



Linea Guida  
2019

# GESTIONE DELL'OTITE MEDIA ACUTA IN ETA' PEDIATRICA



## PREVENZIONE, DIAGNOSI E TERAPIA

Coordinatori:  
Paola Marchisio, Elena  
Chiappini, Lorenzo Pignataro,  
Mattia Doria, Giovanni Felisati

# GESTIONE DELL'OTITE MEDIA ACUTA IN ETA' PEDIATRICA: DIAGNOSI, TERAPIA E PREVENZIONE

## LINEA GUIDA ITALIANA - AGGIORNAMENTO 2019

---

### Coordinatori

*Paola Marchisio, Elena Chiappini, Lorenzo Pignataro, Mattia Doria, Giovanni Felisati*

### Membri del Panel e Società Scientifiche e Associazioni rappresentate

**Società italiana di Pediatria (SIP):** Paola Marchisio, pediatra, Milano; Alberto Villani, pediatra, Roma

**Società Italiana di Otorinolaringologia Pediatrica (SIOP):** Sergio Bottero, otorinolaringoiatra, Roma

**Società Italiana di Infettivologia Pediatrica (SITIP):** Maurizio de Martino, pediatra, Firenze; Guido Castelli Gattinara, pediatra, infettivologo, Roma; Luisa Galli, pediatra, infettivologa, Firenze

**Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica (SIAIP):** Gianluigi Marseglia, pediatra, Pavia;

**Società Italiana Malattie Respiratorie Infantili (SIMRI):** Fabio Cardinale, pediatra, Bari; Grazia Fenu, pediatra, Firenze; Giorgio Piacentini, pediatra, Verona; Renato Cutrera, pediatra, Roma.

**Società Italiana di Otorinolaringoiatria (SIO):** Claudio Vicini, otorinolaringoiatra, Forlì; Lorenzo Pignataro, otorinolaringoiatra, Milano; Giovanni Felisati, otorinolaringoiatra, Milano; Attilio Varricchio, otorinolaringoiatra, Napoli; Alfonso Varricchio, otorinolaringoiatra, Napoli; Sara Torretta, otorinolaringoiatra, Milano; Nicola Mansi, otorinolaringoiatra, Napoli; Bottero Sergio, otorinolaringoiatra, Roma.

**Federazione Italiana Medici Pediatri (FIMP):** Mattia Doria, pediatra di famiglia, Chioggia; Paolo Biasci, pediatra di famiglia, Livorno

**Società Italiana delle Cure Primarie Pediatriche (SICuPP):** Paolo Becherucci, pediatra di famiglia, Firenze; Marina Picca, pediatra di famiglia, Milano

**Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale (SIPPS):** Giuseppe Di Mauro, pediatra di famiglia, Caserta; Maria Carmen Verga, pediatra di famiglia, Salerno.

**Società Italiana di Microbiologia (SIM):** Roberto Mattina, microbiologo, Milano

**Società Italiana di Chemioterapia (SIC):** Andrea Novelli, farmacologo, Firenze

**Società Italiana di Medicina Emergenza Urgenza Pediatrica (SIMEUP):** Riccardo Lubrano, pediatra, Roma; Luciano Pinto, pediatra, Napoli

**Società Italiana di Promozione della Salute (SIPS):** Maria Enrica Bettinelli, pediatra, Milano  
**Infermiera pediatrica:** Marisa Bonino, Novara

### Associazioni dei Genitori e Cittadini:

Associazione Genitori (A.Ge.);  
Cittadinanzattiva

**Gruppo Metodologia:** Elena Chiappini, Firenze  
Salvatore de Masi, Firenze, Martina Ciarcià, Firenze, Barbara Bortone, Firenze, Marco Antonio Motisi, Firenze, Sara Torretta, Milano

**Revisori esterni:** Maurizio de Martino, Firenze, Renato Cutrera, Roma, Nicola Mansi, Napoli

## Indice

|                                             |         |
|---------------------------------------------|---------|
| Presentazione .....                         | pag. 3  |
| Definizioni e abbreviazioni.....            | pag. 5  |
| Lista delle raccomandazioni.....            | pag. 6  |
| Versione riassuntiva della linea guida..... | pag. 9  |
| Metodologia.....                            | pag.13  |
| Diagnosi.....                               | pag. 19 |
| Bibliografia diagnosi.....                  | pag. 31 |
| Terapia.....                                | pag. 33 |
| Bibliografia terapia.....                   | pag. 57 |
| Prevenzione.....                            | pag. 61 |
| Bibliografia Prevenzione.....               | pag. 80 |

## Presentazione

A cura di Elena Chiappini, Mattia Doria e Paola Marchisio

L'otite media acuta (OMA) è una fra le patologie più frequenti in età pediatrica. Oltre il 60% dei bambini al di sotto dei 3 anni di vita presenta almeno un episodio e circa il 24% dei bambini ha almeno 3 episodi.

