ovviare ai possibili casi di resistenza, per quanto detto sopra e solamente in caso di ipotizzata CAP, si possono utilizzare come prima scelta penicilline associate ad inibitori di beta-lattamasi (324). L'utilizzo di queste garantisce una copertura pressochè totale anche nei confronti di *Haemophilus Influenzae* e *Moraxella Catharralis*. In questi batteri, infatti, il meccanismo di resistenza è dato dalla presenza di penicillinasi mentre la presenza di alterazioni strutturali delle PBP è un evento rarissimo (519). La frequenza degli atipici, di *Legionella pneumoniae*, di *Mycoplasma pneumoniae* e di altri batteri resistenti alle β -lattamasi è bassa e, solitamente, il sospetto che sia coinvolto uno di questi patogeni è legato perlopiù all'evenienza anamnestica di episodi diffusi all'interno di un gruppo ristretto (comunità scolastica o gruppo familiare) (425). In questi casi o nei casi in cui la sola terapia con amoxicillina/clavulanato non apparisse efficace

si può procedere con l'aggiunta di un macrolide. L'utilizzo dei macrolidi come prima scelta è solitamente sconsigliato per la presenza di tassi di resistenza mediamente più elevati rispetto alle penicilline nello *Streptococco* e nell'*Haemophilus* anche se alcuni autori lo considerano una possibilità terapeutica negli individui a rischio molto basso di complicanze (giovani adulti senza patologie di base) o nei pazienti allergici o intolleranti alle penicilline (520) (521) (522) (523). Un'altra alternativa all'amoxicillina, che incontra meno resistenze dei macrolidi, ma che è a rischio di reazioni crociate, è l'utilizzo di cefalosporine di seconda generazione. L'utilizzo di cefalosporine di terza generazione, associate o meno a macrolidi, è da ritenersi una buona strategia nei pazienti con polmonite non grave ma con altre patologie sottostanti che rendono il quadro generale maggiormente a rischio di complicanze (524). I chinolonici non hanno mostrato maggior efficacia della terapia standard nei pazienti con polmonite e con quadro generale non compromesso (525) (526) (527) perciò l'utilizzo di questa classe di farmaci dovrebbe essere riservato a casi più complessi in cui gli agenti sospettati possono essere *Pseudomonas* o Enterobatteri gram-negativi (528) (529). Tale evenienza è più frequente nei pazienti anziani, soprattutto se istituzionalizzati o allettati (324). Importante ricordare che Eller et al. (374) hanno correlato la presenza di BPCO a stadi avanzati e, quindi, con FEV fortemente ridotto, con la maggior frequenza di *Pseudomonas* quale agente infettivo. In questi pazienti pensare ai chinolonici può essere una buona idea in caso di riacutizzazione. Passando in rassegna i vari principi attivi di questa classe è necessario sottolineare che la ciprofloxacina è controindicata per l'utilizzo quale singola terapia nelle infezioni delle vie aeree per l'assenza di adeguata copertura nei confronti dello *S. pneumoniae*; è possibile invece un suo utilizzo in associazione ad una cefalosporina di III generazione o ad una penicillina protetta come ampicillina/sulbactam (529). Per una terapia con chinolonici in singolo è preferibile l'uso di levofloxacina o in alternativa di moxifloxacina (530) (531) (532).

Discorso a parte deve essere fatto in caso di sospetta polmonite ab-ingestis, evenienza sicuramente più frequente in pazienti che richiedono l'ospedalizzazione. In questi pazienti, quando per i più svariati motivi, si opta per una gestione domiciliare è disponibile un range di terapia che varia da

ampicillina/sulbactam a clindamicina a moxifloxacin ad una combinazione di cefalosporina e.v+metronidazolo (324).

Un'ultima precisazione va fatta sulla durata della terapia. Una terapia antibiotica domiciliare di 7-8 giorni è mediamente ritenuta sufficiente e comparabile in efficacia ad una terapia di 15 giorni (324) (533).

5.2 Quando ospedalizzare i pazienti

Nei pazienti più compromessi la gestione domiciliare del paziente non è la soluzione ottimale. La valutazione della gravità del quadro generale può essere fatta tramite 2 metodi: il PSI (Pneumonia Severity Index) e il CURB-65.

Il PSI si basa su 20 variabili che stratificano i pazienti in 5 classi di rischio di mortalità a 30 giorni. Nonostante la sua validità, la complessità dello score ne rende difficile l'utilizzo.

Il CURB-65, ma anche la sua versione semplificata, il CRB-65, si sono dimostrati score molto più semplici ma altrettanto validi nel predire la gravità del quadro e la mortalità (534) (535) (536). I parametri misurati sono C (confusione mentale), U (uremia), R (respiratory rate) e B (blood pressure), mentre 65 indica l'età dalla quale far particolare attenzione. Nella versione semplificata, che ben si adatta al territorio non dovendo necessitare di un dato di laboratorio quale l'uremia, i parametri di attenzione sono: confusione mentale, frequenza respiratoria maggiore di 30 atti/minuto, pressione sistolica inferiore a 90 mmHg (la diastolica inizialmente inclusa per valori inferiori a 60 mmHg è meno indicativa di ridotta stabilità emodinamica e pertanto può essere trascurata (537)), età > 65 anni. Un valore di 0 indica con buona certezza la possibilità di trattare il paziente a domicilio, mentre un valore maggiore a 1 indica con ragionevole certezza la necessità di inviare il paziente in ospedale. Un valore di 1 dà una certa possibilità interpretativa in considerazione del quadro clinico generale e delle patologie sottostanti (425). Se, infatti, il paziente ha per esempio 66 anni e nessuna patologia sottostante con uno score di 1 si può ipotizzare un trattamento a domicilio, se invece il paziente ha 50 anni ma, per esempio, ha una frequenza respiratoria

maggiore di 30 potrebbe essere più sicuro inviare il paziente per una valutazione più completa in pronto soccorso.

6 Materiali e metodi

Lo studio è stato concepito come occasione di monitoraggio della gestione del paziente che si presenta con tosse nell'ambulatorio del medico di medicina generale. Si ritiene, in particolare, di indagare i fattori che possono influenzare le strategie prescrittive del medico e i fattori clinici e psicologici che possono influenzare sia l'outcome che la richiesta di maggior assistenza sanitaria nei pazienti.

I dati sono stati raccolti durante il Corso di Formazione Specifica in Medicina Generale nel periodo di frequenza presso gli ambulatori di medicina generale, un semestre nel corso del secondo anno e un semestre nel corso del terzo anno. A completezza di ciò va detto che l'età dei due medici e il tessuto sociale del comune in cui i pazienti risiedevano non presentavano grandi differenze.

Sono stati reclutati i pazienti presentatisi in ambulatorio con tosse dal 9/1/2013 al 9/7/2013 e dal 7/1/2014 al 12/6/2014.

Sono stati esclusi:

- pazienti per i quale la terapia antibiotica era già in corso perchè iniziata autonomamente o iniziata su prescrizione di altro medico (es. continuità assistenziale);
- pazienti nei quali la terapia antibiotica è stata prescritta per la contemporanea presenza di altre patologie che ne richiedevano l'utilizzo (otite media, cistiti, infezioni cutanee, sinusiti, altro).

I dati raccolti sono stati:

- Anagrafici (nome, numero di telefono, data di nascita e di conseguenza età alla visita)
- Presenza di fattori di rischio o comorbidità (fumo, BPCO, malattie cardiovascolari, diabete, neoplasie polmonari o secondarismi, altre neoplasie, immunocompromissione per HIV o terapia cronica con immunosoppressori o cortisone, compromissione generale intesa come demenza o allettamento)

- Durata dei sintomi prima della presentazione (<1 giorno, 1-3 giorni, 3-7 giorni, >7 giorni)
- Segni e sintomi (tosse, assenza di febbre, febbre < 38 °C, febbre 38>39 °C, febbre>39 °C, congestione nasale, muco purulento, dolore toracico, faringodinia, dispnea, scompenso cardiaco acuto, presenza di obiettività compatibile con polmonite per auscultazione, percussione e FVT, tonsille edematose, tonsille con placche, SaO₂, frequenza cardiaca, frequenza respiratoria)
- Prescrizione di accertamenti (prescrizione e risultato di RX ed esami ematochimici)
- Terapia prescritta (antibiotica, mucolitica, sedativa centrale, sedativa periferica, cortisonica, antinfiammatoria, broncodilatatrice, nessuna)
- Ospedalizzazione

Si specifica che la positività dell'esame obiettivo, per dare omogeneità al campione, è stata registrata a giudizio del medico in formazione, durante entrambi i periodi, anche se, talvolta, in disaccordo con l'opinione del tutor. Per la raccolta del dato febbre inoltre si è scelto di includere la misurazione ambulatoriale quando il paziente non prendeva farmaci con attività antipiretica da almeno 6 ore, mentre in caso contrario è stato considerato il valore di febbre riferito, relativo all'ultima misurazione prima dell'assunzione della terapia antipiretica.

E' stato eseguito un follow up telefonico a 10 giorni. Nei casi in cui il paziente non è risultato rintracciabile al decimo giorno si è eseguito il follow up continuando a ricontattare giornalmente il paziente. In caso di mancata risposta al quindicesimo giorno il paziente è stato considerato perso al follow up. Nel caso il paziente si fosse presentato prima dei 10 giorni spontaneamente dal medico è stato eseguito un primo follow up alla visita e un secondo follow up a 10 giorni dalla seconda visita.

I dati raccolti al/ai follow up sono stati:

- data del contatto e di conseguenza distanza in giorni dalla prima visita o contatto telefonico

- andamento soggettivo del sintomo tosse (persistenza, miglioramento, peggioramento, assenza)
- in caso di visita (febbre, saturazione, presenza di obiettività compatibile con polmonite per auscultazione, percussione e FVT)
- Compliance alla terapia indicata
- Prescrizione di nuova terapia antibiotica
- Prescrizione e risultato di RX
- Ospedalizzazione
- Comparsa di clinica suggestiva per patologia ad eziologia non infettiva

Recidive sono stati considerati gli episodi in cui i pazienti hanno mostrato la ricomparsa di tosse entro 15 giorni dall'iniziale scomparsa del sintomo.

E' stato scelto di eseguire uno studio osservazionale per non interferire sul giudizio clinico del tutor e per non andare ad alterare le dinamiche del rapporto medico-paziente. La scelta di altro tipo di studi avrebbe, inoltre, richiesto la presenza di autorizzazioni esterne al consenso prestato verbalmente dal medico e dal paziente.

Deve essere tenuto in considerazione che il fatto di essere a conoscenza della raccolta dati e la presenza del medico tirocinante, talvolta chiamato ad esprimere una sua opinione, può aver influenzato parzialmente le scelte cliniche del medico di medicina generale. Non sono stati applicati correttivi.

Le analisi statistiche sono state eseguite utilizzando il test t di student per dati non appaiati per variabili continue e il test χ^2 per variabili categoriche. Nel confrontare multipli valori di correlazione è stato calcolato l'ODDS ratio.

7 Risultati

Durante le visite sono stati arruolati nello studio 315 pazienti dei quali 21 sono stati arruolati 2 volte per due episodi distinti e 2 pazienti sono stati arruolati 3 volte per 3 episodi distinti. In totale sono state considerate 338 nuove visite per tosse su un totale di 3207 pazienti in carico ai 2 medici di medicina generale (10,54%). Nei due periodi, pressochè corrispondenti alle stagioni influenzali è stato visitato il 9,82% dei pazienti; il primo medico ha visitato 187 pazienti su 1626 (11,5%) di cui 53,3% maschi, mentre il secondo 128 su 1581 (8,01%) di cui 38,9% maschi. I fumatori hanno rappresentato il 22,6% dei pazienti sopra 14 anni non mostrando significative differenze nei 2 gruppi. L'età media dei pazienti arruolati è stata pressochè la medesima (46,3 anni vs 45,5 anni) nonostante la popolazione del medico 2 fosse mediamente più anziana. I pazienti con età maggiore di 65 anni nel secondo medico, infatti, erano il 26,4% mentre nel primo medico il 19,2%. Nel secondo medico inoltre vi sono stati 5 arruolamenti su 7 assistiti nell'età 0-6 anni, mentre nel secondo nessuno dei 3 assistiti con età inferiore ai 6 anni si è presentato. Escludendo questa fascia di età la media è stata di 46,3 vs 46,9 anni. I pazienti arruolati dal medico 2 avevano un numero maggiore di comorbidità, 42 pazienti contro 23 pazienti (29,37% vs 11,79%; $p < 0,001$), di cui la maggior differenza si è registrata per diabete, 15 pazienti contro 8 (10,49% vs 4,1%; $p = 0,02$), e BPCO, 22 pazienti contro 7 (15,38% vs 3,59%; $p < 0,001$). La vaccinazione anti-influenzale nei pazienti arruolati aveva una distribuzione simile rappresentando il 14,36% contro il 16,08%.

Il tempo intercorso tra l'insorgenza dei sintomi e la presentazione in ambulatorio è stato minore nel caso del primo medico che ha visitato il 42,1% dei pazienti nei primi 3 giorni mentre il secondo il 34,26%, tuttavia il dato non risulta statisticamente significativo ($p = 0,12$).

Alla visita i pazienti del primo medico hanno presentato in minor percentuale, seppur non statisticamente significativa, febbre (26,67% contro 32,87%), ma un numero maggiore di pazienti ha presentato febbre più alta. Il 10,26% aveva, infatti, una febbre maggiore di 38 °C contro il 6,99% e addirittura nel caso del primo medico 3 pazienti avevano febbre > 39 °C mentre nel

secondo nessun paziente superava tale soglia. La presenza di altri sintomi e segni associati alla tosse era mediamente maggiore nel secondo gruppo che, in particolare, ha mostrato percentuali decisamente più alte per quanto riguarda la congestione nasale (67,83% vs 25,64%; $p < 0,001$) e la presenza di muco purulento (39,86% vs 26,15%; $p = 0,008$). Differenze non significative si sono registrate per dolore toracico (3,08% nel medico 1 vs 0,7% nel medico 2), faringodinia (50,77% vs 53,85%) e dispnea (1,03% vs 1,4%). L'esame obiettivo del torace (corrispondenza di segni indicativi di polmonite tra auscultazione, percussione e FVT) era positivo in una percentuale simile (11,28% vs 14,69%) e non vi erano differenze significative nemmeno all'esame obiettivo del cavo orale con presenza di aspetto eritematoso o tonsille edematose nel 6,15% vs 6,29% e presenza di essudato purulento (placche) nel 2,05% vs 2,79%. La SaO_2 media era inferiore, anche se non significativamente, nei pazienti del primo medico (97,94% vs 98,15%) ma una SaO_2 minore uguale a 94 era presente in 6 pazienti del primo medico e nessuno del secondo. Anche la frequenza cardiaca media non presentava grandi differenze (78,5 vs 80,6 bpm) e la percentuale dei pazienti tachicardici era pressochè simile (8,2% vs 10,5%). La frequenza respiratoria è stata rilevata in maniera incompleta soprattutto nei pazienti del secondo medico quindi è un dato difficilmente valutabile. La media dei valori rilevati è di 17,6 atti/minuto.

Gli accertamenti prescritti alla prima visita sono stati pochi in generale: a 7 pazienti è stata prescritta la radiografia del torace e a 2 gli esami ematochimici. Tutti questi accertamenti sono stati prescritti dal medico 1. Delle 7 radiografie del torace eseguite solo 1 è risultata positiva per polmonite.

Per quanto riguarda la strategia prescrittiva alla prima visita il comportamento dei due medici ha differito in generale. Mentre, infatti, il primo medico ha prescritto l'antibiotico nel 16,41% dei casi, il secondo l'ha prescritto nel 34,27% dei casi ($p < 0,001$). Una terapia sintomatica è stata prescritta, invece, molto più dal primo medico rispetto al secondo (91,79% vs 59,44%; $p < 0,001$); il secondo, tuttavia, ha scelto più volte di non prescrivere nessuna terapia (18,18% vs 2,05%; $p < 0,001$). Vi è stata una tendenza di entrambi i medici a prescrivere o la terapia antibiotica o la terapia sintomatica in

maniera distinta. La terapia sintomatica associata a terapia antibiotica è stata prescritta solo nel 10% dei pazienti (9,23% vs 11,19%). Andando a considerare i fattori che possono avere portato alla prescrizione di terapia antibiotica osserviamo che diversi parametri sono correlati significativamente con tale scelta: l'età dei pazienti ($p=0,031$) e in particolare l'età >65 anni ($p=0,008$), la comorbidità in generale ($p<0,001$), la presenza di BPCO ($p<0,001$), la presenza di malattia cardiovascolare ($p=0,002$), la presenza di compromissione generale ($p=0,016$), la presenza di diabete ($p=0,001$), la presenza di immunocompromissione ($p=0,003$), la presenza di febbre ($p=0,04$) e in particolare $T > 39\text{ °C}$ ($p=0,037$), la presenza di muco purulento ($p=0,027$), la presenza di un esame obiettivo suggestivo per polmonite ($p<0,001$), la presenza di tonsille edematose ($p=0,036$), la presenza di minor saturazione ($p<0,001$) e di frequenza cardiaca maggiore di 100 bpm ($p=0,009$) e la pregressa vaccinazione antinfluenzale ($p<0,001$). Da aggiungere che, inoltre, la presenza di essudato purulento tonsillare è stata strettamente correlata alla scelta di utilizzare terapia antibiotica, infatti, gli 8 casi con placche hanno avuto tutti tale terapia. Non si è osservata correlazione, invece, con il tempo trascorso tra l'insorgenza dei sintomi e il tempo di presentazione in ambulatorio, con la presenza di congestione nasale, con la presenza di faringodinia, con la presenza di dispnea e di dolore toracico. Andando a valutare l'ODDS Ratio risulta evidente come la prescrizione di terapia antibiotica sia fortemente associata alla presenza di un esame obiettivo polmonare positivo (OR 28,57), alla presenza di immunocompromissione (OR 13,3), alla presenza di compromissione generale (OR 9,84), alla presenza di febbre > 39 °C (OR 6,48), alla presenza di BPCO (OR 4,62), di diabete (OR 3,89) e di comorbidità generale (OR 3,73). Da sottolineare come l'assenza di febbre sia stata, giustamente, un fattore modestamente associato alla mancata prescrizione di terapia antibiotica (OR 0,58).

Escludendo tutti i pazienti con comorbidità e con età > 65 anni per rendere più comparabili i due gruppi è possibile osservare che nessun segno o sintomo è risultato statisticamente diverso nelle 2 popolazioni. A ciò va aggiunto che, dopo tale esclusione, l'antibiotico risulta prescritto nel 12,4% dal medico 1 e nel 27,17% del medico 2. Resta quindi una maggior tendenza

alla prescrizione del medico 2 anche escludendo il dato anagrafico e il quadro clinico di base ($p=0,001$).

Tra gli antibiotici prescritti spicca la preferenza per le cefalosporine (33,3%) seguite da macrolidi (28,4%) e da amoxicillina + ac. clavulanico (24,7%). La prescrizione di chinolonici si è attestata, invece, al 8,6%. Una differenza prescrittiva si è registrata tra i due medici. Mentre il primo ha prescritto maggiormente i macrolidi (48,5%) seguiti da cefalosporine (30,3%) e chinolonici (15,2%), lasciando ad amoxicillina + ac. clavulanico solo una quota trascurabile (6,1%), il secondo ha prescritto nel 37,5% amoxicillina + ac. clavulanico, nel 35,4% cefalosporine e solo in quote più trascurabili macrolidi 14,6% e chinolonici 4,2%. Per quanto riguarda un paziente del medico 1 va segnalata l'unica prescrizione in associazione di due antibiotici: levofloxacina + ceftriaxone mentre un altro paziente del medico 1 è stato inviato in ospedale. Nessun paziente del medico 2 ha ricevuto associazioni di antibiotici o è stato inviato in ospedale alla prima visita. L'utilizzo di antibiotici di prima scelta (amoxicillina+ac. Clavulanico o macrolidi) è stato significativamente maggiore nella popolazione tra 7 e 44 anni (75%) rispetto alla popolazione con età maggiore di 65 anni dove è stato preferito l'utilizzo di cefalosporine o chinolonici (58,7%) ($p=0,005$). La preferenza di cefalosporine e chinolonici è, inoltre, risultata significativamente maggiore nei pazienti con comorbidità in generale (63% vs 37%; $p=0,04$), ma non nelle specifiche comorbidità valutate singolarmente. Anche se non misurabile statisticamente nei pazienti con compromissione generale e allettamento è stato preferito l'uso di cefalosporine rispetto a tutti gli altri antibiotici (3 volte vs 0). Valutando, come precedentemente fatto, le popolazioni dei due medici escludendo i pazienti che presentavano comorbidità e con età > 65 anni, si può osservare che, il medico 1 ha prescritto nel 88,9% macrolidi o amoxicillina + ac. clavulanico (rispettivamente 83,3% e 5,6%), nel 11,1% una cefalosporina di terza generazione (ceftriaxone) e non ha prescritto nessun chinolonico; il secondo, invece, ha prescritto nel 64% macrolide o amoxicillina + ac. clavulanico (rispettivamente 24% e 40%) , nel 24% una cefalosporina, nel 2% un altro antibiotico (1 tiamfenicolo aerosol e 1 lincomicina) e non ha prescritto nessun chinolonico. Per quanto riguarda segni e sintomi non vi sono state correlazioni significative ad eccezione

dell'utilizzo in via preferenziale di macrolidi e amoxicillina + ac. Clavulanico nei pazienti con faringodinia ($p=0,012$).