Essa rappresenta, ancora, oggi una delle cause più frequenti di prescrizione di antibiotici in età pediatrica, raggiungendo, in alcune casistiche, il 25% del totale. L'appropriatezza della terapia antibiotica nel bambino con OMA è, quindi, un problema di estrema rilevanza. In molti paesi quali Stati Uniti, Svezia, Inghilterra, Francia e Spagna, la stesura delle linee guida ha permesso la riduzione fino al 12% delle prescrizioni antibiotiche inappropriate e un incremento del 58% della correttezza della prescrizione antibiotica in termini di molecola e dosaggio impiegati.

In Italia erano state pubblicate linee guida nazionali nel 2010. Tuttavia, negli ultimi anni vi sono state nuove acquisizioni sulla diagnosi, la terapia e la prevenzione di questa patologia. Inoltre, l'epidemiologia del tipo di patogeni coinvolti e della diffusione di ceppi di resistenza è in continuo mutamento. E' stato pertanto ritenuto importante redarre un aggiornamento della Linea Guida precedente coinvolgendo in un panel multidisciplinare pediatri ospedalieri, pediatri universitari, pediatria generale, pediatri di famiglia, esperti di metodologia della ricerca, di pneumologia, di allergologia, di medicina di urgenza, di epidemiologia, di farmacologia, di microbiologia, oltre a infermieri e rappresentanti dei genitori e cittadini. La linea guida fornisce raccomandazioni per i bambini altrimenti sani e di età > 2 mesi di età e sono state sviluppate e redatte seguendo la metodologia GRADE, destinate a tutte le figure professionali coinvolte nella gestione di bambini con OMA.

Il documento ribadisce che la diagnosi certa di OMA è basata su sintomi clinici e chiari reperti otoscopici ed è cruciale per poter impostare un corretto iter terapeutico. La letteratura segnala, infatti, l'alto numero di errori diagnostici e come l'otite media effusiva continui ad essere spesso erroneamente diagnosticata come OMA, con conseguente scorretto utilizzo degli antibiotici.

L'otoscopio pneumatico rimane lo strumento ottimale per la diagnosi, sebbene ancora il suo utilizzo sia limitato nella pratica clinica italiana. Questo punto è stato oggetto di ampio dibattito. E', infatti, prioritaria in Italia la diffusione di una cultura pediatrica sull'uso corretto di questo strumento. In assenza di un otoscopio pneumatico il medico potrà infatti porrà diagnosi di OMA certa solamente in casi selezionati (con otorrea o estroflessione marcata della membrana timpanica), oppure dovrà ricorrere all'uso combinato di otoscopio statico e di un impedenzometro per una valutazione indiretta della mobilità della membrana stessa. La sfida è quindi legata soprattutto alla implementazione degli interventi educativi formativi nelle scuole di specializzazione e nella formazione professionale post-universitaria.

La definizione di gravità dell'episodio è stata giudicata particolarmente importante poiché essa condiziona la successiva scelta terapeutica. Purtroppo però questa definizione rimane generica anche in molti studi e linee guida internazionali. Le linee guida statunitensi, ad esempio, definiscono l'episodio grave in caso di otalgia moderato-grave per  $\geq 48$  ore e/o febbre  $\geq 39^{\circ}\text{C}$ . In letteratura sono presenti alcuni punteggi clinici per guidare il medico a questo proposito ma non vi è accordo su quale debba essere privilegiato e i vari punteggi di gravità sono stati utilizzati a fini di studio senza poi trovare un'applicazione diffusa e una validazione nella pratica clinica. Inoltre, alcuni schemi di

punteggio, come quello di Shaikh, condiviso dalle Linee Guida statunitensi utilizza soltanto i sintomi, valutati soprattutto dai genitori, mentre altri, quali lo score OS-8 del gruppo di McCormick impiega solamente segni otoscopici. Dal momento che la diagnosi di OMA si basa sulla verifica della contemporanea presenza degli elementi caratteristici (sintomi clinici e segni otoscopici), il panel ha ritenuto utile proporre uno score italiano per la definizione di gravità dell'episodio, semplice e di rapido utilizzo che tiene conto sia dei sintomi che dei segni. La validazione dello score e la sua diffusione ed applicazione nella pratica clinica sono però ancora da raggiungere e rappresentano un obiettivo e indubbiamente una sfida futura per il panel stesso.