Il follow up è avvenuto nella maggior parte dei casi per via telefonica (80,18%) mentre il 15,89% si è ripresentato in ambulatorio prima dei 10 giorni previsti. 16 pazienti sono stati persi al follow up. La percentuale dei pazienti ripresentatisi in ambulatorio non è stata differenzialmente significativa tra i due medici: 13,85% nel medico 1 e 16,78% nel medico 2. Il tempo trascorso tra la prima visita e la seconda è stato mediamente di 6,53 giorni. Non vi sono state differenze significative tra le caratteristiche dei pazienti ripresentatisi e quelli non ripresentatisi per quanto riguarda sesso, età, comorbidità preesistenti e abitudine al fumo. Allo stesso modo non ha differito significativamente nemmeno il quadro clinico di ripresentazione né per quanto riguarda persistenza di febbre $> 38^{\circ}\text{C}$ né per quanto riguarda l'esame obiettivo. Nei 271 pazienti contattati tramite follow up telefonico il 54,6% dichiarava di essere completamente guarito mentre il 40,6% aveva mostrato un miglioramento della tosse e delle condizioni cliniche generali ma non era completamente guarito. Questi dati non hanno mostrato differenze significative valutando le due popolazioni distintamente. I pazienti che non avevano ricevuto prescrizione di terapia si sono ripresentati a nuova visita in una percentuale pressoché sovrapponibile a quella dei pazienti che avevano ricevuto terapia (7,7% vs 8,9%); non vi sono state differenze significative nemmeno sull'outcome. Anche la prescrizione o meno di terapia antibiotica non si è mostrata correlata alla ripresentazione alla seconda visita e, in merito, non vi sono state differenze significative nemmeno per quanto riguarda la compliance alla terapia prescritta, la guarigione o il miglioramento della sintomatologia. Da sottolineare invece che, dei 9 pazienti che hanno riferito peggioramento al follow up, nessuno aveva ricevuto terapia antibiotica alla prima visita. Uno di questi pazienti non si è ripresentato in ambulatorio. A 2 dei pazienti ripresentatisi non è stata comunque prescritta una terapia antibiotica mentre agli altri 6 pazienti sono stati prescritti macrolidi in 4 casi, amoxicillina + ac. clavulanico in 1 caso e ceftriaxone in 1 caso. Il tempo medio di rivalutazione dei pazienti che riferivano peggioramento è stato di 4,75 giorni, inferiore ma non significativamente rispetto alla media di tutti i pazienti tornati in ambulatorio.

Al follow up ambulatoriale sono stati prescritti 18 antibiotici, dato che corrisponde al 35,3% dei 51 pazienti presentatisi. Questo dato, in linea con la prescrizione alla prima visita è maggiore nel medico 2 (45,8% vs 25,93). La scelta di prescrivere un antibiotico alla seconda visita ha dimostrato un miglioramento significativamente maggiore ad un ulteriore follow up a 10 giorni. Per quanto riguarda gli accertamenti prescritti solo il medico 1 ha prescritto 11 radiografie al follow up mentre nessun accertamento è stato prescritto dal medico 2. Nessuna delle 11 radiografie è risultata positiva per polmonite. Nessuna ospedalizzazione è avvenuta al follow up e nessun decesso. Le 18 radiografie prescritte tra prima visita e follow up corrispondono al 5,33% dei casi di tosse.

In 13 pazienti si è esclusa clinicamente la causa infettiva alla seconda visita orientandosi prevalentemente su asma e reflusso esofageo, 5 nel medico 1 e 8 nel medico 2 (2,66 vs 6,45%).

I 5 pazienti che hanno manifestato una recidiva non hanno mostrato differenze significative per quanto riguarda il trattamento ricevuto (antibiotico o sintomatico). Tutti questi avevano comunque ricevuto una terapia iniziale.

Valutando l'influenza del fattore fumo sui diversi parametri possiamo osservare che non vi è differenza statisticamente significativa sulla tempistica di presentazione alla prima visita, sulla ripresentazione o meno ad una seconda visita ambulatoriale e sull'outcome inteso sia come scomparsa della tosse che come miglioramento soggettivo dei sintomi. La presenza di abitudine al fumo non ha influito nemmeno sulle scelte del medico che non ha prescritto maggiormente né la terapia antibiotica né un accertamento radiografico del torace alla prima visita o alla visita successiva. La popolazione dei fumatori non differiva significativamente per comorbidità da quella dei non fumatori.

Il tempo di presentazione alla prima visita è risultato correlato significativamente solo con la presenza di febbre ($p < 0,001$) e in particolare con febbre > 39 °C come dimostra il fatto che questi 3 pazienti sono stati visitati tutti nei primi 3 giorni, con la presenza di tachicardia ($FC > 100$ bpm) ($p = 0,003$) e con un età > 65 anni ($p = 0,004$). La presenza di comorbidità, sia in generale che nello specifico, e la presenza di altri segni o sintomi non è risultata correlata al tempo di presentazione. Il tempo di presentazione non è,

inoltre, risultato correlato significativamente con l'outcome (miglioramento o guarigione).

Un'ultima analisi è stata eseguita nell'intento di valutare l'effetto che avrebbe avuto l'algoritmo proposto da Metlay et al. (404). Secondo questa review è possibile escludere la prescrizione di terapia antibiotica nei pazienti con esame obiettivo negativo, FC<100 bpm, FR<24 atti/minuto e T<38 °C. Utilizzando tale algoritmo sarebbe stato possibile escludere dalla prescrizione di terapia antibiotica 253 pazienti. Per i restanti 85 pazienti i medici avrebbero deciso comunque secondo il loro giudizio clinico. Considerando quindi solo la parte dei pazienti escludibili il medico 1 avrebbe prescritto 9 antibiotici in meno sul totale di 32 prescritti mentre il medico 2 avrebbe prescritto 25 antibiotici in meno su 49 prescritti con una riduzione rispettivamente del 28% e 51%. In totale si avrebbe avuta una riduzione media del 42%. Il medico 1 ha prescritto solo 9 antibiotici nei 149 pazienti ai quali non avrebbe dovuto prescriverlo, dato che corrisponde al 6%; il medico 2 invece ha prescritto antibiotici al 24% dei pazienti escludibili (25 su 104 pazienti). È stato, poi, scelto di effettuare un confronto tra l'outcome dei pazienti che non hanno ricevuto la terapia antibiotica in accordo con i criteri dell'algoritmo e l'outcome dei pazienti che non hanno ricevuto terapia antibiotica anche se non erano escludibili secondo i criteri dell'algoritmo e per i quali il criterio è rimasto il giudizio clinico del medico. Per quanto riguarda il ritorno a visita i pazienti del primo gruppo hanno avuto un tasso di ritorno a visita dell'11,87% mentre quelli del secondo un tasso del 28,9% (p=0,006). Andando poi ad osservare quanti pazienti erano effettivamente guariti a 10 giorni dalla visita si è visto che nel gruppo 1 erano guariti il 50,7% mentre nel gruppo 2 il 39,5% (p=0,2). Nel gruppo 1, inoltre, vi sarebbe stata una maggior percentuale di miglioramenti seppur non statisticamente significativa (83,1% vs 76,3%; p=0,11) e una minor percentuale di peggioramenti (3,2% vs 5,3%; p=0,52).

8 Discussione

Nei due periodi, pressochè corrispondenti alle stagioni influenzali, è stato visitato il 9,82% dei pazienti; il primo medico ha visitato l'11,5% dei suoi pazienti mentre il secondo ha visitato l'8% dei suoi pazienti. Il dato non pare influenzato dalla minor durata del secondo periodo di osservazione (157 giorni vs 182 giorni) in quanto equiparando i giorni di osservazione (9 gennaio - 12 giugno) non cambia la differenza assoluta di pazienti osservati. I fattori che potrebbero aver inciso paiono, invece, essere l'andamento della stagione climatica più mite e un contemporaneo ridotto numero di pazienti interessati dall'epidemia influenzale stagionale, giunta in entrambi i casi al picco in febbraio, mese nel quale si è registrata la differenza maggiore corrispondente a -50%.

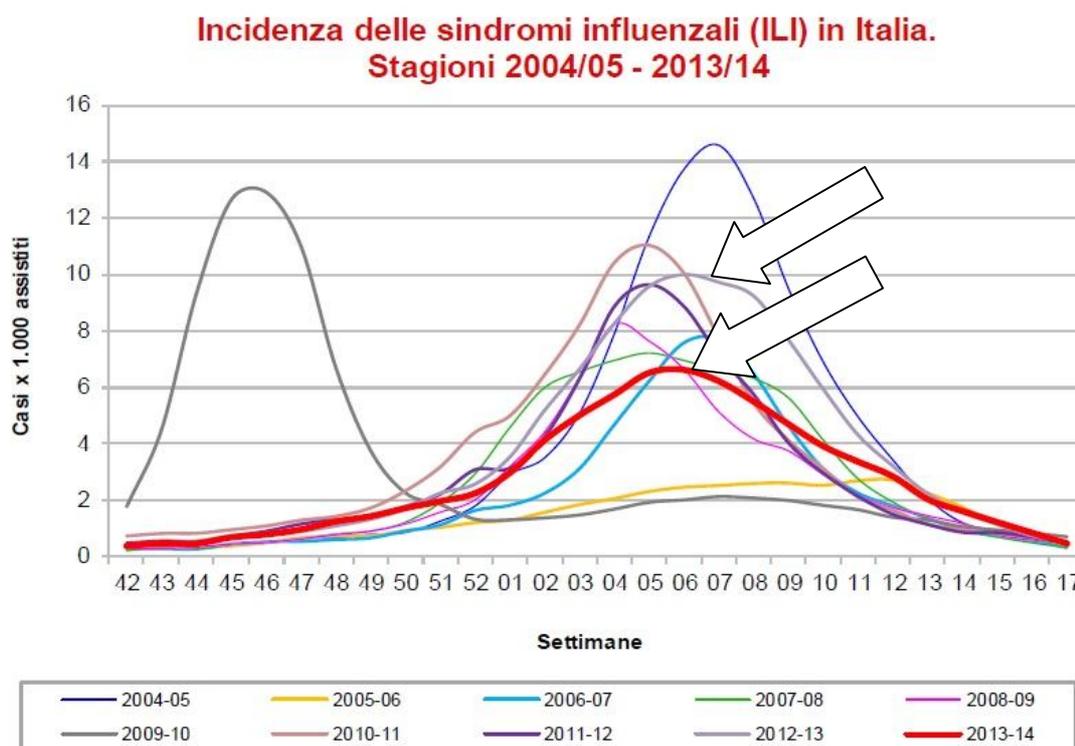


Figura 7: Andamento delle epidemie influenzali nelle ultime 10 stagioni (Dati ISS/Influnet)

La presenza di temperature medie più elevate nella stagione 2014 può spiegare in parte sia la presenza di un numero inferiore di casi di tosse, sia la ridotta gobba del picco influenzale. Alcuni virus, infatti, come dimostrato in alcuni studi (538) (539) (540), replicano meglio a temperature intorno ai 33-34 °C. Queste temperature vengono raggiunte nelle alte vie aeree più

facilmente quando la temperatura è minore. Questo dato si ripercuote strettamente sulla differenza di pazienti arruolati nel mese di febbraio nelle due annate consecutive. E' proprio in questo mese, infatti, che si è registrata la maggior differenza di temperatura media (2 °C vs 7,1 °C).

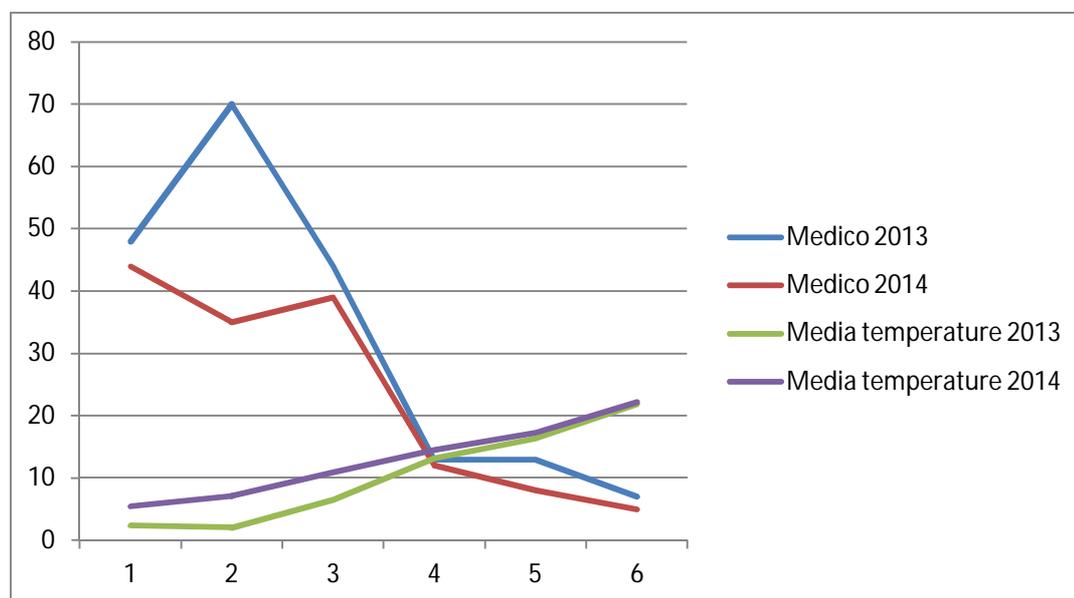


Figura 8: Pazienti presentatisi con tosse e media delle temperature mensili

I fumatori hanno rappresentato il 22,6% dei pazienti sopra 14 anni e questo dato sembra propendere per l'assenza di una significativa differenza di episodi di tosse tra pazienti fumatori e non fumatori. La media italiana di fumatori, infatti, è di 21,7% degli individui con età maggiore di 14 anni (Dati ISS). Tale dato, tuttavia, come citato in due studi (152) (153), potrebbe essere fuorviato dal fatto che i fumatori tendono a presentarsi meno dal medico per tosse, consci del possibile nesso di causalità tra la sintomatologia e l'uso voluttuario di una sostanza tossica.

L'età media dei pazienti arruolati è stata pressoché la medesima (46,3 anni vs 45,3 anni) nonostante la popolazione degli assistiti del medico 2 avesse al suo interno una maggior percentuale di pazienti più anziani. I pazienti con età maggiore di 65 anni, infatti, erano il 26,4% mentre nel primo medico il 19,2%. Il dato medio sembra essere stato influenzato dal fatto che, tra i pazienti del secondo medico vi sono stati 5 arruolamenti su 7 assistiti nell'età 0-6 anni mentre nel primo medico nessuno dei 3 assistiti con età inferiore ai 6 anni è stato arruolato. Togliendo questi pazienti l'età media risulta superiore nel gruppo 2 dei pazienti arruolati (46,9 anni), ma non significativamente. Oltre a

questo dato, anche la presenza di un numero maggiore di pazienti con comorbidità in generale (29,37% vs 11,79%; $p < 0,001$), e in particolare per diabete, 15 pazienti contro 8 (10,49% vs 4,1%; $p = 0,02$), e BPCO, 22 pazienti contro 7 (15,38% vs 3,59%; $p < 0,001$), caratterizzano la popolazione del medico 2 come a maggior rischio di complicanze (324) (541).

La vaccinazione anti-influenzale nei pazienti arruolati era stata eseguita in percentuale simile (14,36% contro il 16,08%).

Il tempo intercorso tra l'insorgenza dei sintomi e la presentazione in ambulatorio è stato minore nel caso del primo medico che ha visitato il 42,1% dei pazienti nei primi 3 giorni mentre il secondo il 34,26%, tuttavia il dato non risulta statisticamente significativo ($p = 0,12$).

Alla visita i pazienti del primo medico hanno presentato in minor percentuale, seppur non statisticamente significativa, febbre (26,67% contro 32,87%), ma un numero maggiore di pazienti ha presentato febbre più alta. Il 10,26% aveva, infatti, una febbre maggiore di 38 °C contro il 6,99% e addirittura, nel caso del primo medico, 3 pazienti avevano febbre > 39 °C mentre nel secondo nessun paziente superava tale soglia. In una visione di insieme una temperatura media inferiore nel secondo medico potrebbe anche essere conseguenza della presenza di un numero maggiore di individui con età superiore ai 65 anni poichè è più frequente un minor innalzamento della temperatura corporea nella popolazione più anziana. La presenza di altri sintomi e segni associati alla tosse era mediamente maggiore nel secondo gruppo che in particolare ha mostrato percentuali decisamente più alte per quanto riguarda la congestione nasale (67,83% vs 25,64%; $p < 0,001$) e la presenza di muco purulento (39,86% vs 26,15%; $p = 0,008$). Differenze non significative si sono registrate per dolore toracico (3,08% nel medico 1 vs 0,7% nel medico 2), faringodinia (50,77% vs 53,85%) e dispnea (1,03% vs 1,4%). L'esame obiettivo del torace (corrispondenza di segni indicativi di polmonite tra auscultazione, percussione e FVT) era positivo in una percentuale simile (11,28% vs 14,69%) e non vi erano differenze significative nemmeno all'esame obiettivo del cavo orale con presenza di aspetto eritematoso o tonsille edematose nel 6,15% vs 6,29% e presenza di essudato purulento (placche) nel 2,05% vs 2,79%. La SaO₂ media era inferiore, anche se non significativamente, nei pazienti del primo medico

(97,94% vs 98,15%) ma una SaO₂ minore uguale a 94 era presente in 6 pazienti del primo medico e nessuno del secondo. Anche la frequenza cardiaca media non presentava grandi differenze (78,5 vs 80,6 bpm) e la percentuale dei pazienti tachicardici era pressochè simile (8,2% vs 10,5%). La frequenza respiratoria è stata rilevata in maniera incompleta soprattutto nei pazienti del secondo medico quindi è un dato difficilmente valutabile. La media dei valori rilevati è di 17,6 atti/minuto. Concludendo lo sguardo d'insieme sulle due popolazioni si può annotare che non si sono osservate grandi differenze dal punto di vista clinico se non per congestione nasale e muco purulento; vi erano differenze, invece, più rilevanti per quanto riguarda l'anagrafica (età > 65 anni) e le comorbidità presenti (in particolare diabete e BPCO). Questi dati devono essere tenuti in considerazione andando, poi, a valutare l'atteggiamento prescrittivo dei due medici.

La prescrizione di accertamenti è stata in generale al di sotto della media europea. Alla prima visita è stata prescritta la radiografia del torace a 7 pazienti e a 2 sono stati prescritti esami ematochimici. Tutti questi accertamenti sono stati prescritti dal medico 1 mentre il medico 2 ha sempre scelto di iniziare la terapia empiricamente senza l'ausilio di un accertamento. Delle 7 radiografie del torace eseguite solo una è risultata positiva per polmonite. Se andiamo ad aggiungere a queste 7 radiografie le 11 prescritte alla visita successiva, in casi in cui la tosse persisteva, osserviamo che le 18 radiografie prescritte rappresentano il 5,33% dei casi di tosse. Questo dato è decisamente inferiore alla media europea del 22% (423), ma parzialmente giustificabile se consideriamo i limiti di tale esame esposti nel testo che lo rendono, almeno per quanto riguarda le linee guida europee, un esame non strettamente necessario alla diagnosi di tosse acuta, ma perlomeno uno strumento di conferma del sospetto clinico o un ausilio diagnostico in caso di tosse cronica. A queste considerazioni va aggiunto che, su 18 radiogrammi eseguiti, solamente 1 è risultato positivo e quindi si è avuta un'utilità più nell'escludere la patologia piuttosto che nel confermarla.

Per quanto riguarda la strategia prescrittiva alla prima visita il comportamento dei due medici ha differito in generale. Mentre, infatti, il primo medico ha prescritto l'antibiotico nel 16,41% dei casi, il secondo l'ha prescritto nel 34,27% dei casi ($p < 0,001$). Una terapia sintomatica è stata prescritta, invece,

molto più dal primo medico rispetto al secondo (91,79% vs 59,44%; $p < 0,001$); il secondo, tuttavia, ha scelto più volte di non prescrivere nessuna terapia (18,18% vs 2,05%; $p < 0,001$). La terapia sintomatica associata a terapia antibiotica è stata prescritta solo nel 10% dei pazienti (9,23% nel medico 1 vs 11,19% nel medico 2). Vi è stata, invece, una tendenza di entrambi i medici a prescrivere o la terapia antibiotica o la terapia sintomatica in maniera distinta. Osservando questi dati è necessario avanzare delle ipotesi. Se a un primo sguardo il medico 2 sembrerebbe aver subito maggiormente il rapporto medico-paziente arrivando a prescrivere una percentuale significativamente più alta di antibiotici, è tuttavia vero che la maggior capacità di negare una terapia fa spostare la prima ipotesi sulla possibilità che il medico 2 abbia coscientemente ritenuto di dare un maggior numero di antibiotici per propria convinzione più che per il difficoltoso rapporto con il paziente. La scelta di entrambi i medici di prescrivere nella maggior parte dei casi una terapia, antibiotica o sintomatica, lascia, comunque, presupporre che, frequentemente, in ambulatorio siano giunti pazienti con un desiderio di prescrizione e che il medico, in qualche modo, abbia cercato di assecondarla. Andando a considerare i fattori che, in generale, possono avere portato alla prescrizione di terapia antibiotica osserviamo che diversi parametri sono correlati significativamente con tale scelta: l'età dei pazienti ($p = 0,031$) e in particolare l'età > 65 anni ($p = 0,008$), la comorbidità in generale ($p < 0,001$), la presenza di BPCO ($p < 0,001$), la presenza di malattia cardiovascolare ($p = 0,002$), la presenza di compromissione generale ($p = 0,016$), la presenza di diabete ($p = 0,001$), la presenza di immunocompromissione ($p = 0,003$), la presenza di febbre ($p = 0,04$) e in particolare $T > 39$ °C ($p = 0,037$), la presenza di muco purulento ($p = 0,027$), la presenza di un esame obiettivo suggestivo per polmonite ($p < 0,001$), la presenza di tonsille edematose ($p = 0,036$), la presenza di minor saturazione ($p < 0,001$) e di frequenza cardiaca maggiore di 100 bpm ($p = 0,009$) e la pregressa vaccinazione antinfluenzale ($p < 0,001$). Da aggiungere che, inoltre, la presenza di essudato purulento tonsillare è stata strettamente correlata alla scelta di utilizzare terapia antibiotica, infatti, gli 8 casi con placche hanno avuto tutti tale terapia. Non si è osservata correlazione, invece, con l'abitudine al fumo, con il tempo trascorso tra

l'insorgenza dei sintomi e il tempo di presentazione in ambulatorio, con la presenza di congestione nasale, con la presenza di faringodinia, con la presenza di dispnea e di dolore toracico.

Andando a valutare l'ODDS Ratio (vedi Tab. 9) risulta evidente come la prescrizione di terapia antibiotica sia fortemente associata alla presenza di un esame obiettivo polmonare positivo (OR 28,57), alla presenza di immunocompromissione (OR 13,3), alla presenza di compromissione generale (OR 9,84), alla presenza di febbre > 39 °C (OR 6,48) e alla presenza di BPCO (OR 4,62), diabete (OR 3,89) e comorbidità generale (OR 3,73). Oltre a questi dati interessante notare che una moderata associazione vi è stata anche con la pregressa vaccinazione antinfluenzale (OR 3,24), ma non è chiaro se ciò possa essere legato al fatto che la maggior parte dei pazienti a cui era stata somministrata erano anziani e con comorbidità o al fatto che i medici, credendo di poter escludere maggiormente la causa influenzale sono stati portati a prescrivere maggiormente l'antibiotico. Da sottolineare come l'assenza di febbre sia stata, giustamente un fattore associato alla mancata prescrizione di terapia antibiotica (OR 0,58).

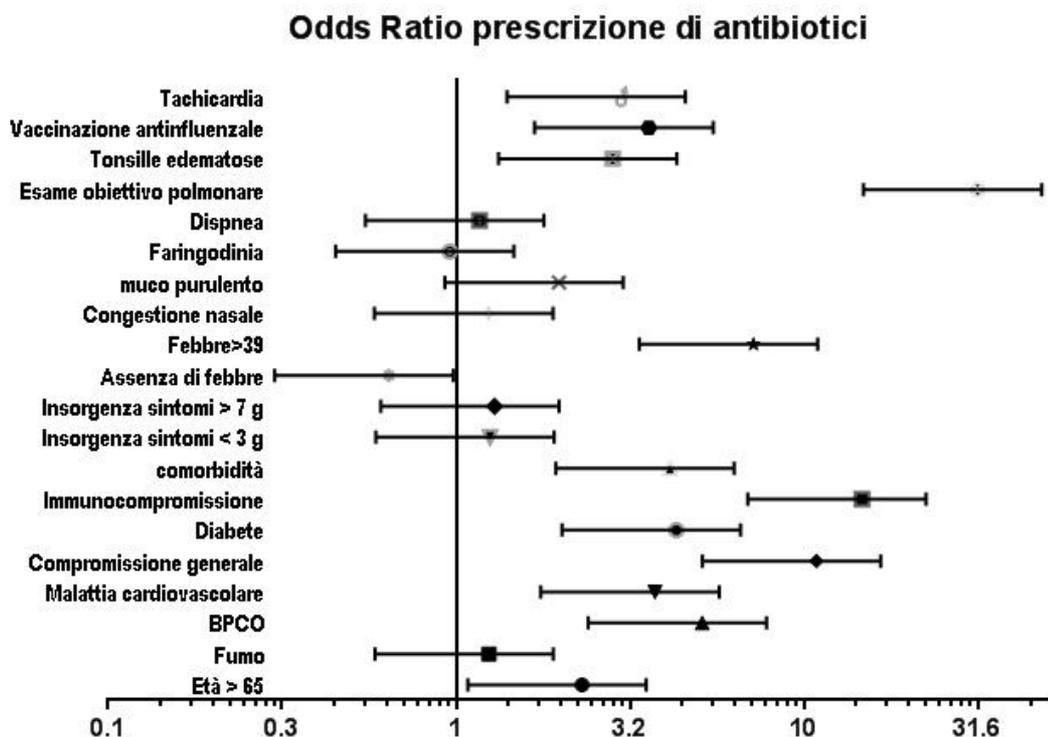


Figura 9: ODDS ratio tra variabili anagrafiche e cliniche e la tendenza alla prescrizione di antibiotici

Visti questi dati e la differenza delle popolazioni per quanto riguarda l'anagrafica e il quadro clinico sottostante si è ritenuto utile fare un confronto sulla strategia prescrittiva dei due medici dopo aver escluso tutti i pazienti con comorbidità e con età > 65 anni per rendere più comparabili i due gruppi. Dopo tale esclusione nessun segno o sintomo è risultato statisticamente diverso nelle 2 popolazioni. Dalla successiva analisi è risultato che permaneva una differenza significativa tra i due medici per quanto riguarda la tendenza a prescrivere un antibiotico (12,4% nel medico 1 e 27,17% nel medico 2; $p=0,001$).

Considerando la frequenza statistica della polmonite stimata intorno al 5% (381), è verosimile pensare che entrambi i medici abbiano prescritto l'antibiotico in un discreto numero di casi in cui non vi era indicazione, tuttavia, l'associazione tra prescrizione antibiotica e caratteristiche cliniche del paziente lascia pensare che ciò è avvenuto più scelta dei due medici piuttosto che per richiesta del paziente. E', tuttavia, innegabile che la differenza prescrittiva tra i due, permanente anche dopo l'esclusione della popolazione a maggior rischio, mostra che la relazione medico-paziente ha giocato, comunque, un ruolo non trascurabile sulla prescrizione e ciò è stato più evidente nel medico 2.

Tra gli antibiotici prescritti spicca la preferenza per le cefalosporine (33,3%) seguite da macrolidi (28,4%) e da amoxicillina + ac. clavulanico (24,7%). La prescrizione di chinolonici si è attestata, invece, al 8,6%. Una grande differenza prescrittiva si è registrata tra i due medici. Mentre il primo ha prescritto maggiormente i macrolidi (48,5%) seguiti da cefalosporine (30,3%) e chinolonici (15,2%), lasciando ad amoxicillina + ac. clavulanico solo una quota trascurabile (6,1%), il secondo ha prescritto nel 37,5% amoxicillina + ac. clavulanico, nel 35,4% cefalosporine e solo in quote più trascurabili macrolidi 12,5% e chinolonici 6,2%. Per quanto riguarda un paziente del medico 1 va segnalata l'unica prescrizione in associazione di due antibiotici: levofloxacina + ceftriaxone (associazione contemplata nelle linee guida nei pazienti con polmonite severa (324)) mentre un altro paziente del medico 1 è stato inviato in ospedale. Nessun paziente del medico 2 ha ricevuto associazioni di antibiotici o è stato inviato in ospedale alla prima visita.

I dati sopra riportati fanno pensare ad un'elevata prescrizione di cefalosporine ma tale dato potrebbe essere valutato erroneamente senza escludere i pazienti più gravi o con maggiori fattori di rischio per cui tale terapia non è consigliata in prima ipotesi.

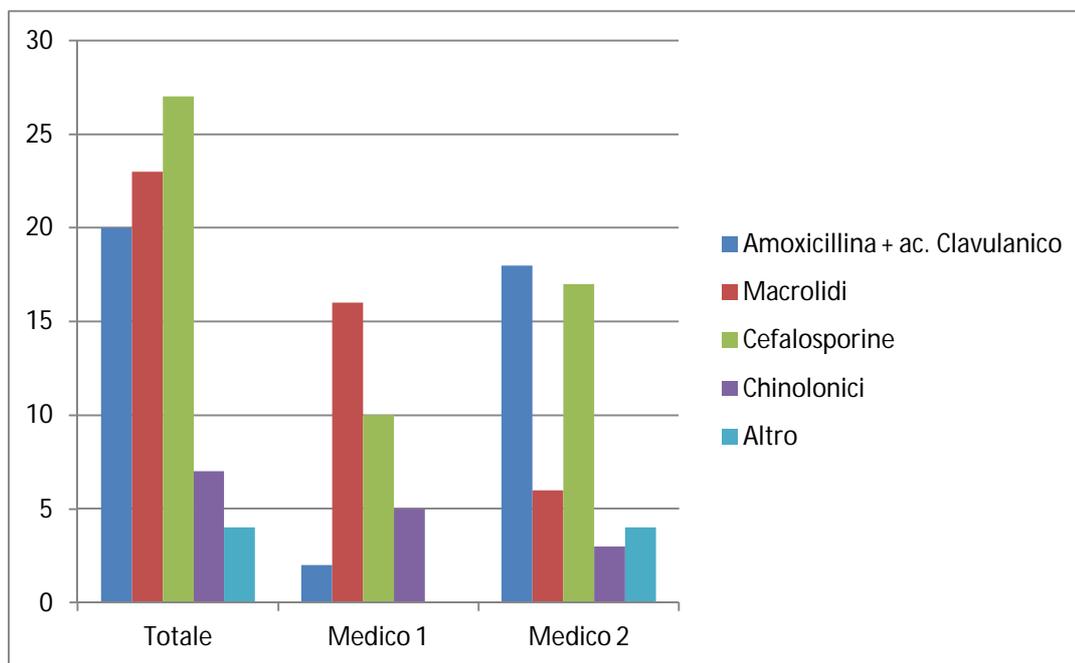


Figura 10: Percentuale di utilizzo delle diverse classi di antibiotici nella popolazione generale e nei 2 gruppi

L'utilizzo di antibiotici di prima scelta (amoxicillina + ac. Clavulanico o macrolidi) è stato significativamente maggiore nella popolazione tra 7 e 44 anni (75%) rispetto alla popolazione con età maggiore di 65 anni dove è stato preferito l'utilizzo di cefalosporine o chinolonici (58,7%) ($p=0,005$). La preferenza di cefalosporine e chinolonici è, inoltre, risultata significativamente maggiore nei pazienti con comorbidità in generale (63% vs 37%; $p=0,04$), ma non nelle specifiche comorbidità valutate singolarmente probabilmente anche per il numero non elevato della popolazione in analisi. Anche se non misurabile statisticamente, nei pazienti con compromissione generale e allettamento è stato preferito l'uso di cefalosporine rispetto a tutti gli altri antibiotici (3 volte vs 0). Per quanto riguarda segni e sintomi non vi sono state correlazioni significative ad eccezione dell'utilizzo in via preferenziale di macrolidi e amoxicillina + ac. clavulanico nei pazienti con contemporanea faringodinia ($p=0,012$). Tale dato potrebbe essere conseguenza, in ottica generale, di una buona pratica clinica poichè l'amoxicillina è la molecola di scelta nel caso di faringite streptococcica, mentre i macrolidi, non indicati nel

primo caso per maggior tasso di resistenze, sono il farmaco di scelta in caso di sospetta polmonite interstiziale che, non raramente, è preceduta da faringodinia. L'utilizzo di altre classi di farmaci è, quindi, stato giustamente preferito in un numero minore di casi in cui era presente tale sintomo. Resta, tuttavia, troppo alto il tasso di utilizzo di antibiotici in presenza di faringodinia (49,4%) per non considerare che vi è stato un uso eccessivo e immotivato in presenza di un sintomo che potrebbe esser stato causato da un infezione virale piuttosto che batterica.

Valutando, come precedentemente fatto, le popolazioni dei due medici dopo aver escluso i pazienti che presentavano comorbidità e con età > 65 anni, si può osservare che, il medico 1 ha prescritto nell'88,9% dei casi macrolidi o amoxicillina + ac. clavulanico, nel 11,1% una cefalosporina di terza generazione (ceftriaxone) e non ha prescritto nessun chinolonico; il secondo, invece, ha prescritto nel 64% amoxicillina o macrolide, nel 24% una cefalosporina, nel 2% un altro antibiotico (1 tiamfenicolo per aerosol e 1 lincomicina) e non ha prescritto nessun chinolonico. Da questi dati si osserva che entrambi i medici sono stati scrupolosi nel limitare l'uso dei chinolonici alla popolazione a maggior rischio di complicanze. Si può, inoltre, ipotizzare che il medico 1 abbia preferito utilizzare i macrolidi (83,3%) in sostituzione di amoxicillina + ac. clavulanico (5,6%) quale prima terapia nei pazienti a basso rischio di complicanze mentre il secondo medico abbia preferito amoxicillina + ac. clavulanico rispetto al macrolide (40% vs 24%). La strategia del primo medico, se da un lato può riservare una minor efficacia per l'incompleta copertura nei confronti di *Streptococcus pneumoniae* da parte dei macrolidi rispetto ad una penicillina protetta, può risultare comprensibile nell'ipotesi di una prescrizione indotta, nella quale, per evitare il rifiuto di prescrizione di terapia antibiotica, è stata scelta la classe con già la maggior parte di resistenze, con il vantaggio di preservare amoxicillina + ac. clavulanico da un uso senza indicazione. D'altra parte, invece, le scelte del medico 2 paiono più in linea con le linee guida per quanto riguarda l'utilizzo di amoxicillina + ac. clavulanico come prima scelta ma mostrano maggior discordanza per l'elevata percentuale di cefalosporine prescritte a pazienti senza fattori di rischio (324) (518) (520) (521) (522) (523).

Il follow up è avvenuto nella maggior parte dei casi per via telefonica

(80,18%) mentre il 15,89% si è ripresentato in ambulatorio prima dei 10 giorni previsti. 16 pazienti sono stati persi al follow up. La percentuale dei pazienti ripresentatisi in ambulatorio non è stata differenzialmente significativa tra i due medici: 13,85% nel medico 1 e 16,78% nel medico 2 e, all'incirca, in linea con il tasso di riconsultazione del 18% osservato in un altro studio (542). Il tempo trascorso tra la prima visita e la seconda è stato mediamente di 6,53 giorni, dato che si correla bene con le tempistiche di tolleranza dei sintomi da parte del paziente (6-9 giorni) osservate in diversi studi (348) (470) (471) (472) (473). Non vi sono state differenze significative tra le caratteristiche dei pazienti ripresentatisi e quelli non ripresentatisi per quanto riguarda sesso, età, comorbidità preesistenti e abitudine al fumo. Allo stesso modo non ha differito significativamente nemmeno il quadro clinico di ripresentazione né per quanto riguarda persistenza di febbre > 38 °C né per quanto riguarda l'esame obiettivo. Nei 271 pazienti contattati tramite follow up telefonico a 10 giorni il 54,6% dichiarava di essere completamente guarito mentre il 40,6% aveva mostrato un miglioramento della tosse e delle condizioni cliniche generali ma non era completamente guarito. Questo dato era atteso poiché la durata media della tosse stimata in una review era di 17,8 giorni (26) ma si è scelto di compiere la valutazione a 10 giorni per avere maggior significatività nel confrontare pazienti che avevano ricevuto terapia antibiotica rispetto a quelli che non l'avevano ricevuta. Nessuno dei dati sopra riportati e relativi al follow up telefonico ha mostrato differenze significative valutando i due gruppi distintamente. I pazienti che non avevano ricevuto prescrizione di terapia si sono ripresentati a nuova visita in una percentuale pressoché sovrapponibile a quella dei pazienti che avevano ricevuto terapia (7,7% vs 8,9%); non vi sono state differenze significative nemmeno sull'outcome. Anche la prescrizione o meno di terapia antibiotica non si è mostrata correlata alla ripresentazione alla seconda visita e, in merito, non vi sono state differenze significative nemmeno per quanto riguarda la compliance alla terapia prescritta, la guarigione o il miglioramento della sintomatologia. Da sottolineare invece che dei 9 pazienti che hanno riferito peggioramento al follow up nessuno aveva ricevuto terapia antibiotica alla prima visita. Questo dato, che sembrerebbe al primo sguardo dar ragione ai medici che scelgono di prescrivere l'antibiotico anche in assenza di dati clinici rilevanti, deve

comunque essere visto alla luce di una serie completa di considerazioni. Per prima cosa va sottolineato che 1 di questi 9 pazienti non si è nemmeno ripresentato a visita e pertanto è andato incontro comunque a guarigione senza prescrizione di terapia antibiotica mentre altri due pazienti non hanno, comunque, ricevuto la prescrizione di terapia antibiotica nemmeno alla seconda visita andando, quindi, incontro a guarigione spontanea. Agli altri 6 pazienti, invece, è stata prescritta terapia antibiotica alla seconda visita. 4 hanno ricevuto un macrolide, 1 amoxicillina + ac. clavulanico e 1 ceftriaxone. Il paziente che ha ricevuto ceftriaxone alla seconda visita non aveva assunto la terapia sintomatica prescrittagli alla prima visita lasciando ipotizzare, con maggior probabilità, che si aspettasse la prescrizione di terapia antibiotica. A tutto ciò va aggiunto che i pazienti tornati in ambulatorio lamentando un peggioramento sono stati valutati mediamente in un tempo più ravvicinato seppur non in maniera significativa (4,75 giorni) rispetto alla media di tutti i pazienti tornati in ambulatorio e pertanto la valutazione anticipata non esclude l'ipotesi di un possibile miglioramento nei giorni successivi. Il ricorso alla visita lamentando un peggioramento dei sintomi, per quanto sopra può essere letto sia correlandolo ad un effettivo bisogno medico, che non ha comunque trovato riscontro nel nuovo esame obiettivo, sia ad un possibile tentativo di indurre maggiormente la prescrizione antibiotica. E' stato, infatti, dimostrato in diversi studi che la soddisfazione del paziente era inferiore quando veniva negata una terapia antibiotica da lui ritenuta necessaria (9) (19) e che i sintomi erano percepiti soggettivamente come maggiormente disabilitanti quando il medico rifiutava tale prescrizione (464) (465). Chiudendo questa riflessione si può comunque dire che solamente 6 pazienti su 257 (2,33%) a cui è stato negato l'antibiotico hanno mostrato un iniziale peggioramento e un successivo miglioramento dopo la prescrizione di terapia antibiotica e nessuno di questi ha comunque avuto complicanze di alcun tipo conseguenti ad un primo rifiuto. Il comportamento prescrittivo dei medici, in questo caso, è stato perlopiù in linea con le linee guida. Scegliere un macrolide, infatti, pare l'opzione più opportunamente percorribile di fronte ad un esame obiettivo negativo, nell'ipotesi di una polmonite interstiziale. Ad uno sguardo più generale gli antibiotici prescritti al primo follow up sono stati 18, dato che corrisponde al 35,3% dei 52 pazienti presentatisi. Questa

scelta, in linea con la prescrizione alla prima visita, è risultata maggiore nel medico 2 (45,8% vs 25,93). Nei pazienti in cui al primo follow up era stata fatta una prescrizione antibiotica si è osservato un miglioramento significativamente maggiore ad un ulteriore follow up a 10 giorni rispetto alla popolazione a cui era stata prescritta terapia sintomatica anche alla seconda visita. Questo dato potrebbe essere correlato sia all'implicita soddisfazione maggiore dei bisogni del paziente sia ad una reale necessità di terapia antibiotica in questi pazienti, pertanto non è possibile trarre conclusioni definitive anche in relazione alla bassa numerosità del campione analizzato. Va menzionato, inoltre, che in 13 dei 52 pazienti ripresentatisi a visita (25%) è stato scelto clinicamente di escludere la causa infettiva alla seconda visita orientandosi prevalentemente su asma e reflusso gastro-esofageo, 5 nel medico 1 e 8 nel medico 2.

I 5 pazienti che hanno manifestato una recidiva non hanno mostrato differenze significative per quanto riguarda il trattamento ricevuto (antibiotico o sintomatico). Tutti questi avevano comunque ricevuto una terapia iniziale. Valutando l'influenza del fattore fumo sui diversi parametri possiamo osservare che non vi è differenza statisticamente significativa sulla tempistica di presentazione alla prima visita, sulla ripresentazione o meno ad una seconda visita ambulatoriale e sull'outcome, inteso sia come scomparsa della tosse che come miglioramento soggettivo dei sintomi. La presenza di abitudine al fumo non ha influito nemmeno sulle scelte del medico che non ha prescritto maggiormente né la terapia antibiotica né un accertamento radiografico del torace alla prima visita o alla visita successiva. La popolazione dei fumatori non differiva significativamente per comorbidità da quella dei non fumatori.

Il tempo di presentazione alla prima visita è risultato correlato significativamente solo con la presenza di febbre ($p < 0,001$) e in particolare con febbre > 39 °C come dimostra il fatto che i 3 pazienti con tale temperatura corporea sono stati visitati tutti nei primi 3 giorni, con la presenza di tachicardia ($FC > 100$ bpm) ($p = 0,003$) e con un'età maggiore di 65 anni ($p = 0,004$). A tal proposito, se è ragionevole considerare clinicamente corretto una valutazione ravvicinata in pazienti con età maggiore di 65 anni o con febbre particolarmente elevata tale evenienza può rendere più difficile al

medico distinguere l'eziologia virale da quella batterica esponendolo al rischio di prescrivere inutilmente una terapia antibiotica o negarla a pazienti con effettiva necessità. Nonostante queste valutazioni nel nostro studio, tuttavia, non si è osservato un tasso di prescrizione antibiotica significativamente maggiore nei pazienti visitati precocemente. D'altro canto nemmeno la presenza di comorbidità, sia in generale che nello specifico, né la presenza di altri segni o sintomi sono risultate correlate al tempo di presentazione. Il fatto che anche l'outcome (miglioramento o guarigione) non sia risultato correlato significativamente a tale dato, inoltre, può far pensare ad una corretta scelta terapeutica da parte dei medici o, comunque, al fatto che la presenza di un elevato tasso di prescrizione antibiotica in generale abbia permesso di non misconoscere casi meritevoli di terapia antibiotica nonostante la precoce valutazione.

Un'ultima analisi è stata eseguita nell'intento di valutare l'effetto che avrebbe avuto l'algoritmo proposto da Metlay et al. (404) sulla popolazione in studio. La scelta di tale algoritmo è conseguente all'impossibilità di applicare l'algoritmo proposto dalle linee guida (324) per insufficienza dei dati raccolti. Secondo il lavoro di Metlay et al. è possibile escludere l'iniziale prescrizione di terapia antibiotica nei pazienti con esame obiettivo negativo, FC<100 bpm, FR<24 atti/minuto e T<38 °C. Utilizzando tale algoritmo sarebbe stato possibile escludere dalla prescrizione di terapia antibiotica 253 pazienti. Per i restanti 85 pazienti i medici avrebbero deciso comunque secondo il loro giudizio clinico. Considerando, quindi, solo la parte dei pazienti escludibili il medico 1 avrebbe prescritto 9 antibiotici in meno sul totale di 32 prescritti mentre il medico 2 avrebbe prescritto 25 antibiotici in meno su 49 prescritti con una riduzione rispettivamente del 28% e 51%. In totale si avrebbe avuta una riduzione media del 42%. Questo dato mostra, comunque, il miglior giudizio clinico-empirico del medico 1. Si pensi, infatti, che tale medico ha prescritto solo 9 antibiotici nei 149 pazienti ai quali non avrebbe dovuto prescriverlo, dato che corrisponde al 6%; il medico 2 invece ha prescritto antibiotici al 24% dei pazienti escludibili (25 su 104 pazienti). Sarebbe stato curioso valutare l'outcome di questi 34 pazienti per capire se effettivamente il risparmio di terapia antibiotica non avrebbe inciso sull'outcome. Visto, tuttavia, che è impossibile verificare a posteriori tale dato, è stato scelto di

effettuare un confronto tra l'outcome dei pazienti che non hanno ricevuto la terapia antibiotica in accordo con i criteri dell'algoritmo e l'outcome dei pazienti che non hanno ricevuto terapia antibiotica anche se non erano escludibili secondo i criteri dell'algoritmo. Per questi il criterio è rimasto il giudizio clinico del medico. Per quanto riguarda il ritorno a visita, i pazienti esclusi in accordo con la review hanno avuto un tasso dell'11,87% mentre quelli esclusi clinicamente un tasso del 28,9% ($p=0,006$). Andando poi ad osservare quanti pazienti erano effettivamente guariti a 10 giorni dalla visita si è visto che nel gruppo 1 erano guariti il 50,7% mentre nel gruppo 2 il 39,5% ($p=0,2$). Nel gruppo 1, inoltre, vi sarebbe stata una maggior percentuale di miglioramenti seppur non statisticamente significativa (83,1% vs 76,3%; $p=0,11$) e una minor percentuale di peggioramenti (3,2% vs 5,3%; $p=0,52$). Da questi dati si può ipotizzare che, utilizzando l'algoritmo di Metlay, a fronte di un minor numero di antibiotici prescritti non vi sarebbe stato un peggioramento dell'outcome. Tale dato, tuttavia, dovrebbe essere verificato in uno studio randomizzato, possibilmente su un campione maggiore.