Sono stati modificati rispetto alla precedente versione i criteri per i quali applicare la vigile attesa per l'inizio della terapia antibiotica. Alla luce delle evidenze disponibili, il panel ha concluso per indicare la terapia antibiotica immediata in tutti i bambini di età inferiore a 24 mesi, anche quelli con forma con OMA monolaterale lieve, mentre è stata ridotta a debole la forza della raccomandazione per la vigile attesa nel bambino di età superiore ai due anni con forma grave monolaterale, per la quale vi è ancora ampio dibattito.

Proprio nell'ottica di incoraggiare un uso appropriato degli antibiotici viene posto l'accento sull'uso di molecole a spettro ristretto quali amoxicillina ad alto dosaggio, mentre l'uso di amoxicillina-acido clavulanico è previsto solo in casi a caso di rischio di infezioni da germi produttori di  $\beta$ -lattamasi. Considerando l'epidemiologia locale italiana infatti questa strategia permette di ottenere una buona copertura verso la grande maggioranza dei batteri implicati nella patogenesi della OMA. Bisogna comunque rimarcare che i dati epidemiologici italiani sia per quanto riguarda la OMA, come per altre infezioni batteriche acquisite in comunità, non

sono molto abbondanti e che la disponibilità di nuovi dati, più aggiornati e relativi a tutto il territorio nazionale, potrebbero portare alla modifica di questa raccomandazione. Già oggi, ad esempio, questa raccomandazione potrebbe non essere estendibile a quei Paesi nei quali, soprattutto dopo l'introduzione e la diffusione della vaccinazione antipneumococcica 13-valente, si è assistito ad un calo della proporzione dei casi dovuti a *S. pneumoniae* a fronte di un incremento dei casi da *H. influenzae* non tipizzabile, frequentemente produttore di  $\beta$ -lattamasi.

Nelle nuove Linee Guida è infine disponibile un capitolo specifico per la prevenzione dell'OMA. Viene confermata l'importanza dell'eliminazione dei fattori di rischio (esposizione fumo passivo, inquinamento ambientale, uso del succhiotto, obesità, limitazione frequenza comunità infantile), la promozione sia dell'allattamento materno che delle misure igieniche di prevenzione (come i lavaggi nasali), la vaccinazione antipneumococcica e anti-influenzale, mentre l'utilizzo di terapie complementari, prebiotici, xilitolo, vitamina D non è raccomandato. L'importanza della vaccinazione antipneumococcica nella prevenzione viene sottolineata non soltanto per la prevenzione del primo episodio di OMA ma anche per le ricorrenze.

Un ringraziamento è doveroso per tutti i componenti del panel che hanno contribuito a questo lavoro con il loro tempo, la loro competenza, il rigore scientifico e metodologico e con la partecipazione alla discussione volta a chiarire gli aspetti più controversi della letteratura.

La speranza è quella di contribuire a diffondere un'appropriata conoscenza della gestione di questa patologia che si traduca in un comportamento omogeneo su tutto il territorio nazionale.

## Indice delle definizioni e abbreviazioni

### **-Otite media acuta (OMA)**

**infezione acuta dell'orecchio medio, con raccolta di muco o pus e presenza di segni e sintomi dell'inflammazione.**

### **-Otite media acuta ricorrente (OMAR)**

**3 o più ben documentati e separati episodi di OMA nei precedenti 6 mesi o 4 o più episodi nei precedenti 12 mesi, con almeno 1 episodio negli ultimi 6 mesi.**

### **-Otite media con effusione (OME)**

**processo infiammatorio con raccolta di liquido nell'orecchio medio in assenza di segni e sintomi di infezione acuta.**

### **-Otite esterna (OE)**

**infezione del canale uditivo esterno.**

# Lista delle Raccomandazioni

## DIAGNOSI

**Raccomandazione n° 1.** Al fine di migliorare e mantenere adeguate capacità diagnostiche sono raccomandati programmi formativi da eseguire con strumenti adeguati, preferibilmente mediante simulazione otoscopica e da reiterare nel tempo. **(Raccomandazione positiva debole)**