9 Conclusioni

Lo studio ha dimostrato che la strategia empirica nell'affrontare il paziente con tosse espone il medico alla prescrizione di un'elevata percentuale di antibiotici (24%), non giustificabile in rapporto alla bassa frequenza di polmonite nei pazienti con infezione delle vie respiratorie (5% (381)). È stato possibile osservare, inoltre, che tale percentuale è legata perlopiù alla scelta del medico e non ad una distorsione del rapporto medico-paziente. Vi è, infatti, forte correlazione con alcuni segni o sintomi presentati alla visita e con il quadro generale di base del paziente (età e comorbidità). Resta tuttavia evidente che la capacità di gestire il rapporto medico-paziente è in grado di influenzare, in generale, la percentuale di terapia antibiotica prescritta. Se non si può escludere, infatti, una diversità di comportamento dei pazienti, bisogna ipotizzare, comunque, che la differenza maggiore è fatta, anche in questo caso, dall'abitudine prescrittiva del medico. È possibile solo tramite questa spiegazione, infatti, farsi una ragione della notevole variabilità interoperatore nel prescrivere terapia antibiotica (16,41% vs 34,27%). Rileggendo i dati raccolti alla luce degli studi clinici è evidente, inoltre, che permane diffuso l'erroneo pensiero che vede in alcuni reperti, come la presenza di muco purulento o di essudato tonsillare, un valido motivo per prescrivere terapia antibiotica.

Se è stato possibile dimostrare un eccesso quantitativo nella prescrizione della terapia antibiotica, il risultato è stato migliore dal punto di vista qualitativo. La scelta fatta riguardo alla classe di antibiotici, infatti, è stata perlopiù rispettosa delle linee guida, anche se, in alcuni casi, l'utilizzo preferenziale di antibiotici di seconda scelta è parso eccessivo, seppur quasi sempre legato alle condizioni cliniche di base. Questo si è ben evidenziato considerando l'elevata percentuale di cefalosporine prescritte (33,3%). L'outcome, misurato sia come guarigione che come miglioramento soggettivo, non si è mostrato correlato alla terapia prescritta, così come non si è mostrata correlata la percentuale di pazienti tornati in ambulatorio ad una seconda visita. Ciò, tuttavia, per il disegno dello studio, può solo dimostrare che i medici hanno preso delle scelte che non si sono ripercosse

negativamente sui meccanismi di guarigione.

Un'analisi comparativa ha permesso di concludere che, applicare i criteri clinici esposti da Metlay et al. in una review (404), avrebbe ridotto del 42% la prescrizione antibiotica generale senza, probabilmente, peggiorare l'outcome. Per confermare tale dato sarebbe comunque necessario eseguire uno studio randomizzato. Interessante sarebbe poi stato, poter osservare l'utilità della misurazione rapida della PCR, recentemente introdotta nelle linee guida (324) ma ancora di scarso, se non nullo utilizzo presso i medici di medicina generale italiani, nel ridurre ulteriormente la prescrizione di terapia antibiotica senza peggiorare l'outcome. Anche tale dato potrebbe essere testato con un successivo studio randomizzato.

Bibliografia

1. **Control, Centers for Disease.** Ten great public health achievement - United States 1900-1999. *Morb Mortal Wkly Rep.* 1999, Vol. 48, 241-243.
2. **McCraig LF, Huges JM.** Trends in antimicrobial drug prescribing among office-based physicians in the United States. *JAMA.* 1995, Vol. 273, 214-219.
3. **Gonzales R, Steiner JF, Sande MA.** Antibiotic prescribing for adults with colds, upper respiratory tract infections, and bronchitis by ambulatory care physicians. *JAMA.* 1997, Vols. 278 (11): 901– 4.
4. **Nyquist A, Gonzales R, Steiner JF, et al.** Antibiotic prescribing for children with colds, upper respiratory tract infections, and bronchitis. *JAMA.* 1998, Vol. 279, 875-877.
5. **Swartz RH, Freij BJ, Ziai M, et al.** Antimicrobial prescribing for acute purulent rhinitis in children. *Pediatr Infect Dis J.* 1997, Vol. 16, 185-190.
6. **McIsaac WJ, Butler CC.** Does clinical error contribute to unnecessary antibiotic use? *Med Decis Making.* 2000, Vol. 20, 33-38.
7. **Petur, Petursson.** GPs' reason for non-pharmacological prescribing of antibiotics. *Scan J Prim Health Care.* 2005, Vol. 23, 120-125.
8. **Vinson DC, Lutz LJ.** The effect of parental expectations on treatment of children with a cough: a report from ASPN. *J Fam Pract.* 1993, Vol. 37 (1), 23-27.
9. **Hamm RM, Hicks RJ, Bemben DA.** Antibiotics and respiratory infections: are patients more satisfied when expectations are met? *J Fam Pract.* 1996, Vol. 43 (1), 56-62.
10. **Watson RL, Dowell SF, Jayaraman M, et al.** Antimicrobial use for pediatric upper respiratory infections: Reported practice, actual practice and parent beliefs. *Pediatrics.* 1999, Vol. 104, 1251-1257.
11. **Barden LS, Dowell SF, Schwartz B, Lackey C.** Current attitudes regarding use of antimicrobial agents: Results from physicians' and parents' focus group discussion. *Clin Pediatr.* 1998, Vol. 37, 665-671.
12. **Avorn J, Soumerai SB.** Improving drug-therapy decisions through educational outreach. A randomised controlled trial of academically based "detailing". *N Engl J Med.* 1983, Vol. 308, 1457-1463.
13. **PR, Grob.** Antibiotic prescribing practices and patient compliance in the community. *Scand J Infect Dis.* 1992, Vol. 83, 7-14.
14. **G, Ruoff.** Upper respiratory tract infections in family practice. *Pediatr Infect Dis J.* 1998, Vol. 17 (Suppl 8), S73-S78.
15. **Dosh SA, Hickner JM, Mainous AG III, et al.** Predictors of antibiotic prescribing for nonspecific upper respiratory infections, acute bronchitis, and acute sinusitis. An UPRNet study. Upper Peninsula Research Network. *J Fam Pract.* 2000, Vol. 49, 407-414.
16. **Kumar S, Little P, Britten N.** Why do general practitioners prescribe antibiotics for sore throat? Grounded theory interview study. *Br Med J.* 2003, Vol. 326, 138-143.
17. **Bjornsdottir I, Hansen EH.** Intentions, strategies and uncertainty inherent in antibiotic prescribing. *Eur J Gen Pract.* 2002, Vol. 8, 18-24.
18. **Fendick AM, Saint S, Brook I, Jacobs MR, Pelton S, Sethi S.** Diagnosis and treatment of upper respiratory tract infections in the primary care setting. *Clin Therap.* 2001, Vol. 23, 1683-1706.
19. **Butler CC, Rollnick S, Pill R, Maggs-Rapport F, Stott N.** Understanding the culture of prescribing: qualitative study of general practitioners' and patients' perceptions of antibiotics for sore throats. *Br Med J.* 1998, Vol. 317, 637-642.
20. **Richman P, Garra G, Eskin B, Nashed A, Cody R.** Oral antibiotic use without consulting a physician: a survey of ED patients. *Am J Emerg Med.* 2001, Vol. 19, 57-60.
21. **Mangione-Smith R, Elliott MN, Stivers T, McDonald L, Heritage J, McGlynn EA.** Racial/Ethnic variation in parent expectations for antibiotics: implication for public health campaigns. *Pediatrics.* 2004, Vol. 113, e385-e394.
22. **Zoorob RJ, Larzelere MM, Malpani S, Zoorob R.** Use and perceptions of antibiotics for upper respiratory infections among college students. *J Fam Pract.* 2001, Vol. 50 (1), 32-37.
23. **D, Woodwell.** National ambulatory medical care survey: 1998 summary. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics, 2000.
24. **Britt H, Miller CC, Knox S, et al.** General practice activity in Australia 2001-2002. Canberra ACT, Australia: Australian Institute of Health and Welfare, 2002.

25. **WHO.** The global burden of disease: 2004 update. Geneva, World Health Organization, 2008.
26. **Ebell MH, Lundgren J, Youngpairoj S.** How long does a cough last? Comparing patients's expectations with data from a systematic review of the literature. *Ann Fam Med.* 2013, Vol. 11, 5-13.
27. **Avorn J, Solomon DH.** Cultural and economics factors that (mis)shape antibiotic use: The nonpharmacologic basis of therapeutics. *Ann Intern Med.* 2000, Vol. 133, 128-135.
28. **Cals JW, Ament AJ, Hood K, Butler CC, Hopstaken RM, Wassin.** C-reactive protein point of care testing and physician communication skills training for lower respiratory tract infections in general practice: economic evaluation of a cluster randomized trial. *J Eval Clin Pract.* 2011, Vol. 17 (6), 1059-1069.
29. **Steinman MA, Landfeld CS, Gonzales R.** Predictors of broad-spectrum antibiotic prescribing for acute respiratory tract infections in adult primary care. *JAMA.* 2003, Vol. 289 (6), 719-725.
30. **Macfarlane JT, Holmes WF, Macfarlane RM.** Reducing reconsultations for acute lower respiratory tract illness with an information leaflet: a randomized controlled study of patients in primary care. *Br J Gen Pract.* 1997, Vol. 47, 719-722.
31. **Gonzales R, Steiner JF, Lum A, Barrett PH Jr.** Decreasing antibiotic use in ambulatory practice: impact of a multidimensional intervention on the treatment of uncomplicated acute bronchitis in adults. *JAMA.* 1999, Vol. 281, 1512-1519.
32. **Altinier A, Brockmann S, Sielk M, Wilm S, Wegscheider K, Abholz HH.** Reducing antibiotic prescriptions for acute cough by motivating GPs to change their attitude communication and empowering patients: a cluster-randomized intervention study. *J Antimicrob Chemoter.* 2007, Vol. 60, 638-644.
33. **Seppala H, Klaukka T, Vuopio-Varkila J, et al.** The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. *N Engl J Med.* 1997, Vol. 337, 441-446.
34. **Undem BJ, Carr MJ.** Pharmacology of afferent nerve activity. *Respir Res.* 2001, Vols. 2:44-234.
35. **PJ., Barnes.** Neurogenic inflammation in the airways. *Respir Physiol.* 2001, Vols. 125: 54-145.
36. **Undem BJ, Carr MJ, Kollarik M.** Physiology and plasticity of putative cough fibres in the guinea pig. *Pulm Pharmacol Ther.* 2002, Vols. 15:8-193.
37. **Chung KF, Widdicombe JG, Boushey HA.** Cough: Causes, Mechanisms and Therapy. *Blackwell Publishing Ltd.* 2003, Vols. ISBN 1-4051-1634-X.
38. **Guidelines, ACCP Evidence-Based Clinical Practice.** Diagnosis and Management of Cough. 2006, Vol. 129: supplemento.
39. **Irwin R, Madison JM.** The diagnosis and treatment of cough. *N Engl J Med.* 2000, Vols. 343:1715–1721.
40. **Curley FJ, Irwin RS, Pratter MR, et al.** Cough and the common cold. *Am Rev Respir Dis.* 1988, Vols. 138:305– 311.
41. **Dicpinigaitis PV, Allusson VRC, Baldanti A, Nalamati JR.** Ethnic and gender differences in cough reflex sensitivity. *Respiration.* 2001, Vols. 68 (5): 480– 482.
42. **Yeo WW, Maclean D, Richardson PJ, Ramsay LE.** Cough and enalapril: assessment by spontaneous reporting and visual analogue scale under double-blind conditions. *Br J Clin Pharmacol.* 1991, Vols. 31 (3): 356– 9.
43. **Fujimura M, Sakamoto S, Kamio Y, Matsuda T.** Sex difference in the inhaled tartaric acid cough threshold in non-atopic healthy subjects. *Thorax.* 1990, Vol. 45, 633-634.
44. **Dicpinigaitis PV, Rauf K.** The influence of gender on cough reflex sensitivity. *Chest.* 1998, Vol. 113, 1319-1321.
45. **Fujimura M, Kasahara K, Kamio Y, Naruse M, Hashimoto T, Matsuda T.** Female gender as a determinant of cough threshold to inhaled capsaicin. *Eur Respir J.* 1996, Vol. 9, 1624-1626.
46. **French C, Irwin RS, Fletcher KE, et al.** Evaluation of a cough-specific-quality-of-life questionnaire. *Chest.* 2002, Vols. 121: 1123– 1131.
47. **A., Morice.** Epidemiology of cough. *Pulm Pharmacol Ther.* 2002, Vols. 15:253– 259.
48. **Irwin RS, Pratter MR, Holland PS, et al.** Postnasal drip causes cough and is associated with reversible upper airway obstruction. *Chest.* 1984, Vols. 85:346– 352.
49. **Irwin RS, Curley FJ, French CL.** Chronic cough: the spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy. *Am Rev Respir Dis.* 1990, Vols. 141:640– 647.

50. **Pratter MR, Bartter T, Akers S, et al.** An algorithmic approach to chronic cough. *Ann Intern Med.* 1993, Vols. 119:977– 983.
51. **Bucca C, Rolla G, Scappaticci E, et al.** Extrathoracic and intrathoracic airway responsiveness in sinusitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1995, Vols. 95:52– 59.
52. **Mello CJ, Irwin RS, Curley FJ.** Predictive values of the character, timing, and complications of chronic cough in diagnosing its cause. *Arch Intern Med.* 1996, Vols. 156:997– 1003.
53. **Madison JM, Irwin RS.** Cough. *Comprehensive Respiratory Medicine.* In: Albert R, Spiros S, Jett J, eds. London: Mosby,, 1999, 15.1.
54. **Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA, Lanza DC, Marple BF, Nicklas RA, et al.** Rhinosinusitis: establishing definitions for clinical research and patient care. *J Allergy Clin Immunol .* 2004, Vols. 114:155-212.
55. **D., Mitchel.** Rhinitis and sinusitis. *Comprehensive Respiratory Medicine.* In: Albert R, Spiros London: Mosby, 1999, 31.1.
56. **Gwaltney JM Jr, Scheld WM, Sande MA, et al.** The microbial etiology and antimicrobial therapy of adults with acute community-acquired sinusitis: a fifteen-year experience at the University of Virginia and review of other selected studies. *J Allergy Clin Immunol.* 1992, Vol. 90, 457-462.
57. **Berg O, Carenfelt C, Kronvall G.** Bacteriology of maxillary sinusitis in relation to character of inflammation and prior treatment. *Scand J Infect Dis.* 1988, Vol. 20, 511-516.
58. **Gwaltney J, Syndor A, Sande M.** Etiology and antimicrobial treatment of acute sinusitis. *Otol Rhinol Laryngol.* 1981, Vol. 90, 68-71.
59. **I, Brook.** Microbiology and management of sinusitis. *J Otolaryngol.* 1996, Vol. 25, 249-256.
60. **Mackay IS, Durham SR.** Perennial rhinitis. *Br Med J.* 1998, Vols. 316: 917– 20.
61. **Dykewicz MS1, Hamilos DL.** Rhinitis and sinusitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2010, Vols. Feb;125(2 Suppl 2):S103-15.
62. **Axelsson A, Runze U.** Comparison of subjective and radiological findings during the course of maxillary sinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1983, Vol. 92, 75-77.
63. **Williams JW Jr, Simel DL, Roberts L, et al.** Clinical evaluation for sinusitis. MAKING the diagnosis by history and physical examination. *Ann Intern Med.* 1992, Vol. 117, 705-710.
64. **Williams JW Jr, Roberts L Jr, Distell B, et al.** Diagnosing sinusitis by x-ray: is a single Waters view adequate? *J Gen Intern Med.* 1992, Vol. 7, 481-485.
65. **Rosenfeld RM, Andes D, Bhattacharyya N, et al.** Clinical practice guideline: Adult sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007, Vol. 137, S1-S31.
66. **Partnership, Sinus Allergy Health.** Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000, Vol. 123 (Suppl), S1-S32.
67. **Irwin RS, Boulet LP, Cloutier MM, Fuller R, Gold PM, Hoffstein V et al.** Managing cough as a defense mechanism and as a symptom—a consensus panel report of the American College of Chest Physicians. *Chest.* 1998, Vols. 114 (2 Suppl. Managing): 133S– 81S.
68. **LaCroix JS, Ricchetti A, Lew D, et al.** Symptoms and clinical and radiological signs predicting the presence of pathogenic bacteria in acute rhinosinusitis. *Acta Otolaryngol.* 2002, Vol. 122, 192-196.
69. **Hays GC, Mullard JE.** Can nasal bacterial flora be predicted from clinical findings? *Pediatrics.* 1972, Vol. 49, 596-599.
70. **Winther B, Brofeldt S, Gronborg H, et al.** Study of bacteria in the nasal cavity and nasopharynx during naturally acquired common colds. *Acta Otolaryngol.* 1984, Vol. 98, 315-320.
71. **B, Winther.** Effects on nasal mucosa of upper respiratory viruses (common cold). *Dan Med Bull.* 1994, Vol. 41, 193-204.
72. **Lund VJ, Kennedy DW, and the Staging and Therapy Group.** Quantification for staging sinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngo.* 1995, Vol. 167(Suppl), 17-21.
73. **Lau J, Zucker D, Engels EA, et al.** Diagnosis and treatment of acute bacterial rhinosinusitis. *Evidence Report/technology Assessment N°9.* Rockville: Agency for Health Care Policy and Research, 1999.
74. **Gwaltney JM Jr, Phillips CD, Miller RD, et al.** Computed tomographic study of the common cold. *N Engl J Med.* 1994, Vols. 330:25– 30.
75. **Bhattacharyya T, Piccirillo J, Wippold FN.** Relationship between patient-based descriptions of sinusitis and paranasal sinus computed tomographic findings. *Arch Otolaryngol.* 1997, Vol. 123, 1189-1192.

76. **Van Buchem FL, Knottnerus JA, Schrijnemaekers VJ, et al.** Primary-care-based randomised placebo-controlled trial of antibiotic treatment in acute maxillary sinusitis. *Lancet*. 1997, Vols. 349:683– 687.
77. **Bucher HC, Tschudi P, Young J, et al.** Effect of amoxicillin/clavulanate in clinically diagnosed acute rhinosinusitis: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial in general practice. *Arch Intern Med*. 2003, Vols. 163:1793– 1798.
78. **Dolor RJ, Witsell DL, Hellkamp AS, Williams JW Jr., Califf RM, Simel DL.** Comparison of cefuroxime with or without intranasal fluticasone for the treatment of rhinosinusitis. The CAFFS Trial: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001, Vols. 286(24):3097-105.
79. **Falagas ME1, Giannopoulou KP, Vardakas KZ, Dimopoulos G, et al.** Comparison of antibiotics with placebo for treatment of acute sinusitis: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis*. 2008, Vols. Sep;8(9):543-52.
80. **Ip S, Fu L, Balk E, et al.** Update on acute bacterial rhinosinusitis. *Evidence Report/Technology Assessment N° 124*. AHRQ Publication N°05 E020-2 Rockville: Agency for Healthcare Research and quality, 2005.
81. **Williams JW Jr, Aguilar C, Cornell J, et al.** Antibiotics for acute maxillary sinusitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003, Issue 2.
82. **De Ferranti SD, Ioannidis JP, Lau J, Anninger WV, Barza M.** Are amoxicillin and folate inhibitors as effective as other antibiotics for acute sinusitis? A meta-analysis. *BMJ*. 1998, Vols. 317(7159):632-7.
83. **Ahovuo-Saloranta A, Borisenko OV, Kovanen N, Varonen H, Rautakorpi UM, Williams JW Jr., et al.** Antibiotics for acute maxillary sinusitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008, 16(2).
84. Canadian guidelines for acute bacterial rhinosinusitis. *Canadian Family Physician*. 2014, Vols. 60; 3: 227-234.
85. **Snow V, Mottur-Pilson C, Hicker JM.** Principles of appropriate antibiotic use for acute sinusitis in adults. *Ann Intern Med*. 2001, Vol. 134, 495-497.
86. **Fokkens W, Lund V, Bachert C, et al.** EAACI position paper on rhinosinusitis and nasal polyps: executive summary. *Allergy*. 2005, Vol. 60, 583-601.
87. **Hickner JM, Bartlett JG, Besser RE, et al.** Principles of appropriate antibiotic use for acute rhinosinusitis in adults: background. *Ann Intern Med*. 2001, Vol. 134, 498-505.
88. **Brandileone MC, Di Fabio JL, Vieira VS, Zanella RC, Casagrande ST, Pignatari AC et al.** Geographic distribution of penicillin resistance of *Streptococcus pneumoniae* in Brazil: genetic relatedness. *Microb Drug Resist*. 1998, Vols. 4 (3): 209– 17.
89. **Naclerio RM, Proud D, Togias AG, Adkinson NF Jr, Meyers DA, Kagey-Sobotka A et al.** Inflammatory mediators in late-phase antigen-induced rhinitis. *N Engl J Med*. 1985, Vol. 313: 6570.
90. **1988– 2007, Canadian Bacterial Surveillance Network. Percentage of penicillin non-susceptible *S. pneumoniae* in Canada:**
91. **Irwin RS, Corrao WM, Pratter MR.** Chronic persistent cough in the adult: the spectrum and frequency of causes and successful outcome of specific therapy. *Am Rev Respir Dis*. 1981, Vols. 123:413– 417.
92. **Smyrnios NA, Irwin RS, Curley FJ.** Chronic cough with a history of excessive sputum production: the spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy. *Chest*. 1995, Vols. 108:991– 997.
93. **Meltzer EO, Charous BL, Busse WW, et al.** Added relief in the treatment of acute recurrent sinusitis with adjunctive mometasone furoate nasal spray: the Nasonex Sinusitis Group. *J Allergy Clin Immunol*. 2000, Vols. 106:630– 637.
94. **RM., Naclerio.** Allergic rhinitis. *N Engl J Med*. 1991, Vols. 325:860– 869.
95. **Yanez A, Rodrigo GJ.** Intranasal corticosteroids versus topical H1 receptor antagonists for the treatment of allergic rhinitis: a systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002, Vols. 89:479– 484.
96. **Scadding GK, Lund VJ, Jacques LA, et al.** A placebo-controlled study of fluticasone propionate aqueous nasal spray and beclomethasone dipropionate in perennial rhinitis: efficacy in allergic and non-allergic perennial rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 1995, Vols. 25:737– 743.
97. **Berger WE, Fineman SM, Lieberman P, et al.** Double-blind trials of azelastine nasal spray monotherapy versus combination therapy with loratadine tablets and beclomethasone nasal spray in patients with seasonal allergic rhinitis: Rhinitis Study Groups. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1999, Vols. 82:535– 541.

98. **LaForce C, Dockhorn RJ, Prenner BM, et al.** Safety and efficacy of azelastine nasal spray (Astelin NS) for seasonal allergic rhinitis: a 4-week comparative multicenter trial. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1996, Vols. 76:181– 188.
99. **LJ., Rosenwasser.** Treatment of allergic rhinitis. *Am J Med.* 2002, Vols. 113(suppl):17S– 24S.
100. **Donnelly AL, Glass M, Minkwitz MC, et al.** The leukotriene D4-receptor antagonist, ICI 204,219, relieves symptoms of acute seasonal allergic rhinitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995, Vols. 151:1734– 1739.
101. **Ciprandi G, Buscaglia S, Catrullo A, et al.** Loratadine in the treatment of cough associated with allergic rhinoconjunctivitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1995, Vols. 75:115– 120.
102. **Lilienfield LS, Rose JC, Princiotta JV.** Antitussive activity of diphenhydramine in chronic cough. *Clin Pharmacol Ther.* 1976, Vols. 19:421– 425.
103. **DeShazo RD, Chapin K, Swain RE.** Fungal sinusitis. *N Engl J Med.* 1997, Vols. 337:254– 259.
104. **Bronsky EA, Druce H, Findlay SR, et al.** A clinical trial of ipratropium bromide nasal spray in patient with perennial nonallergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1995, Vol. 95, 1123-1127.
105. **Crossman J, Banov C, Boggs P, et al.** Use of ipratropium bromide nasal spray in chronic treatment of nonallergic perennial rhinitis alone and in combination with other perennial rhinitis medications. *J Allergy Clin Immunol.* 1995, Vol. 95, 1123-1127.
106. **Sakchainanont B, Ruangkanhasetr S, Chantarojanasiri T, et al.** Effectiveness of antihistamines in common cold. *J Med Assoc Thai.* 1990, Vols. 73:96– 101.
107. **Mossad SB, Macknin ML, Medendorp SV, et al.** Zinc gluconate lozenges for treating the common cold: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Intern Med.* 1996, Vols. 125:81– 88.
108. **Winther B, Brofeldt S, Christensen B, et al.** Light and scanning electron microscopy of nasal biopsy material from patients with naturally acquired common colds. *Acta Otolaryngol (Stockh).* 1984, Vol. 97, 309-318.
109. **Winther B, Farr B, Turner RB, et al.** Histopathologic examination and enumeration of polymorphonuclear leukocytes in the nasal mucosa during experimental rhinovirus colds. *Acta Otolaryngol (Stockh).* 1984, Vol. 413 (Suppl), 19-24.
110. **D, Proud.** Epithelial derived cytokines and the modulation by virus infection. Proceedings I Madrid, Spain, XVI European Congress of Allergology and Clinical Immunology (ECACI), 1995, 357-362.
111. **Choi AMK, Jacoby DB.** Influenza A infection induces interleukin-8 gene expression in human airway epithelial cells. *FEBS Lett.* 1992, Vol. 309, 327-329.
112. **Noah TL, Becker S.** Respiratory Syncytial virus-induced cytokine production by a human bronchial epithelial cell line. *Am J Physiol.* 1993, Vol. 265, L472-L478.
113. **French CT, Fletcher KE, Irwin RS.** Gender differences in health-related quality of life in patients complaining of. *Chest.* 2004, Vols. 125:482– 488.
114. **Madison JM, Irwin RS.** Pharmacotherapy of chronic cough in adults. *Expert Opin Pharmacother.* 2003, Vols. 4:1039– 1048.
115. **Schaefer OP, Irwin RS.** Unsuspected bacterial suppurative disease of the airways presenting as chronic cough. *Am J Med.* 2003, Vols. 114:602– 606.
116. **RS., Irwin.** Ex-smoker with productive cough, weight loss, and draining lesion. *Chest.* 2002, Vols. 122:1837– 1839.
117. **Irwin RS, Madison JM.** Diagnosis and treatment of chronic cough due to gastro-esophageal reflux disease and postnasal drip syndrome. *Pulm Pharmacol Ther.* 2002, Vols. 15:261– 266.
118. **Sperber SJ, Hendley JO, Hayden FG, et al.** Effects of naproxen on experimental rhinovirus colds: a randomized, double-blind, controlled trial. *Ann Intern Med.* 1992, Vols. 117: 37-41.
119. **Puhakka T, Makela MJ, Alanen A, et al.** Sinusitis in the common cold. *J Allergy Clin Immunol.* 1998, Vols. 102:403– 408.
120. **Naclerio RM, Proud D, Lichtenstein LM, et al.** Kinins are generated during experimental rhinovirus colds. *J Infect Dis.* 1988, Vol. 157, 133-142.
121. **JO, Hendley.** Epidemiology, pathogenesis, and treatment of the common cold. *Seminars in Pediatric Infectious Disease.* 1998, Vol. 9 (1), 50-55.
122. **Gaffey MJ, Kaiser DL, Hayden FG.** Ineffectiveness of oral terfenadine in natural colds: evidence against histamine as a mediator of common cold symptoms. *Pediatr Infect Dis J.* 1988, Vols. 7:223– 228.

123. **Berkowitz RB, Tinkelman DG.** Evaluation of oral terfenadine for treatment of the common cold. *Ann Allergy.* 1991, Vols. 67:593– 597.
124. **Berkowitz RB, Connell JT, Dietz AJ, et al.** The effectiveness of the nonsedating antihistamine loratadine plus pseudoephedrine in the symptomatic management of the common cold. *Ann Allergy.* 1989, Vols. 63:336– 339.
125. **Jefferson TO, Tyrrell D.** Antivirals for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev (database online).* Issue 3, 2001.
126. **Hayden FG, Turner RB, Gwaltney JM, et al.** Phase II randomized, double-blind, placebo-controlled studies of rupintrivir nasal spray 2-percent suspension for prevention and treatment of experimentally induced rhinovirus colds in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003, Vols. 47:3907– 3916.
127. **McGarvey LP, Heaney LG, Lawson JT, et al.** Evaluation and outcome of patients with chronic non-productive cough using a comprehensive diagnostic protocol. . *Thorax.* 1998, Vol. 53, 738-743.
128. **ER., McFadden.** Exertional dyspnea and cough as preludes to acute attacks of bronchial asthma. *N Engl J Med.* 1975, Vol. 292, 555-559.
129. **Dicpinigaitis PV, Dobkin JB, Reichel J.** Antitussive effect of the leukotriene receptor antagonist zafirlukast in subjects with cough-variant asthma. . *J Asthma.* 2002, Vol. 39, 291-297.
130. **Fujimura M, Sakamoto S, Kamio Y, et al.** Cough receptor sensitivity and bronchial responsiveness in normal and asthmatic subjects. *Eur Respir J.* 1992, Vol. 5, 291-295.
131. **Di Franco A, Dente FL, Giannini D, et al.** Effects of inhaled corticosteroids on cough threshold in patients with bronchial asthma. *Pulm Pharmacol Ther.* 2001, Vol. 14, 35-40.
132. **Garcia CO, Pascual TP, Alvarez AA, et al.** Tos como equivalente asmático: características clínicas y funcionales; estudio de 63 casos. *Arch Broncopneumol.* 1998, Vol. 34, 232-236.
133. **Niimi A, Matsumoto H, Minakuchi M, et al.** Airway remodeling in cough-variant asthma. *Lancet.* 2000, Vol. 356, 564-565.
134. **Irwin RS, French CT, Smyrnios NA, et al.** Interpretation of positive results of a methacholine inhalation challenge and 1 week of inhaled bronchodilator use in diagnosing and treating cough-variant asthma. *Arch Intern Med.* 1997, Vol. 157, 1981-1987.
135. **Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, et al.** Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999: this official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000, Vol. 161, 309-329.
136. **Cherian S, Greenberger PA, Patterson R.** Outcome of cough variant asthma treated with inhaled steroids. *Ann Allergy.* 1994, Vol. 73, 478-480.
137. **Doan T, Patterson R, Greenberger PA.** Cough variant asthma: usefulness of a diagnostic therapeutic trial with prednisone. *Ann Allergy.* 1992, Vol. 69, 505-509.
138. **Brightling CE, Ward R, Goh KL, et al.** Eosinophilic bronchitis is an important cause of chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999, Vol. 160, 406-410.
139. **Carney IK, Gibson PG, Muree-Allen K, et al.** A systematic evaluation of mechanisms in chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997, Vol. 156, 211-216.
140. **Ayik SO, Basoglu OK, Erdnic M, et al.** Eosinophilic bronchitis as a cause of chronic cough. *Respir Med.* 2003, Vol. 97, 695-701.
141. **Brightling CE, Bradding P, Symon FA, et al.** Mast-cell infiltration of airway smooth muscle in asthma. *N Engl J Med.* 2002, Vol. 346, 1699-1705.
142. **Lemiere C, Efthimiadis A, Hargreave FE.** Occupational eosinophilic bronchitis without asthma: an unknown occupational airway disease. *J Allergy Clin Immunol.* 1997, Vol. 100, 852-853.
143. **Gibson PG, Hargreave FE, Grigis-Gabardo A, et al.** Chronic cough with eosinophilic bronchitis: examination for variable airflow obstruction and response to corticosteroid. *Clin Exp Allergy.* 1995, Vol. 25, 127-132.
144. **Brightling CE, Ward R, Wardlaw AJ, et al.** Airway inflammation, airway responsiveness and cough before and after inhaled budesonide in patients with eosinophilic bronchitis. *Eur Respir J.* 2000, Vol. 15, 682-686.
145. **Brightling CE, Woltmann G, Wardlaw AJ, et al.** Development of irreversible airflow obstruction in a patient with eosinophilic bronchitis without asthma. *Eur Respir J.* 1999, Vol. 14, 1228-1230.
146. **Hancox RJ, Leigh R, Kelly MM, et al.** Eosinophilic bronchitis. *Lancet.* 2001, Vol. 358, 1104.

147. **Fujimura M, Nishizawa Y, Nishitsuji M, et al.** Longitudinal decline in pulmonary function in atopic cough and cough variant asthma. *Clin Exp Allergy*. 2003, Vol. 33, 588-594.
148. **Berry MA, Brightling CE, Hargadon B, et al.** Observational study of the natural history of eosinophilic bronchitis. *Clin Exp Allergy*. 2005, Vol. 35, 598-601.
149. **Pizzichini E, Pizzichini MM, Gibson P, et al.** Sputum eosinophilia predicts benefit from prednisone in smokers with chronic obstructive bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998, Vol. 158, 1511-1517.
150. **Brightling CE, Monteiro W, Ward R, et al.** Sputum eosinophilia and short-term response to prednisolone in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Lancet*. 2000, Vol. 356, 1480-1485.
151. **Adams P, Hendershoot G, Ma M.** Current estimates from the National Health Interview Survey, 1996. Hyattsville, MD: National Center for Statistics; US department of Health Statistics, 1999.
152. **Mannino D, Homa D, Akinbami I, et al.** Chronic obstructive pulmonary disease surveillance: United States 1971-2000. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2002, Vol. 51, 1-13.
153. **Mannino D, Gagnon R, Petty T, et al.** Obstructive lung disease and low lung function in adults in the United States: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med*. 2000, Vol. 160, 1683-1689.
154. **Irwin RS, Rosen MJ, Braman SS.** Cough: a comprehensive review. *Arch Intern Med*. 1977, Vol. 137, 1186-1191.
155. **Burrows B, Lebowitz M, Camilli A, et al.** Longitudinal changes in forced expiratory volume in one second in adults: methodologic considerations and findings in healthy non-smokers. *Am Rev Respir Dis*. 1986, Vol. 133, 974-980.
156. **Peto R, Spetzer F, Cochrane A, et al.** The relevance in adults of airflow obstruction, but not of mucous hypersecretion, to mortality from chronic obstructive lung disease: results from twenty years of prospective observation. *Am Rev Respir Dis*. 1983, Vol. 128, 491-500.
157. **K, Palmer.** The role of smoking in bronchitis. *Br Med J*. 1954, Vol. 1, 1473-1474.
158. **Coultas D, Douglas M, Gagnon C, et al.** The health impact of undiagnosed airflow obstruction in a national sample of United States adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001, Vol. 164, 372-377.
159. **Wydner E, Kaufman P, Lerrer R, et al.** A short term follow up study on ex-cigarette smokers: with special emphasis on persistent cough and weight gain. *Am Rev Respir Dis*. 1967, Vol. 96, 645-655.
160. **Staykova T, Black P, Chacko F, et al.** Prophylactic antibiotic therapy for bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004, Issue 4.
161. **Saint S, Bent S, Vittinghoff E, et al.** Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a meta-analysis. *JAMA*. 1995, Vol. 273, 957-960.
162. **Allegra I, Blasi F, deBernardt B, et al.** Antibiotic treatment and baseline severity of disease in acute exacerbations of chronic bronchitis: a re-evaluation of previously published data of a placebo controlled randomized study. *Pulm Pharmacol Ther*. 2001, Vol. 14, 149-155.
163. **Jones A, Rowe B.** Bronchopulmonary hygiene physical therapy for chronic obstructive pulmonary disease and bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004, Issue 2.
164. **McCorry D, Brown C, Gelfand S, et al.** Management of acute exacerbations of COPD: a summary and appraisal of published evidence. *Chest*. 2001, Vol. 119, 1190-1209.
165. **Sestini P, Renzoni E, Robinson E, et al.** Short acting β_2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004, Issue 2.
166. **Klock L, Miller T, Morris A, et al.** A comparative study of atropine sulphate and isoproterenol Hydrochloride in chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis*. 1975, Vol. 112, 371-376.
167. **Taylor D, Buick B, Kinney C, et al.** The efficacy of orally administered theophylline, inhaled salbutamol, and a combination of the two as chronic therapy in the management of chronic bronchitis with reversible airflow obstruction. *Am Rev Respir Dis*. 1985, Vol. 131, 747-751.
168. **Silins R, Marlin G.** Evaluation of domiciliary treatment with terbutaline by wet nebulization in patients with chronic bronchitis and emphysema. *Aust N Z J Med*. 1985, Vol. 15, 230-234.
169. **Wilson R, Connellan S.** Domiciliary nebulized salbutamol solution in severe chronic airway obstruction. *Am Rev Respir Dis*. 1980, Vol. 35, 873-876.
170. **Ghafari M, Patil K, Kass I.** Sputum changes associated with the use of ipratropium bromide. *Chest*. 1984, Vol. 86, 387-393.

171. **Casaburi R, Mahler D, Jones P, et al.** A long-term evaluation of once-daily inhaled ipratropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2002, Vol. 19, 217-224.
172. **Ram F, Jones P, Castro A, et al.** Oral theophylline for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004, Issue 4.
173. **Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, et al.** Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Lancet.* 2003, Vol. 361, 449-456.
174. **Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, et al.** Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med.* 1999, Vol. 340, 1941-1947.
175. **Fabbri L, Hurd S.** Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD: 2003 update. *Eur Respir J.* 2003, Vol. 22, 1-2.
176. **Pauwels R, Buist A, Calverley P, et al.** Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstruction Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001, Vol. 163, 1256-1276.
177. **Wood-Baker R, Walters EH, Gibson P.** Oral corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004, Issue 4.
178. **Stey C, Steurer J, Bachmann S, et al.** The effect of oral N-Acetylcysteine in chronic bronchitis: a quantitative systematic review. *Eur Respir J.* 2000, Vol. 16, 253-262.
179. **Sevelius H, McCoy JF, Colmore JP.** Dose response to codeine in patients with chronic cough. *Clin Pharmacol Ther.* 1971, Vol. 12, 449-455.
180. **Sevelius H, Colmore JP.** Objective assessment of antitussive agent in patients with chronic cough. *J New Drugs.* 1966, Vol. 6, 216-223.
181. **Aylward M, Maddock J, Davies DE, et al.** Dextromethorphan and codeine: comparison of plasma kinetics and antitussive effects. *Eur J Respir Dis.* 1984, Vol. 65, 283-291.
182. **French C., Irwin RS, Curley FJ, et al.** Impact of chronic cough on quality of life. *Arch Intern Med.* 1998, Vol. 158, 1657-1661.
183. **Irwin R., French CL., Curley FJ., et al.** Chronic cough due to gastroesophageal reflux: clinical, diagnostic, and pathogenic aspect. *Chest.* 1993, Vol. 104, 1511-1517.
184. **Ing A Jr, Ngu MC, Breslin ABX.** Pathogenesis of chronic persistent cough associated with gastroesophageal reflux. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994, Vol. 149, 160-167.
185. **Knight R, Wells JR, Parrish RS.** Esophageal dysmotility as an important co-factor in extraesophageal manifestation of gastroesophageal reflux. *Laryngoscope.* 2000, Vol. 110, 1462-1466.
186. **Fouad Y, Katz PO, Hatlebakk JG, et al.** Ineffective esophageal motility: the most common motility abnormality in patient with GERD associated respiratory symptoms. *Gastroenterol.* 1999, Vol. 94, 1464-1467.
187. **Markowitz D, Irwin RS.** Aspiration. In: Irwin R, Rippe JM., *Intensive care medicine.* Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins, 2003, 591-597.
188. **Irwin R, Zawacki JK, Wilson MM, et al.** Chronic cough due to gastroesophageal reflux disease: failure to resolve despite total/nearest-total elimination of esophageal acid. *Chest.* 2002, Vol. 121, 1132-1140.
189. **Vaezi M, Richter JE.** Twenty-four-hour ambulatory esophageal pH monitoring in the diagnosis of acid reflux-related chronic cough. *South Med J.* 1997, Vol. 90, 305-311.
190. **Ferrari M, Olivieri M, Sembenint C, et al.** Tussive effect of capsaicin in patient with gastroesophageal reflux without cough. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995, Vol. 151, 557-561.
191. **O'Connell F, Thomas VE, Pride NB, et al.** Capsaicin cough sensitivity decreases with successful treatment of chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994, Vol. 150, 374-380.
192. **Ours T, Kavuru MS, Schilz RJ, et al.** A prospective evaluation of esophageal testing and a double-blind, randomized study of omeprazole in a diagnostic and therapeutic algorithm for chronic cough. *Am J Gastroenterol.* 1999, Vol. 94, 3095-3098.
193. **Irwin R, Zawacki JK, Curley FJ, et al.** Chronic cough as the sole presenting manifestation of gastroesophageal reflux. *Am Rev Respir Dis.* 1989, Vol. 140, 294-300.
194. **Laheij R, Surkenboom MCJM, Hassing R-J, et al.** Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. *JAMA.* 2004, Vol. 292, 1955-1960.
195. **Davies SF, Sutter RW, Strebel PM, et al.** Concurrent outbreaks of pertussis and Mycoplasma

pneumoniae infection: clinical and epidemiological characteristics of illnesses manifested by cough. *Clin Infect Dis*. 1995, Vol. 20, 621-628.

196. **Leder K, Sinclair M, Mitakakis T.** A community-based study of respiratory episodes in Melbourne Australia. *Aust N Z J Public Health*. 2003, Vol. 27, 399-404.

197. **Walsh JJ, Dietlein LF, Low FN, et al.** Bronchotracheal response in human influenza: type A, Asian strain, as studied by light and electron microscopic examination of bronchoscopic biopsies. *Arch Intern Med*. 1961, Vol. 108, 376-388.

198. **Empey DW, Laitinen LA, Jacobs I, et al.** Mechanisms of cough bronchial hyperreactivity in normal subjects after upper respiratory tract infection. *Am Rev Respir Dis*. 1976, Vol. 113, 131-139.

199. **Laitinen LA, Elkin RB, Empey DW, et al.** Bronchial hyperresponsiveness in normal subjects during attenuated influenza virus infection. *Am Rev Respir Dis*. 1991, Vol. 143, 358-361.

200. **Little JW, Hall WJ, Douglas RG Jr, et al.** Airway hyperreactivity and peripheral airway dysfunction in influenza A infection. *Am Rev Respir Dis*. 1978, Vol. 118, 295-303.

201. **Corne JM, Holgate ST.** Mechanism of virus induced exacerbations of asthma. *Thorax*. 1997, Vol. 52, 380-389.

202. **Poe RH, Harder RV, Israel RH, et al.** Chronic persistent cough: experience in diagnosis and outcome using an anatomic diagnostic protocol. *Chest*. 1989, Vol. 95, 723-728.

203. **Chu HW, Pizzichini F, Efthimiadis A, et al.** Effect of inhaled fluticasone on bronchial hyperresponsiveness and airway inflammation in Mycoplasma pneumoniae-infected mice. *Chest*. 2003, Vol. 123 suppl, 427S.

204. **Chu HW, Campbell JA, Rino JC, et al.** Inhaled fluticasone propionate reduces concentration of Mycoplasma Pneumoniae, inflammation, and bronchial hyperresponsiveness in lungs in mice. *J Infect Dis*. 2004, Vol. 189, 1119-1127.

205. **Holmes PW, Barte CE, Pierce RJ.** Chronic persistent cough: use of ipratropium bromide in undiagnosed cases following upper respiratory tract infection. *Respir Med*. 1992, Vol. 86, 425-429.

206. **L, Reid.** Reduction in bronchial subdivision in bronchiectasis. *Thorax*. 1950, Vol. 5, 233-247.

207. **A, Barker.** Bronchiectasis. *N Engl J Med*. 2002, Vol. 346, 1383-1393.

208. **Sepper R, Kontinen Y, Ding Y, et al.** Human neutrophil collagenase (MMP-), identified in bronchiectasis BAL fluid, correlates with severity of disease. *Chest*. 1995, Vol. 117, 420-426.

209. **Shum D, Chan S, Ip M.** Neutrophil-mediated degradation of lung proteoglycans: stimulation by tumor necrosis factor-alpha in sputum of patient with bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000, Vol. 162, 1925-1931.

210. **Liebow A, Hales M, Lindskog C.** Enlargement of bronchial arteries and their anastomoses with pulmonary arteries in bronchiectasis. *Am J Pathol*. 1949, Vol. 25, 211-231.

211. **Stingleton R, Morris A, Redding C, et al.** Bronchiectasis in Alaska Native Children: causes and clinical course. *Pediatr Pulmonol*. 2000, Vol. 29, 182-187.

212. **Smith I, Jurriaans E, Diederich S, et al.** Chronic sputum production: correlations between clinical features and findings on high resolution computed tomographic scanning of the chest. *Thorax*. 1996, Vol. 51, 914-918.

213. **Reiff D, Wells A, Carr D, et al.** CT findings in bronchiectasis: limited value in distinguish between idiopathic and specific types. *Am J Roentgenol*. 1995, Vol. 165, 261-267.

214. **R, Dinwiddie.** Pathogenesis of lung disease in cystic fibrosis. *Respiration*. 2000, Vol. 67, 3-8.

215. **Wilson C, Jones PW, O'Leary CJ, et al.** Effect of sputum bacteriology on the quality of life of patients with bronchiectasis. *Eur Respir J*. 1997, Vol. 10, 1754-1760.

216. **Franco F, Sheikh A, Greenstone M.** Short acting beta2 agonists for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004, Issue 2.

217. **Corless J, Warburton C.** Leukotriene receptor antagonists for non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004, Issue 2.

218. **Sheikh A, Nolan D, Greenstone M.** Long-acting beta2 agonists for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004, Issue 2.

219. **Crocket A, Cranston J, Latimer K, et al.** Mucolytics for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004, Issue 2.

220. **Wills P, Wodehouse T, Corkery K, et al.** Short-term recombinant human DNase in bronchiectasis:

- effect on clinical state and in vitro sputum transportability. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996, Vol. 14, 413-417.
221. **O'Donnel A, Barker A, Ilowite J, et al.** Treatment of idiopathic bronchiectasis with aerosolized recombinant human DNase. *Chest.* 1998, Vol. 113, 1329-1334.
222. **Lasserson J, Holt K, Greenstone M.** Oral steroid for bronchiectasis (stable and acute exacerbations). *Cochrane Database Syst Rev.* 2004, Issue 2.
223. **Cheng K, Ashby D, Smyth R.** Oral steroids for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004, Issue 2.
224. **Auerbach H, Williams M, Kirkpatrick J, et al.** Alternate-day prednisone reduces morbidity and improves pulmonary function in cystic fibrosis. *Lancet.* 1985, Vol. 2, 686-688.
225. **Etgen H, Rosenstein BJ, FitzSimmons S, et al.** A multicenter study of alternate-day prednisone therapy in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 1995, Vol. 126, 515-523.
226. **Creally P, Jussain P, Vergant D, et al.** Interleukin-1alpha, soluble interleukin-2 receptor, and IgG concentration in cystic fibrosis treated with prednisolone. *Arch Dis Child.* 1994, Vol. 71, 35-39.
227. **Dezateux C, Crighton A.** Oral non-steroidal anti-inflammatory drug therapy for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004, Issue 2.
228. **Evans D, Bara A, Greenstone M.** Prolonged antibiotics for purulent bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004, Issue 2.
229. **Ramsey B, Pepe M, Quan J, et al.** Intermittent administration of inhaled tobramycin in patient with cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 1999, Vol. 340, 23-30.
230. **Barker A, Couch I, Fiel SB, et al.** Tobramycin solution for inhalation reduces sputum *Pseudomonas aeruginosa* density in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000, Vol. 162, 481-485.
231. **Agasthian T, Deschamps C, Trasek V, et al.** Surgical management of bronchiectasis. *Ann Thorac Surg.* 1996, Vol. 62, 990-993.
232. **Balkanli K, Dakak G, Gurkok S, et al.** Surgical management of bronchiectasis: analysis and short-term results in 238 patient. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003, Vol. 24, 699-702.
233. **Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, et al.** The epidemiology of interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994, Vol. 150, 967-972.
234. **Turner-Warwick M, Burrows B, Johnson A.** Cryptogenic fibrosing alveolitis: clinical features and their influence on survival. *Thorax.* 1980, Vol. 35, 171-180.
235. **Crystal RG, Fulmer JD, Roberts WC, et al.** Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical, histologic, radiographic, physiologic, scintigraphic, cytologic, and biochemical aspects. *Ann Intern Med.* 1976, Vol. 85, 769-788.
236. **Hope-Gill BD, Hilldrup S, Davies C, et al.** A study of the cough reflex in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003, Vol. 168, 995-1002.
237. **Doherty MJ, Mister R, Pearson MG, et al.** Capsaicin induced cough in cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax.* 2000, Vol. 55, 1028-1032.
238. **Society, American Thoracic Society/European Respiratory.** International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002, Vol. 165, 277-304.
239. **Hunninghake GW, Zimmerman MB, Schwartz DA, et al.** Utility of a lung biopsy for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001, Vol. 164, 193-196.
240. **Epler GR, McLoud TC, Gaensler EA, et al.** Normal Chest roentgenograms in chronic diffuse infiltrative lung disease. *N Engl J Med.* 1978, Vol. 298, 934-939.
241. **Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, et al.** Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med.* 1992, Vol. 116, 488-498.
242. **Ferri C, Valentini G, Cozzi F, et al.** Systemic sclerosis: demographic, clinical and serologic features and survival in 1012 Italian patients. *Medicine (Baltimore).* 2002, Vol. 81, 139-153.
243. **Westall GP, Stirling RG, Cullinan P, et al.** Sarcoidosis. In: *Schwartz MI, King TE Jr Interstitial lung disease.* Hamilton, ON, Canada: BC Decker, 2003, 332-386.
244. **Paramothayan NS, Jones PW.** Corticosteroids for pulmonary sarcoidosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000, Issue 4.
245. **Baughman RP, Iannuzzi MC, Lower EE, et al.** Use of fluticasone in acute symptomatic pulmonary

- sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2002, Vol. 19, 198-204.
246. **Balgos A, Reynes-Pingol R, Stasoco B, et al.** Chronic persistent cough: a local experience in diagnosis using the anatomic and diagnostic protocol, spectrum and frequency of causes and outcome of specific treatment. *Phil J Chest Dis.* 1993, Vol. 1, 6-11.
247. **Palombini B, Castillos C, Araujo E, et al.** A pathogenic triad in chronic cough: asthma, postnasal drip syndrome, and gastroesophageal reflux disease. *Chest.* 1999, Vol. 116, 279-284.
248. **Perlman DC, el-Sadr WM, Nelson ET, et al.** Variation of chest radiographic patterns in pulmonary tuberculosis by degree of human immunodeficiency virus-related immunosuppression. *Clin Infect Dis.* 1997, Vol. 25, 242-246.
249. **JR, Graybill.** Systemic Mycoses in the 21st century. *Infect Dis Clin North Am.* 1995, Vol. 9, 297-311.
250. **Sarost G, Davies S.** Fungal disease of the lung. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000.
251. **Robbins J, Coyle J, Rosenbek J, et al.** Differentiation of normal and abnormal airway protection during swallowing using the penetration-aspiration scale. *Dysphagia.* 1999, Vol. 14, 228-232.
252. **Plant RI, Schechter GL.** *Dysphagia in children, adults and geriatrics.* Philadelphia, PA: WB Saunders, 1998.
253. **Derkey CS, Schechter GL.** Anatomy and physiology of pediatric swallowing disorders. *Otolaryngol Clin North Am.* 1998, Vol. 31, 397-404.
254. **Pikus I, Levine MS, Yahng YX, et al.** Videofluoroscopic studies of swallowing dysfunction and relative risk of pneumonia. *Am J Roentgenol.* 2003, Vol. 180, 1613-1616.
255. **Mann G, Hankey GJ, Cameron D.** Swallowing function after stroke: prognosis and prognostic factors at 6 month. *Stroke.* 1999, Vol. 30, 744-748.
256. **Daniels SK, Brailey K, Priestly DH, et al.** Aspiration in patient with acute stroke. *Arch Phys Med Rehabil.* 1998, Vol. 79, 14-19.
257. **Smith-Hammond CA, New KC, Pietrobon R, et al.** Prospectiv analysis of incidence and risk factors of dysphagia in spine surgery patients: comparison of anterior cervica, posterior cervical and lumbar procedures. *Spine.* 2004, Vol. 29, 1441-1446.
258. **Loeb M, McGeer A, McArthur M, et al.** Risk factors for pneumonia and other lower respiratory tract infections in elderly residents of long-term care facilities. *Arch Intern Med.* 1999, Vol. 159, 2058-2064.
259. **Vergis E, Breunen C, Wagener M.** Pneumonia in log-term care: a prospective case control study of risk factors and impact on survival. *Arch Intern Med.* 2001, Vol. 161, 2378-2381.
260. **Langmore SE, Terpenning MS, Schork A, et al.** Predictors of aspiration pneumonia: how important is dysphagia? *Dysphagia.* 1998, Vol. 13, 69-81.
261. **Mart F, Maiet M, Ceravolo MG, et al.** Predictive value of clinical indices in detecting aspiration in patient with neurological disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1997, Vol. 63, 456-460.
262. **Wallace J, Rao A, Glassroth J, et al.** Respiratory illness in person with human immunodeficiency virus infection: the Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. *Am Rev Respir Dis.* 1993, Vol. 148, 1523-1529.
263. **Maschmayer G, Beinert T, Buchheidt D, et al.** Diagnosis and antimicrobial therapy of pulmonary infiltrates in febrile neutropenic patients-guidelines of the Infectious Disease Working Party (ACIHO) of German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol.* 2003, Vol. 82 suppl, S118-S126.
264. **R, Steinbrook.** After Bangkok-expanding the global response to AIDS. *N Engl J MEd.* 2004, Vol. 351, 738-742.
265. **G., Sant'Ambrogio.** Afferent pathways for the cough reflex. *Bull Eur Physiopatol Respir.* 1987, Vol. 23 suppl, 19s-23s.
266. **Mackay B, Lukeman JM, Ordonez NG.** Adenocarcinoma. In: *Mackay, B, Lukeman JM, Ordonez NG.* Tumors of the lung, Philadelphia, PA: WB Saunders, 1991, 100-164.
267. **Vaporciyan AA, Kies M, Stevens C, et al.** Cancer of the lung. In *Kula Dw, Pollock RE, Wetschelbaum RR, et al.* Cancer Medicine. Hamilton, ON, Canada: BC Decker, 2003, 1385-1445.
268. **Schrump DS, Altorki NK, Hensche CI, et al.** Non-small cell lung cancer. In: *DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA.* Cancer: principles & practice of oncology 7th ed. philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, 753-810.
269. **Alberg AJ, Samet JM.** Epidemiology of lung cancer. *Chest.* 2003, Vol. 123 suppl, 21S-49S.

270. **Vaaler AK, Forrester JM, Lesar M, et al.** Obstructive atelectasis in patient with small cell lung cancer: incidence and response to treatment. *Chest*. 1997, Vol. 111, 115-120.
271. **Poe RH, Israel RH, Utell MJ, et al.** Chronic persistent cough: bronchoscopy or pulmonary function testing? *Am Rev Respir Dis*. 1982, Vol. 126, 160-162.
272. **V, Hoffstein.** Persistent cough in nonsmokers. *Can Respir J*. 1994, Vol. 1, 40-47.
273. **D, Shure.** Radiographically occult endobronchial obstruction in bronchogenic carcinoma. *Am J Med*. 1991, Vol. 91, 19-22.
274. **Weiss W, Seidman H, Boucot KR.** The philadelphia pulmonary neoplasm research project: symptom of occult lung cancer. *Chest*. 1978, Vol. 73, 57-61.
275. **Boucot KR, Cooper DA, Weiss W, et al.** Cigarettes, cough, and cancer of the lung. *JAMA*. 1966, Vol. 196, 167-172.
276. **Andrews NC, Curtis GM, Klassen KP, et al.** Palliative vagotomy for non resectable bronchogenic carcinoma. *Ill Med J*. 1956, Vol. 110, 167-171.
277. **D, Hoegler.** Radiotherapy for palliation of symptoms in incurable cancer. *Curr Probl Cancer*. 1997, Vol. 21, 129-183.
278. **Homs J, Walsh D, Nelson KA.** Important drugs for cough in advanced cancer. *Support Care Cancer*. 2001, Vol. 9, 565-574.
279. **Moroni M, Porta C, Gualtieri G, et al.** Inhaled sodium cromoglycate to treat cough in advanced lung cancer patients. *Br J Cancer*. 1996, Vol. 74, 309-311.
280. **Israili ZH, Hal WD.** Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy: a review of the literature and pathophysiology. *Ann Intern Med*. 1992, Vol. 117, 234-242.
281. **Ravid D, Lishner M, Lang R, et al.** Angiotensin-converting enzyme inhibitors and cough: a prospective evaluation in hypertension and in congestive heart failure. *J Clin Pharmacol*. 1994, Vol. 34, 1116-1120.
282. **Os I, Bratland B, Dahlof B, et al.** Female preponderance for lisinopril-induced cough in hypertension. *Am J Hypertens*. 1994, Vol. 7, 1012-1015.
283. **Coulter DM, Edwards IR.** Cough associated with captopril and enalapril. *BMJ*. 1987, Vol. 294, 1521-1523.
284. **Strocchi E, Maini PI, Valtancolt G, et al.** Cough during treatment with angiotensin converting enzyme inhibitors: analysis of predisposing factors. *Drug Invest*. 1992, Vol. 4, 69-72.
285. **GR, Gibson.** Enalapril-induced cough. *Arch Intern Med*. 1989, Vol. 149, 2701-2703.
286. **Woo J, Chan TYK.** A high incidence of cough associated with combination therapy of hypertension with isradipine and lisinopril in chinese subjects. *Br J Clin Pract*. 1991, Vol. 45, 178-180.
287. **Woo KS, Nicholls MG.** High prevalence of persistent cough with angiotensin converting enzyme inhibitors in Chinese. *Br J Clin Pharmacol*. 1995, Vol. 40, 141-144.
288. **Morice AH, Lowry R, Brown MJ, et al.** Angiotensin-converting enzyme and the cough reflex. *Lancet*. 1987, Vol. 2, 1116-1118.
289. **Lacourciere Y, Brunner H, Irwin RS, et al.** Effects of modulators of the renin-angiotensin-aldosterone system on cough. *J Hypertens*. 1994, Vol. 12, 1387-1393.
290. **Fox AJ, Lalloo UG, Belvisi MG, et al.** Bradykinin-evoked sensitization of airway sensory nerves: a mechanism for ACE-inhibitor cough. *Nat Med*. 1996, Vol. 2, 814-817.
291. **Mukae S, Aoki S, Itoh S, et al.** Bradykinin B2 receptor gene polymorphism is associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor-related cough. *Hypertension*. 2000, Vol. 36, 127-131.
292. **Mannino DM, Ford E, Ciovino GA, et al.** Lung cancer mortality rates in birth cohort in the United States from 1960 to 1994. *Lung Cancer*. 2001, Vol. 31, 91-99.
293. **DM, Mannino.** COPD: epidemiology, prevalence, morbidity and mortality, and disease heterogeneity. *Chest*. 2002, Vol. 121, 121S-126S.
294. —. Chronic obstructive pulmonary disease: definition and epidemiology. *Respir Care*. 2003, Vol. 48, 1185-1191.
295. **SM, Tarlo.** Peritoneal dialysis and cough. *Perit Dial Int*. 2003, Vol. 23, 424-426.
296. **Min F, Tarlo SM, Bargman J, et al.** Prevalence and causes of cough in chronic dialysis patients: a comparison between hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial*. 2000, Vol. 16, 129-133.
297. **Holley JL, Piraino B.** CAPD-associated cough. *Perit Dial Int*. 1995, Vol. 15, 392-393.

298. **Kim YL, Cho YJ, Park SH, et al.** Peritoneal-mediastinal leakage complication of peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis.* 2003, Vol. 42, E17-E19.
299. **Jacqueline A, Soulier JP.** Nouvelles recherches sur l'asthme cardiaque. *Bull Med.* 1943, Vol. 57, 213-216.
300. **Lenègre J, Paley PY.** Le role des bronches dans certaines affections broncho-pulmonaires associées à des cardiopathies. *Bull et Med Soc Med Hop Paris.* 1946, 256-261.
301. **Chua TP, Laloo UG, Worsdell MY, Kharitonov S, Chung KF, Coats AJS.** Airway and cough responsiveness and exhaled nitric oxide in non-smoking patients with stable chronic heart failure. *Heart.* 1996, Vol. 76, 144-149.
302. **Cabanes LR, Weber SN, Matran R, Regnard J, Richard MO, Degeorges ME, et al.** Bronchial hyperresponsiveness to methacoline in patient with impaired left ventricular function. *N Engl J Med.* 1989, Vol. 320, 1317-1322.
303. **Pison C, Malo JL, Rouleau J, Chalaoui J, Ghezzi H, Malo J.** Bronchial hyperresponsiveness to inhaled methacoline in subjects with chronic left heart failure at a time of exacerbation and after increasing diuretic therapy. *Chest.* 1989, Vol. 96, 230-235.
304. **Sasaki F, Ishizaki T, Mifune J, Fujimura M, Nishioka S, Miyabo S.** Bronchial hyperresponsiveness in patients with chronic congestive heart failure. *Chest.* 1990, Vol. 97, 534-538.
305. **Brune T, Graf K, Kastens B, Fleck E, Kunkel G.** Bronchial hyperreactivity in patients with moderate pulmonary circulation overload. *Chest.* 1993, Vol. 103, 1477-1481.
306. **Eichacher PQ, Seidelman MJ, Rothstein MS, Lejemel T.** Methacholine bronchial reactivity testing in patients with chronic congestive heart failure. *Chest.* 1988, Vol. 93, 336-338.
307. **Seibert AF, Allison RC, Bryars CH, Kirkpatrick MB.** Normal airway responsiveness to methacholine in cardiac asthma. *Am Rev Respir Dis.* 1989, Vol. 140, 1805-1806.
308. **Chung KF, Keyes SJ, Morgan, Jones PW, Snashall PD.** Mechanisms of airway narrowing in acute pulmonary oedema: influence of the vagus and lung volume. *Clin Sci.* 1983, Vol. 65, 289-296.
309. **Holinger I, Sanders AD.** Chronic cough in infants and children: an update. *Laryngoscope.* 1991, Vol. 101, 596-605.
310. **J, Jankovic.** Tourette's syndrome. *N Engl J Med.* 2001, Vol. 345, 1184-1192.
311. **Puolijoki H, Lahdensuo A.** Cause of prolonged cough in patients referred to a chest clinic. *Ann Med.* 1989, Vol. 21, 425-427.
312. **Birring SS, Murphy AC, Scullion JE, et al.** Idiopathic chronic cough and organ-specific autoimmune disease: a case control study. *Respir Med.* 2004, Vol. 169, 15-19.
313. **Birring SS, Parker D, Brightling CE, et al.** Induced sputum inflammatory mediator concentrations in chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004, Vol. 169, 15-19.
314. **McGarvey LP, Forsythe P, Heaney LC, et al.** Bronchoalveolar lavage findings in patients with chronic nonproductive cough. *Eur Respir J.* 1999, Vol. 13, 59-65.
315. **Birring SS, Brightling CE, Symon FA, et al.** Idiopathic Chronic cough: association with organ specific autoimmune disease and bronchoalveolar lymphocytosis. *Thorax.* 2003, Vol. 58, 1066-1070.
316. **Lee SY, Cho JY, Shim JJ, et al.** Airway inflammation as an assessment of chronic nonproductive cough. *Chest.* 2001, Vol. 120, 1114-1120.
317. **Ansari F, M. Ertell, H. Goossens, and P. Davey.** The European surveillance of antimicrobial consumption (ESAC) point-prevalence survey of antibacterial use in 20 European hospitals in 2006. *Clin. Infect. Dis.* 2009, Vol. 49:305, 1496– 1504.
318. **De Roux A, Marcos MA, Garcia E et al.** Viral community-acquired pneumonia in nonimmunocompromised adults. *Chest.* 2004, Vols. 125: 1343-1351.
319. **Angeles Marcos M, Camps M, Pumarola T et al.** The role of viruses in the aetiology of community-acquired pneumonia in adults. *Antivir Ther.* 2006, Vols. 11: 351– 359.
320. **Creer DD, Dilworth JP, Gillespie SH et al.** Aetiological role of viral and bacterial infections in acute adult lower respiratory tract infection (LRTI) in primary care. *Torax.* 2006, Vols. 61: 75– 79.
321. **Flamaing J, Engelmann I, Joosten E, Van RM, Verhaegen J, Peetermans WE.** Viral lower respiratory tract infection in the elderly: a prospective in-hospital study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2003, Vols. 22: 720– 725.
322. **Mermond S, Zurawski V, D'Ortenzio E, Driscoll AJ, DeLuca AN, Deloria-Knoll M, Moïsi JC,**

- Murdoch DR, Missotte I, Besson-Leaud L, Chevalier C, Debarnot V, Feray F, Noireterre S, Duparc B, Fresnais F, O'Connor O, Dupont-Rouzeyrol M, Levine OS.** Lower respiratory infections among hospitalized children in New Caledonia: a pilot study for the Pneumonia Etiology Research for Child Health project. *Clin Infect Dis.* 2012, Vol. 54 suppl, S180-S189.
323. **Bradley JS, et al.** The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: Clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Disease Society and the Infectious Disease Society of America. *Clin Infect Dis.* 2011, Vol. 53 (7), E25-E76.
324. **Woodhead M, et al.** Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Clin Microbiol Infect.* 2011, Vol. 17 Suppl, E1-E59.
325. **Gutierrez F, MAsia M, Rodrigues JC, et al.** Community-acquired pneumonia of mixed etiology: prevalence, clinical characteristics and outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2005, Vol. 24, 377-383.
326. **Lauderdale TL, Chang FY, Ben RJ, et al.** Etiology of community acquired pneumonia among adult patients requiring hospitalization in Taiwan. *Respir Med.* 2005, Vol. 99, 1079-1086.
327. **Wattanathum A, Chaoprasong C, Nunthapisud P, et al.** Community-acquired pneumonia in southeast Asia: the microbial differences between ambulatory and hospitalized patient. *Chest.* 2003, Vol. 123, 1512-1519.
328. **Saito A, Kohno S, Matsushima T, et al.** Prospective multicenter study of the causative organisms of community-acquired pneumonia in adults in Japan. *J Infect Chemoter.* 2006, Vol. 12, 63-69.
329. **Jennings LC, Anderson TP, Beynon KA, et al.** Incidence and characteristics of viral community-acquired pneumonia in adults. *Thorax.* 2008, Vol. 63, 42-48.
330. **Song JH, Oh WS, Kang CL, et al.** Incidence and characteristics of viral community-acquired pneumonia in adults patient in Asian countries: a prospective study by the Asian network for surveillance of resistant pathogens. *Int J Antimicrob Agents.* 2008, Vol. 31, 107-114.
331. **Hueston WJ, Mainous AG.** Acute bronchitis. *Am Fam Physicians.* 1998, Vol. 57 (6), 1270-1276.
332. **Gonzales R, Malone DC, Maselli JH, Sande MA.** Excessive antibiotic use for acute respiratory infections in the United States. *Clin Infect Dis.* 2001, Vols. 33 (6): 757– 62.
333. **Metlay JP, Stafford RS, Singer DE.** National trends in the use of antibiotics by primary care physicians for adult patients with cough. *Arch Intern Med.* 1998, Vols. 158 (16): 1813– 18.
334. **Oeffinger KC, Snell LM, Foster BM, Panico KG, Archer RK.** Diagnosis of acute bronchitis in adults: a national survey of family physicians. *J Fam Pract.* 1997, Vol. 45 (5), 402-409.
335. **AS, Evan.** Clinical syndromes in adults caused by respiratory infection. *Med Clin North Am.* 1967, Vol. 51, 803-818.
336. **Mainous AG, Zoorob RJ, Hueston WJ.** Current management of acute bronchitis in ambulatory care: the use of antibiotics and bronchodilators. *Arch Fam Med.* 1996, Vol. 5, 79-83.
337. **Gonzales R, Barrett PH, Crane LA, Steiner JF.** Factors associated with antibiotic use for acute bronchitis. *J Gen Intern Med.* 1998, Vol. 13, 541-548.
338. **SM., Schappert.** Ambulatory care visits of physician offices, hospital outpatient departments, and emergency departments: United States, 1995. *Vital Health Stat 13.* 1997, Vols. 129: 1– 38.
339. **JG., Ayres.** Seasonal pattern of acute bronchitis in general practice in the United Kingdom 1976– 83. *Thorax.* 1986, Vols. 41 (2): 106– 10.
340. **Thiadens H, Postma D, de Bock G.** Asthma in adult patients presenting with symptoms of acute bronchitis in general practice. *Scand J Prim Health Care 2000.* 2000, Vol. 18, 188-192.
341. **Jonsson J, Gislason T, Gislason D, et al.** Acute bronchitis and clinical outcome three years later: prospective cohort study. *BMJ.* 1998, Vol. 317, 1433-1434.
342. **Boldy D, Skidmore S, Ayers J.** Acute bronchitis in the community: clinical features, infective factors, changes in pulmonary function and bronchial reactivity to histamine. *Respir Med.* 1990, Vol. 84, 377-385.
343. **Melbye H, Kongerund J, Vorland I.** Reversible airflow limitation in adults with respiratory infection. *Eur Respir J.* 1994, Vol. 7, 1239-1245.
344. **Jr, Williamson HA.** Pulmonary function tests in acute bronchitis: evidence for reversible airway obstruction. *Fam Pract.* 1987, Vol. 25 (3), 251-256.
345. **Hall C, Getman J, Biggar R, et al.** Respiratory syncytial infections within families. *N Eng J Med.* 1976, Vol. 294, 414-419.
346. **Hall W, Hall C, Speers D.** Respiratory syncytial virus infection in adults: clinical, virologic, and serial

- pulmonary function studies. *Ann Intern Med.* 1978, Vol. 88, 203-205.
347. **Hall W, Hall C.** Clinical significance of pulmonary function tests: alterations in pulmonary function following viral respiratory infection. *Chest.* 1979, Vol. 76, 458-465.
348. **Jr, Williamson HA.** A randomized, controlled trial of doxycycline in the treatment of acute bronchitis. *J Fam Pract.* 1984, Vol. 19 (4), 481-486.
349. **Gonzales R, Wilson A, Crane L, et al.** What's in a name? Public knowledge, attitude, and experiences with antibiotic use for acute bronchitis. *Am J Med.* 2000, Vol. 108, 83-85.
350. **Melbye H, Berdal BP.** Acute bronchitis in adults. Clinical findings, microorganism and use of antibiotics. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 1994, Vol. 114, 814-817.
351. **Poole PM, Tobin JO'H.** Viral and epidemiological findings in MRC/PHLS surveys of respiratory disease in hospital and general practice. *Postgrad Med J.* 1973, Vol. 49, 778-787.
352. **Jonsson J, Sigurdsson J, Kristonsson K, et al.** Acute bronchitis in adults. How close do we come to its aetiology in general practice? *Scand J Prim Health Care.* 1997, Vol. 15, 156-160.
353. **Gonzales R, Sande M.** Uncomplicated acute bronchitis. *Ann Intern Med.* 2000, Vol. 133, 981-991.
354. **Vincent J, Cherry J, Nauscheutz W, et al.** Prolonged afebrile nonproductive cough illness in American soldiers in Korea: a serologic search for causation. *Clin Infect Dis.* 2000, Vol. 30, 534-539.
355. **Jackson I, Cherry J, Wang S, et al.** Frequency of serologic evidence of Bordetella infections and mixed respiratory infections with other respiratory pathogens in university students with cough illness. *Clin Infect Dis.* 2000, Vol. 31, 3-6.
356. **J, Hirschmann.** Antibiotic for common respiratory tract infection in adults. *Arch Intern Med.* 2002, Vol. 162, 256-264.
357. **Monio A, Gravenstein S, Elliot M, et al.** Clinical signs and symptoms predicting influenza infection. *Arch Intern Med.* 2000, Vol. 160, 3243-3247.
358. **Agius G, Dindinaud G, Biggar R, et al.** An epidemic of respiratory syncytial virus in elderly people: clinical and serologic findings. *J Med Virol.* 1990, Vol. 30, 117-127.
359. **AJ, Robertson.** Green Sputum. *Lancet.* 1952, Vol. 1, 12-15.
360. **Nennig ME, Shinefield HR, Edwards KM, Black SB, Fireman BH.** Prevalence and incidence of adult pertussis in an urban population. *JAMA.* 1996, Vol. 275 (21), 1672-1674.
361. **Wright SW, Edwards KM, Decker MD, Gryston JT, wang S.** Prevalence of positive serology for acute Chlamidia pneumoniae infection in emergency department patient with persistent cough. *Acad Emerg Med.* 1997, Vol. 4 (3), 179-183.
362. **Wright SW, Edwards KM, Decker MD, Zeldin MH.** Pertussis infection in adults with persistent cough. *JAMA.* 1995, Vol. 273 (13), 1044-1046.
363. **He Q, Viljanen MK, Arvilommi H, Aittanen B, Mertsola J.** Whooping cough caused by Bordetella pertussis infection and Bordetella parapertussis in an immunized population. *JAMA.* 1998, Vol. 280 (7), 635-637.
364. **Yaari E, Yafe-Zimerman Y, Schwartz SB, Slater PE, Schwartzman P, Andoren N, et al.** Clinical manifestations of Bordetella pertussis infection in immunized children and young adult. *Chest.* 1999, Vol. 115 (5), 1254-1258.
365. **Senzilet LD, Halperin SA, Spika JS, et al.** Pertussis is a frequent cause of prolonged cough illness in adults and adolescents. *Clin Infect Dis.* 2001, Vol. 32, 1691-1697.
366. **Couzigou C, Flahault A.** Is pertussis being considered as a cause of persistent cough among adults? *Eur J Epidemiol.* 2003, Vol. 18, 1013-1015.
367. **Hodder SI, Cherry JD, Mortimer EA Jr, et al.** Antibody responses to Bordetella Pertussis antigens and clinical correlation in elderly community residents. *Clin Infect Dis.* 2000, Vol. 31, 7-14.
368. **Marchant C, Loughlin A, Let S.** Pertussis in Massachusetts 1981-1991. *J Infect Dis.* 1994, Vol. 169, 1297-1305.
369. **DW, Johnson.** Croup. *Clin Evid.* 29 Sep 2014, 2014.
370. **TV, Colby.** Bronchiolitis. Pathologic considerations. *Am J Clin Pathol.* 1998, Vol. 109, 101-109.
371. **Myers JL, Colby TV.** Pathologic manifestation of bronchiolitis, constrictive bronchiolitis, cryptogenic organizing pneumonia, and diffuse panbronchiolitis. *Clin Chest Med.* 1993, Vol. 14, 611-622.
372. **Franquet T, Stern EJ.** Bronchiolar inflammatory diseases: high-resolution CT findings with histologic correlation. *Eur Radiol.* 1999, Vol. 9, 1290-1303.

373. **Penn CC, Liu C.** Bronchiolitis following infection in adults and children. *Clin Chest Med.* 1993, Vol. 14, 645-654.
374. **Eller J, Ede A, Schaberg T, et al.** Infective exacerbations of chronic bronchitis: relation between bacteriologic etiology and lung function. *Chest.* 1998, Vol. 113 (6), 1542-1548.
375. **Mortensen EM, Coley CM, Singer DE, Marrie TJ, Obrosky DS, Kapoor WN, Fine MJ.** Causes of death for patients with community-acquired pneumonia: results from the Pneumonia Patient Outcomes Research Team cohort study. *Arch Intern Med.* 2002, Vol. 162, 1059-1064.
376. **Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, Bass JB, Broughton WA, Campbell GD, Dean N, File T, Fine MJ, Gross PA, Martinez F, Marrie TJ, Plouffe JF, Ramirez J, Sarosi GA, Torres A, Wilson R, Yu VL.** Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001, Vol. 163, 1730-1754.
377. **TJ, Marrie.** Community-acquired pneumonia. In *Niederman MS et al Respiratory Infection: a scientific basis for management.* Philadelphia: W.B.Saunders, 1994, 125-138.
378. **Ruiz M, Ewing S, Torres A, Arancibia F, Marco F, Mensa J, et al.** Severe community-acquired pneumonia. risk factors and follow-up epidemiology. *Am J Resp Crit Care Med.* 1999, Vol. 160 (3), 923-929.
379. **Johnstone J., Majumda SR, Fox JD, Marrie TJ.** Viral infection in adults hospitalized with community-acquired pneumonia: prevalence, pathogens and presentation. *Chest.* 2008, Vol. 134, 1141-1148.
380. **Lin L, Poh KL, Lim TK.** Empirical treatment of chronic cough: a cost-effectiveness analysis. *Proc AMIA Symp.* 2001, 383-387.
381. **Metlay JP, Stafford RS, Singer DE.** National trends in the management of acute cough by primary care physicians. *J GEn Intern Med.* 1997, Vol. 12 suppl, 77.
382. **Bullowa JGM, Wilcox C.** Incidence of bacteriemia in the pneumonias and its relation to mortality. *Arch intern Med.* 1935, Vol. 55, 558-573.
383. **Fine Mj, Smith MA, Carson CA, et al.** Prognosis and outcome of patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med.* 1997, Vol. 336, 243-250.
384. **Smucny J, Fahey T, Becker L, Glazier R, McIsaac W.** Antibiotics for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000, Issue 4.
385. **Del MAR CB, Glasziou PP, Spinks AB.** Antibiotics for sore throat. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000, Issue 4.
386. **Arroll B, Kenealy T.** Antibiotics for the common cold (review). *Cochrane Database Syst Rev.* Issue 3.
387. **P, Morris.** Antibiotics for persistent nasal discharge (rhinosinusitis) in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000, Issue 3.
388. **Jernigan DB, Cetron MS, Breiman RF.** Minimizing the impact of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* (DRSP): a strategy from the DRSP Working Group. *JAMA.* 1996, Vol. 275, 206-209.
389. **Cochrane AL, Chapman PJ, Oldham PD.** Observers' errors in taking medical histories. *Lancet.* 1951, Vol. 1, 1007-1008.
390. **CM, Fletcher.** The problem of observer variation in medical diagnosis with special reference to chest disease. *Method Inform Med.* 1964, Vol. 3, 98-103.
391. **Spiteri MA, Cook DG, Clarke SW.** Reliability of eliciting physical signs in examination of the chest. *Lancet.* 1988, Vol. 1, 873-875.
392. **Schilling RSF, Huges JPW, Dingwall-Fordyce I.** Disagreement between observers in an epidemiological study of respiratory disease. *Br Med J.* 1955, Vol. 1, 65-68.
393. **Smyllie HC, Blendis LM, Armitage P.** Observer disagreement in physical signs of the respiratory system. *Lancet.* 1966, Vol. 2, 412-413.
394. **Diehr P, Wood R, Bushyhead J, et al.** Prediction of pneumonia in outpatient with acute cough: a statistical approach. *J Chronic Dis.* 1984, Vol. 37, 215-225.
395. **Singal B, Hedges J, Radack K.** Decision rules and clinical prediction of pneumonia: evaluation of low-yield criteria. *Ann Emerg Med.* 1989, Vol. 18, 13-20.
396. **Gennis P, Gallagher J, Falvo C, et al.** Clinical criteria for the detection of pneumonia in adults: guidelines for ordering chest roentgenograms in the emergency department. *J Emerg Med.* 1989, Vol. 7, 263-268.
397. **Heckerling P, Tape T, Wigton R, et al.** Clinical prediction rule for pulmonary infiltrates. *Ann Intern*

Med. 1990, Vol. 113, 664-670.

398. **PS, Heckerling.** The need for chest roentgenograms in adults with acute respiratory illness: clinical predictors. *Arch Intern Med.* 1986, Vol. 146, 1321-1324.

399. **Osmer JC, Cole BK.** The stethoscope and roentgenogram in acute pneumonia. *South Med J.* 1966, Vol. 59, 75-77.

400. **Hopstaken RM, Muris JW, Knoltnerus JA, et al.** Contribution of symptoms, signs, erythrocyte sedimentation rate, and C-reactive protein to a diagnosis of pneumonia in acute lower respiratory tract infection. *Br J Gen Pract.* 2003, Vol. 53, 358-364.

401. **Ruiz-Gonzales A, Falguere M, Vives M, et al.** Community-acquired pneumonia: development of a bedside predictive model and scoring system to identify the aetiology. *Respi Med.* 2000, Vol. 94, 505-510.

402. **Basi SK, Marrie, TJ, Huang JQ, Appl Sc M, Majumdar, SR.** Patient admitted to hospital with suspected pneumonia and normal chest radiographs: epidemiology, microbiology and outcomes. *Am J Med.* 2004, Vol. 117, 305-311.

403. **Hopstaken RM, Stobbering EE, Knotnerus JA, et al.** Clinical items not helpful in differentiating viral from bacterial lower respiratory tract infections in general practice. *J Clin Epidemiol.* 2005, Vol. 58 (2), 175-183.

404. **Metlay J, Kapoor W, Fine M.** Does this patient have community acquired pneumonia? Diagnosing pneumonia by history and clinical examination. *JAMA.* 1997, Vol. 278, 1440-1445.

405. **Gonzales R, Barrett PH, Steiner JF.** The relation between purulent manifestations and antibiotic treatment of upper respiratory tract infections. *J Gen Intern Med.* 1999, Vol. 14, 151-156.

406. **Mainous AG, Hueston WJ, Eberlein C.** Colour of respiratory discharge and antibiotic use. *Lancet.* 1997, Vol. 350, 1077.

407. **Kawamoto R, Asai Y, Nago N, Okayama M, Mise J, Igarashi M.** A study of clinical features and treatment of acute bronchitis by Japanese primary care physicians. *Fam Pract.* 1998, Vol. 15, 244-251.

408. **Vigushin DM, Pepys MB, Hawkins PN.** Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease. *J Clin Invest.* 1993, Vol. 91, 1351-1357.

409. **Luna, Carlos M.** C-Reactive Protein in Pneumonia. Let Me Try Again. *Chest.* 2004, Vol. 125, 1192-1195.

410. **Fahey, Gavin Falk and Tom.** C-reactive protein and community-acquired pneumonia in ambulatory care: systematic review of diagnostic accuracy studies. *Family Practice.* 2009, Vol. 26, 10-21.

411. **Victor van der Meer, Arie Knuistingh Neven, Peterhans J van den Broek, Willem J J Assendelft.** Diagnostic value of C reactive protein in infections of the lower respiratory tract: systematic review. *Br Med J.* 2005, Vol. 331, 7507.

412. **Madelon F Engel, F P Paling, A I M Hoepelman, V van der Meer and J J Oosterheert.** Evaluating the evidence for the implementation of C-reactive protein measurement in adult patients with suspected lower respiratory tract infection in primary care: a systematic review. *Fam Pract.* 2012, Vol. 29, 383-393.

413. **Macfarlane J, Holmes W, Gard P et al.** Prospective study of the incidence, aetiology and outcome of adult lower respiratory tract illness in the community. *Thorax.* 2001, Vol. 56, 109-114.

414. **Almirall J, Bolibar I, Toran P et al.** Contribution of C-reactive protein to the diagnosis and assessment of severity of community-acquired pneumonia. *Chest.* 2004, Vol. 125, 1335-1342.

415. **R.M. Hopstaken, E.E. Stobberingh, J.A. Knottnerus, J.W.M. Muris, P. Nelemans, P.E.L.M. Rinkens, G.J. Dinanta.** Clinical items not helpful in differentiating viral from bacterial lower respiratory tract infections in general practice. *J Clin Epidemiol.* 2005, Vol. 58 (2), 175-183.

416. **Huang Y, Chen R, Wu T, Wei X, Guo A.** Association between point-of-care CRP testing and antibiotic prescribing in respiratory tract infections: a systematic review and meta-analysis of primary care studies. *Br J Gen Pract.* 2013, Vol. 63 (616), 787-794.

417. **Melbye H, Stocks N.** Point of care testing for C-reactive protein—a new path for Australian GPs? *Aust Fam Physician.* 2006, Vol. 35, 513-517.

418. **Esposito S, Tremolati E, Begliatti E, Bosis S, Gualtieri L, Principi N.** Evaluation of a rapid bedside test for the quantitative determination of C-reactive protein. *Clin Chem Lab Med.* 2005, Vol. 43, 438-440.

419. **Dahler-Eriksen BS, Lassen JF, Petersen PH, Lund ED, Lauritzen T, Brandslund I.** Evaluation of a near-patient test for C-reactive protein used in daily routine in primary healthcare by use of difference plots. *Clin Chem.* 1997, Vol. 43, 2064-2075.

420. **Marinello R, Picca M.** Studio osservazionale sull' utilizzo del dosaggio della Proteina C Reattiva (CRP) nell' ambulatorio del Pediatra di Famiglia. *Medico Pediatra* 2004; 13(6):211-216. 2004, Vol. 13 (6), 211-216.
421. **Cals, JWL, Hood K, Aaftink N, Hopstaken RM, et al.** Predictors of patient-initiated reconsultation for lower respiratory tract infections in general practice. *Br J Gen Pract.* 2009, Vol. 59 (567), 761-764.
422. **Anthierens S, Tonkin-Crine S, Elaine D, Fernandez-Vandellos P, et al.** General practitioners' views on the acceptability and applicability of a web-based intervention to reduce antibiotic prescribing for acute cough in multiple European countries: a qualitative study prior to a randomised trial. *Fam Pract.* 2012, Vol. 13, 101.
423. **Woodhead M, Giardoni Grassi G, Huchon GJ, Leophonte P, Manresa F, Schaberg T.** Use of investigation in lower respiratory tract infection in the community: a European survey. *Eur Respir J.* 1996, Vol. 9, 1596-1600.
424. **Graffelman AW, Le Cessie S, Knuistingh Neven A, et al.** Can history and exam alone reliably predict pneumonia? Trust your judgement (and your radiologist) when deciding whether to give antibiotics. *J Fam Pract.* 2007, Vol. 50 (6), 465-470.
425. **Society, British Thoracic.** Guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax.* Vol. 64, Suppl III.
426. **IDSA/ATS.** Guidelines for CAP in adults. *Clin Infect Dis.* 2007, Vol. 44, S27-S72.
427. **Graffelman AW, Willemsen FEJA, Zonderland HM, et al.** Limited value of chest radiography in predicting aetiology of lower respiratory tract infection in general practice. *Br J Gen Pract.* 2008, Vol. 58, 93-97.
428. **Melbye H, Dale K.** Interobserver variability in the radiographic diagnosis of adult outpatient pneumonia. *Acta Radiol.* 1992, Vol. 33, 79-81.
429. **Young M, Marrie TJ.** Interobserver variability in the interpretation of chest roentgenograms of patients with possible pneumonia. *Arch Intern Med.* 1994, Vol. 154, 2729-2732.
430. **Albaum MN, Hill LC, Murphy M, Li H, Fuhrman CR, Britton CA, et al.** Interobserver reliability of chest radiograph in community-acquired pneumonia. *Chest.* 1996, Vol. 110, 343-350.
431. **Boersma WG, Daniels JMA, Lowenberg A, Boeve WJ, van de Jagt EJ.** Reliability of radiographic findings and the relation to etiologic agents in community-acquired pneumonia. *Resp Med.* 2006, Vol. 100, 926-932.
432. **Novack V, Avnon LS, Smolyakov A, Barnea R, Jotkowitz A, Schlaeffer F.** Disagreement in the interpretation of chest radiographs among specialists and clinical outcomes of patients hospitalized with suspected pneumonia. *Eur J Intern Med.* 2006, Vol. 17, 43-47.
433. **LH, Garland.** On the scientific evaluation of diagnostic procedures. *Radiology.* 1949, Vol. 52, 309-327.
434. **Cochrane AL, Camb MB, Garland LH.** Observer error in the interpretation of chest films. *Lancet.* 1952, Vol. 2, 505-509.
435. **J, Yerushalmy.** The statistical assesment of the variability in observer perception and description of roentgenographic pulmonary shadows. *Radiol Clin North Am.* 1969, Vol. 7, 381-392.
436. **Herman PG, Gerson DE, Hessel SJ, et al.** Disagreements in chest roentgen interpretation. *Chest.* 1975, Vol. 68, 278-282.
437. **Hopstaken RM, Witbraad T, Engelshoven JMA, Dinant GJ.** Inter-observer variation in the interpretation of chest radiographs for pneumonia in community-acquired lower respiratory tract infections. *Clin Radiol.* 2004, Vol. 59, 743-752.
438. **Mcfarlane J, Holmes W, Gard P, et al.** Prospective study of the incidence, aetiology and outcome of adult lower respiratory tract illness in the community. *Thorax.* 2001, Vol. 56 (2), 109-114.
439. **Lynch DA, Armstrong JD.** A pattern-oriented approach to chest radiographs in atypical pneumonia syndromes. *Clin Chest Med.* 1991, Vol. 12, 203-222.
440. **Cameron D, Borthwick R, Philip T.** The radiographic patterns of acute mycoplasma pneumonitis. *Clin Radiol.* 1977, Vol. 28, 173-180.
441. **Dietrich PA, Johnson RD, Fairbank JT, Walke JS.** The chest radiograph in Legionnaires disease. *Radiology.* 1978, Vol. 127, 577-582.
442. **Fairbank JT, Mamourian AC, Dietrich PA, Girod JC.** The chest radiograph in Legionnaires disease:

- further observations. *Radiology*. 1983, Vol. 137, 33-34.
443. **Finnegan OC, Fowles SJ, White RJ**. Radiographic appearances in mycoplasma pneumonia. *Thorax*. 1981, Vol. 36, 469-472.
444. **Helms CM, Viner JP, Sturm RH, Renner ED, Johnson W**. Comparative features of pneumococcal, mycoplasmal, and Legionnaires' disease pneumonias. *Ann Intern Med*. 1979, Vol. 90, 543-547.
445. **Kauppinen MT, Lahde S, Syrjala H**. Roentgenographic findings of pneumonia caused by *Chlamidia pneumoniae*. *Arch Intern Med*. 1996, Vol. 156, 1851-1856.
446. **Saikku P, Wang SP, Kleemola M, Brander E, Rusanen, Grayston JT**. An epidemic of mild pneumonia due to unusual strain of *chlamidia psitacci*. *J Infect Dis*. 1985, Vol. 151, 832-839.
447. **Marrie JT, Grayston JT, Wang SP, Kuo CC**. Pneumonia associated with the TWAR strain of *chlamidia*. *Ann Intern Med*. 1987, Vol. 106, 507-511.
448. **McConnell Jr CT, Plouffe JF, File TM**. Radiographic appearance of *Chlamidia pneumoniae* (TWAR strain) respiratory infections. *Radiology*. 1994, Vol. 192, 819-824.
449. **NA, Ettinger**. Invasive diagnostic approaches to pulmonary infiltrates. *Semin Resp Infect*. 1993, Vol. 8, 168-176.
450. **Tew J, Calenoff L, Berlin BS**. Bacterial or nonbacterial pneumonia: accuracy of radiographic diagnosis. *Radiology*. 1977, Vol. 124, 607-612.
451. **Katon W, Kleinman A**. Doctor-patient negotiation and other social science strategies in patient care. Eisenberg I, Kleinman A The relevance of social science for medicine. Boston: Reidel, 1980, 253-279.
452. **T, Parson**. The social system. New York: Free Pr, 1951, 428-473.
453. **Linder JA, Singer DE, Stafford RS**. Association between antibiotic prescribing and visit duration in adults with upper respiratory tract infections. *Clin Ther*. 2003, Vol. 25(9), 2419-2430.
454. **Gjelstad S, Straand J, Dalen I, Fetveit A, Strom H, Linbaek M**. Do general practitioners consultation rates influence their prescribing patterns of antibiotics for acute respiratory tract infections? *J Antimicrob Chemother*. 2011, Vol. 66, 2425-2433.
455. **W, Osler**. Aecquanimitas. New York: McGraw-Hill, 1920, 254.
456. **Wilson AA, Crane LA, Barret PH, Gonzales R**. Public beliefs and use of antibiotics for acute respiratory illness. *J Gen Intern Med*. 1999, Vol. 14, 658-662.
457. **E, Feldson**. Profession of medicine. New York: Dodd, Mead, 1970.
458. **P, Starr**. The social transformation of American medicine. New York: Basic Books, 1982.
459. **Welschen I, Kuyverhoven MM, Hoes AW, Verheij T**. Effectiveness of a multiple intervention to reduce antibiotic prescribing for respiratory tract symptoms in primary care: randomised controlled trial. *Br Med J*. 2004, Vol. 329, 431-434.
460. **Mainous AG, Zoorob RJ, Oler MJ, Haynes DM**. Patient knowledge of upper respiratory infections: implications for antibiotic expectations and unnecessary utilization. *J Fam Pract*. 1997, Vol. 45 (1), 75-83.
461. **Little P, Dorwardc M, Warner G, et al**. Importance of patient pressure and perceived pressure and perceived medical need for investigations, referral, and prescribing in primary care: nested observational study. *Br Med J*. 2004, Vol. 328, 444-447.
462. **Moore M, Little P, Rumsby K, et al**. Effect of antibiotic prescribing strategies and an information leaflet on longer-term re-attendance for acute lower respiratory tract infection. *Br J Gen Pract*. 2009, Vol. 59 (567), 728-734.
463. **Little P, Gould C, Williamson I, Warner G, Gantley M, Kinmonth L**. Reattendance and complications in randomised trial of prescribing strategies for sore throat: the medicalising effect of prescribing antibiotics. *Br Med J*. 1997, Vol. 315, 350-352.
464. **Arnold S, Straus S**. Interventions to improve antibiotic prescribing practices in ambulatory care. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005, Issue 4.
465. **Arroll B, Kenealy T, Kerse N**. Do delayed prescriptions reduce antibiotic use in respiratory tract infections? A systematic review. *Br J Gen Pract* 2003. Vol. 53, 871-877.
466. **Little P, Moore M, Kelly J, Williamson I, et al**. Delayed antibiotic prescribing strategies for respiratory tract infections in primary care: pragmatic, factorial, randomised controlled trial. *Br Med J*. 2014, Vol. 348, 1606-1613.
467. **Francis NA, Gillespie D, Nuttall J, Hood K, et al**. Delayed antibiotic prescribing and associated antibiotic consumption in adults with acute cough. *Br J Gen Pract*. 2012, Vol. 62 (602), e639-e646.

468. **Spurkling GK, Del Mar CB, Dooley L, Foxlee R, Farley R.** Delayed antibiotics for respiratory infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013, Issue 4.
469. **Edwards M, Dennison J, Sedgwick P.** Patients' responses to delayed antibiotic prescription for acute upper respiratory tract infections. *Br J Gen Pract.* 2003, Vol. 53 (496), 845-850.
470. **Scherl ER, Riegler SL, Cooper JK.** Doxycycline in acute bronchitis: a randomized double-blind trial. *J Ky Med Assoc.* 1987, Vol. 85(9), 539-541.
471. **Little P, Rumsby K, Kelly J, et al.** Information leaflet and antibiotic prescribing strategies for acute lower respiratory tract infection: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005, Vol. 293(24), 3029-3035.
472. **Butler CC, Hood K, Kelly MJ, et al.** Treatment of acute cough/lower respiratory tract infection by antibiotic class and associated outcomes: a 13 European country observational study in primary care. *J Antimicrob Chemoter.* 2010, Vol. 65(11), 2472-2478.
473. **Nduba VN, Mwachari CW, Magaret AS, et al.** Placebo found equivalent to amoxicillin for treatment of acute bronchitis in Nairobi, Kenya: a triple blind, randomised, equivalence trial. *Thorax.* 2008, Vol. 63(11), 999-1005.
474. **Harrold LR, Field TS, Gurwitz JH.** Knowledge, patterns of care, and outcomes of care for generalists and specialists. *J Gen Intern Med Care.* 1999, Vol. 14, 499-511.
475. **Safavi KT, Hayward RA.** Choosing between apples and apples: physicians' choices of prescription drugs that have similar side effects and efficacies. *J Gen Intern Med.* 1992, Vol. 7, 32-37.
476. **Mainous AG III, Hueston WJ, Love MM.** Antibiotics for colds in children: who are high prescribers? *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1998, Vol. 152, 349-352.
477. **Cadieux G, Tamblyn R, Dauphinee D, Libman M.** Predictors of inappropriate antibiotic prescribing among primary care physicians. *CMAJ.* 2007, Vol. 177 (8), 877-883.
478. **Cars H, Hakansson A.** To prescribe or not to prescribe antibiotics. District physicians' habits vary greatly, and are difficult to change. *Scand J Prim Health Care.* 1995, Vol. 13, 3-7.
479. **Irwin RS, Curley FJ, Bennett FM.** Appropriate use of antitussive and protussive: a practical review. *Drugs.* 1993, Vol. 46, 80-91.
480. **Irwin RS, Curley F.** The treatment of cough. A comprehensive review. *Chest.* 1991, Vol. 99, 1477-1484.
481. **Thomson ML, Pavia D, Jones CJ, et al.** No demonstrable effect of S-carboxymethylcysteine on clearance of secretions from human lung. *Thorax.* 1975, Vol. 30, 669-673.
482. **Edwards G, Steel AE, Scott JK, et al.** S-Carboxymethylcysteine in fluidification of sputum and treatment of chronic airway obstruction. *Chest.* 1976, Vol. 70, 506-513.
483. **Dueholm M, Nielsen C, Thorshauge H, et al.** N-acetylcysteine by metered dose inhaler in the treatment of chronic bronchitis: a multi-centre study. *Respir Med.* 1992, Vol. 86, 89-92.
484. **Hirsch SR, Viernes PF, Kory RC.** Clinical and physiological evaluation of mucolytic agents nebulized with soproterenol 10 per cent N-acetylcysteine versus 10 per cent 2-mercaptoethane sulphonate. *Thorax.* 1970, Vol. 25, 737-743.
485. **Jackson IM, Barnes J, Cooksey P.** Efficacy and tolerability of oral acetylcysteine (Fabrol) in chronic bronchitis: a double-blind placebo controlled study. *J Int Med Res.* 1984, Vol. 12, 198-206.
486. **Mossberg B, Philipson K, Strandberg K, et al.** Clearance by voluntary coughing and its relationship to subjective assessment and effect of intravenous bromexine. *Eur J Resp Dis.* 1981, Vol. 62, 173-179.
487. **Olivieri D, Caccia A, Marangio E, et al.** Role of bromexine in exacerbations of bronchiectasis: double-blind randomized multicenter study versus placebo. *Respiration.* 1991, Vol. 58, 117-121.
488. **Thomson KJ, Reeve J.** A clinical trial of bromexine. *N Z Med J.* 1972, Vol. 76, 73-76.
489. **Robinson R, Cummings WB, Deffenbaugh ER.** Effectiveness of guaifenesin as an expectorant: a cooperative double-blind study. *Curr Ther Res.* 1977, Vol. 22, 284-296.
490. **Parvez I, Vatdya M, Sakhardande A, et al.** Evaluation of antitussive agent in man. *Pulm Pharmacol.* 1996, Vol. 9, 299-308.
491. **Kuhn JJ, Hendley JO, Adams KF, et al.** Antitussive effect of guaifenesin in young adults with natural colds: objective and subjective assessment. *Chest.* 1982, Vol. 82, 713-718.
492. **Thomson MI, Pavia D, McNicol MW.** A preliminary study of effect of guaifenesin on mucociliary clearance from the human lung. *Thorax.* 1973, Vol. 28, 742-747.
493. **Shams H, Daffonchio I, Scheld P.** Effect of levodropropizine on vagal afferent C-fibres in the cat. *Br J*

Pharmacol. 1996, Vol. 117, 853-858.

494. **Lavezzo A, Melillo C, Clavenna G, et al.** Peripheral site of action of levodropropizine in experimentally-induced cough: role of sensory neuropeptides. *Pulm Pharmacol.* 1992, Vol. 5, 143-147.

495. **Allegra I, Bossi R.** Clinical trials with the new antitussive levodropropizine in adult bronchitic patients. *Drug Res.* 1988, Vol. 38, 1163-1166.

496. **Luporini G, Barni S, Marchi E, et al.** Efficacy and safety of levodropropizine and dehydrocodeine on nonproductive cough in primary and metastatic lung cancer. *Eur Respir J.* 1998, Vol. 12, 97-101.

497. **Freestone C, Eccles R.** Assessment of the antitussive efficacy of codeine in cough associated with common cold. *J Pharmacol.* 1997, Vol. 49, 1045-1049.

498. **Korppi M, Laurikainen K, Pietikainen M, et al.** Antitussives in the treatment of acute transient cough in children. *Acta Paediatr Scand.* 1991, Vol. 80, 969-971.

499. **Lee PCI, Jawad MS, Eccles R.** Antitussive efficacy of dextromethorphan in cough associated with acute upper respiratory tract infection. *J Pharm Pharmacol.* 2000, Vol. 52, 1137-1142.

500. **Tukiainen H, Karttunen P, Silvasti M, et al.** The treatment of acute transient cough: a placebo-controlled comparison of dextromethorphan and dextromethorphan-beta2-sympathomimetic combination. *Eur J Respir Dis.* 1986, Vol. 69, 95-99.

501. **Pavesi I, Subburaj S, Porter-Shaw K.** Application and validation of computerized cough acquisition system for objective monitoring of acute cough: a meta-analysis. *Chest.* 2001, Vol. 120, 1121-1128.

502. **Smucny J, Flinn C, Becker I, et al.** Beta2-agonists for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004, Issue 1.

503. **R, Eccles.** The powerful placebo in cough studies? *Pulm Pharmacol Ther.* 2002, Vol. 15, 303-308.

504. **Mazzaglia G, Caputi AP, Rossi A, Bettoncelli G, et al.** Exploring patient and doctor-related variables associated with antibiotic prescribing for respiratory infections in primary care. *Eur J Clin Pharmacol.* 2003, Vol. 59, 651-657.

505. **Vaccheri A, Castelvetro C, Esaka E, Del Favero A, Montanaro N.** Pattern of antibiotic use in primary health care in Italy. *Eur J Clin Pharmacol.* 2000, Vol. 56, 417-425.

506. **Huchon GJ, Gialdroni-Grassi G, Leophonte P, Manresa F, Shaberg T, Woodhead M.** Initial antibiotic therapy for lower respiratory tract infections in the community: a European survey. *Eur Respir J.* 1996, Vol. 9, 1590-1595.

507. **Cooper RJ, Hoffman JR, Bartlett JG, Besser RE, Gonzales R, Hickner JM, Sande MA.** Principles of appropriate antibiotic use for acute pharyngitis in adults: background. *Ann Intern Med.* 2001, Vol. 134, 509-517.

508. **Gonzales R, Bartlett JG, Besser RE, Cooper RJ, Hickner JM, Hoffman JR, Sande MA.** Principles of appropriate antibiotic use for treatment of acute bronchitis: background. *Ann Intern Med.* 2001, Vol. 134, 521-529.

509. **JG, Howle.** Clinical judgement and antibiotic use in general practice. *Br Med J.* 1976, Vol. 2, 1061-1064.

510. **Stott NC, West RR.** Randomised controlled trial of antibiotics in patient with cough and purulent sputum. *Br Med J.* 1976, Vol. 2, 556-559.

511. **Brickfield FX, Carte WH, Johnson RE.** Erythromycin in the treatment of acute bronchitis in a community practice. *J Fam Pract.* 1986, Vol. 23, 119-122.

512. **CE, Phelps.** Bug/drug resistance. Sometimes less is more. *Med Care.* 1989, Vol. 27, 194-203.

513. **Goossens H, Ferech M, Vander SR, et al.** Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet.* 2005, Vol. 365, 579-587.

514. **Schito GC, Georgopoulos A, Prieto J.** Antibacterial activity of oral antibiotics against community-acquired respiratory pathogens from three European countries. *J Antimicrob Chemoter.* Vol. 50 Suppl, 7-11.

515. **ECDC.** Surveillance of antimicrobial consumption in Europe. 2011.

516. **File TM, Garau J, Jacobs MR, Wynne B, Twynholm M, Berkowitz E.** Efficacy of a new pharmacokinetically enhanced formulation of amoxicilline/clavulanate (2000/125 mg) in adults with community-acquired pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae*, including penicillin-resistant strain. *In J Antimicrob Agents.* 2005, Vol. 25, 110-119.

517. **Spratt BG, Pardee AB.** Penicillin-binding proteins and cell shape in *E.coli*. *Nature.* 1975, Vol. 254, 516-517.

518. **ECDC**. Antimicrobial resistance surveillance in Europe. 2010.
519. **Jansen WT, Verel A, Beitsma M, Verhoef J, Milatovic D**. Longitudinal european surveillance study of antibiotic resistance of Haemophilus influenzae. *J Antimicrob Chemoter*. 2006, Vol. 58, 873-877.
520. **Moreno S, Garcia-Leoni ME, Cercenado E, et al**. Infections caused by erythromycin-resistant Streptococcus pneumoniae: incidence, risk factors, and response to therapy in a prospective study. *Clin Infect Dis*. 1995, Vol. 20, 1195-1200.
521. **GW, Amsden**. Pneumococcal macrolide resistance - myth or reality? *J Antimicrob Chemoter*. 1999, Vol. 44, 1-6.
522. **E, Perez-Trallero**. Pneumococcal macrolide resistance - not a myth. *J Antimicrob Chemoter*. 2000, Vol. 45, 401-403.
523. **Carbon C, Poole MD**. The role of newer macrolides in the treatment of community-acquired respiratory tract infection. A review of experimental and clinical data. *J Chemoter*. 1999, Vol. 11, 107-118.
524. **Paladino JA, Eubanks DA, Adelman MH, Schentag JJ**. Once-daily cefepime versus ceftriaxone for nursing home-acquired pneumonia. *J Am Geriatric Society*. 2007, Vol. 55, 651-657.
525. **Moss PJ, Finch RG**. The next generation fluorquinolones in the management of acute lower respiratory infections in adults. *Thorax*. 2000, Vol. 55, 83-85.
526. **Bjerre LM, Verheij TJ, Kochen MM**. Antibiotics for community acquired pneumonia in adult outpatients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006, Issue 2.
527. **Mills GD, Oehley MR, Arrol B**. Effectiveness of beta lactam antibiotics compared with antibiotics active against atypical pathogens in non-severe community acquired pneumonia: meta-analysis. *Br Med J*. 2005, Vol. 330, 456.
528. **Lodise TP, Kwa A, Cosler L, Gupta R, Smith RP**. Comparison of beta-lactam and macrolide combination therapy versus fluoroquinolone monotherapy in hospitalized Veterans Affairs patient with community-acquire pneumonia. *Antimicrob Agents Chemoter*. 2007, Vol. 51, 3977-3982.
529. **Salkind AR, Cuddy PG, Foxworth JW**. Fluoroquinolone treatment of community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Ann Pharmacother*. 2002, Vol. 36, 1938-1943.
530. **LF, Alvarez**. Clinical experience with levofloxacin in the treatment of pneumonia in ICU patients. *J Chemoter*. 2004, Vol. 16 (suppl 2), 15-17.
531. **Erard V, Lamy O, Bochud PY, Bille J, Cometta A, Calandra T**. Full course oral levofloxacin for treatment of hospitalized patient with community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004, Vol. 23, 82-88.
532. **Torres A, Garau J, Arvis P, et al**. Moxifloxacin monotherapy is effective in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: the MOTIV study - a randomized clinical trial. *Clin Infect Dis*. 2008, Vol. 46, 1499-1509.
533. **Chastre J, Wolff M, Fagon JY, et al**. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA*. 2003, Vol. 290, 2588-2598.
534. **Bauer TT, Ewing S, MArre R, Suttrop N, Welte T**. CRB-65 predicts death from community-acquired pneumonia. *J Intern Med*. 2006, Vol. 260, 93-101.
535. **Capelastegui A, Espana PP, Quintana JM, et al**. Validation of a predictive rule for management of community-acquired pneumonia. *Eur Respir J*. 2006, Vol. 27, 151-157.
536. **Man SY, Lee N, Ip M, et al**. Prospective comparison of three predictive rules for assessing severity of community-acquired pneumonia in Hong Kong. *Thorax*. 2007, Vol. 62, 348-353.
537. **Chalmers JD, Singanayagam A, Hill AT**. Systolic blood pressure is superior to other haemodynamic predictors of outcome in community-acquired pneumonia. *Thorax*. 2008, Vol. 63, 698-702.
538. **Pica N, Bouvier NM**. Ambient temperature and respiratory virus infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2014, Vol. 33 (3), 311-313.
539. **Steel J, Palese P, Lowen A**. Transmission of a 2009 Pandemic Influenza Virus shows a sensitivity and humidity similar to that of HEN2 seasonal strain. *J Virol*. 2011, Vol. 85 (3), 1400-1402.
540. **Papadopoulos NG, Sanderson G, Hunter J, Johnstone SL**. Rhinoviruses replicate effectively at lower airway temperatures. *J Med Virol*. 1999, Vol. 58 (1), 100-104.
541. **Bont J, Hak E, Hoes AW, Schipper M, Schellevis FG, Verheij TJ**. A prediction rule for elderly primary-care patients with lower respiratory tract infections. *Eur Respir J*. 2007, Vol. 29, 969-975.
542. **Davey P, Rutherford D, Graham B, Lynch B, Malek M**. Repeat consultations after antibiotic

- prescribing for respiratory infection: a study in one general practice. *Br J Gen Pract.* 1994, Vol. 44, 509-513.
543. **De la Campa AG, Ardanuy C, Balsalobre L, et al.** Changes in fluoroquinolone-resistant *Streptococcus pneumoniae* after 7-valent conjugate vaccination. *Spain Emerg Infect Dis.* 2009, Vol. 15, 905-911.
544. **LH, Repsher.** Treatment of stable chronic bronchitis with iodinated glycerol: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Pharmacol.* 1993, Vol. 33, 856-860.
545. **Valenti S, Marengo G.** Italian multicenter study on the treatment of chronic obstructive lung disease with bromexine: a double-blind placebo-controlled trial. *Respiration.* 1989, Vol. 56, 11-15.
546. **Guidelines, ACCP Evidence-Based Clinical Practice.** Diagnosis and Management of Cough Executive Summary. 2006, Vol. 129: supplemento.

Ringraziamenti

Un ringraziamento particolare ai due medici di medicina generale che hanno condiviso con me 6 mesi del loro duro ma appassionante lavoro. La loro collaborazione, unita alla pazienza e alla passione con cui hanno sostenuto la raccolta dati, è stata importante nella realizzazione di questo studio che ho fortemente voluto osservando la difficoltà del medico di medicina generale nei confronti del paziente che si presenta in ambulatorio con tosse. E' per me stato un piacere confrontarmi con loro per migliorare la mia pratica clinica e spero che questi risultati possano essere utili anche nel rivalutare la loro.

Ringrazio la Dott.ssa Lorenzi che ha gestito l'organizzazione del corso con professionalità e dedizione.

Ringrazio i miei compagni per aver arricchito questo percorso formativo con la loro esperienza professionale, più volte occasione di scambio e di crescita.

Ringrazio mia moglie per aver sopportato il tempo rubatole in questi anni dalla raccolta dati, dalla loro rielaborazione e dalla stesura finale di questo volume.