**Raccomandazione n° 2.** La diagnosi di OMA deve essere effettuata solamente in presenza del riscontro contemporaneo di: 1) sintomatologia insorta acutamente nelle 48 ore precedenti; 2) membrana timpanica con segni evidenti di flogosi; 3) presenza di essudato nella cassa timpanica. Anche la sola presenza di otorrea, non secondaria ad otite esterna, con membrana timpanica perforata spontaneamente, deve essere considerata di per sé segno obiettivo certo di OMA. **(Raccomandazione positiva forte)**

**Raccomandazione n° 3.** La gravità dell'episodio può essere stabilita sulla base di un punteggio clinico. In ogni caso dovrebbero essere valutati la presenza e il grado di segni e sintomi (quali febbre, dolore, irritabilità, iperemia, estroflessione e mobilità della membrana timpanica, otorrea) **(Raccomandazione positiva debole)**

**Raccomandazione n° 4.** Per una otoscopia diagnostica è raccomandata una visualizzazione completa della membrana timpanica, con un canale uditivo esterno libero da cerume o corpi estranei **(Raccomandazione positiva forte)**

**Raccomandazione n° 5.** La rimozione del cerume dal condotto uditivo esterno può essere eseguita dal pediatra, opportunamente addestrato, o dall'ORL, con modalità esecutive ed organizzative differenti a seconda del diverso setting assistenziale, della diversa preparazione dell'operatore e degli strumenti a disposizione. **(Raccomandazione positiva debole)**

**Raccomandazione n° 6.** Per effettuare diagnosi di OMA è raccomandata la ricerca di eventuale essudato nell'orecchio medio. Lo strumento ottimale è l'otoscopio pneumatico corredato di una fonte luminosa adeguata e di uno speculum delle dimensioni adatte alle caratteristiche anatomiche del CUE del bambino e non colorato **(Raccomandazione positiva forte)**

**Raccomandazione n° 7.** La descrizione dell'episodio deve includere tutte le caratteristiche della membrana timpanica (integrità, posizione, colore, trasparenza, luminosità e mobilità) e la lateralità. **(Raccomandazione positiva forte)**

**Raccomandazione n° 8.** In assenza dell'otoscopio pneumatico, il pediatra dovrebbe avvalersi dell'uso combinato di otoscopio statico e di impedenzometro, oppure in caso di dubbio diagnostico dovrà rivalutare il paziente entro 48 ore per definire la diagnosi. **(Raccomandazione positiva debole)**

## TERAPIA

**Raccomandazione n° 1.** La gestione terapeutica dell'OMA deve prevedere prioritariamente la valutazione dell'otalgia e la sua cura. **(Raccomandazione positiva forte)**

**Raccomandazione n° 2.** Il trattamento cardine dell'otalgia deve essere effettuato con somministrazione di antidolorifici a dosaggio adeguato per via sistemica. **(Raccomandazione positiva forte)**

**Raccomandazione n° 3.** La somministrazione topica di soluzioni analgesiche o l'uso di preparati analgesici a base di estratti naturali non è raccomandata sulla base di scarse evidenze scientifiche di buona qualità disponibili **(Raccomandazione negativa debole).**

**Raccomandazione n° 4.** La terapia antibiotica immediata è raccomandata sempre nei bambini con otorrea, complicanze intracraniche, storia di ricorrenza e nei bambini con OMA di età inferiore ai 6 mesi. Nei bambini fra 6 mesi e 2 anni la terapia antibiotica immediata è raccomandata in tutte le forme di OMA bilaterale (lieve e grave) e nella forma monolaterale (lieve e grave); La terapia antibiotica immediata è raccomandata inoltre nei bambini di età superiore ai 2 anni con forma bilaterale grave. (Per la forza delle raccomandazioni vedere tabella)

**Raccomandazione n° 5.** La vigile attesa può essere applicata a bambini di età superiore a 2 anni con OMA monolaterale lieve, monolaterale grave e bilaterale lieve. (Per la forza delle raccomandazioni vedere tabella)

**Raccomandazione n° 6.** La vigile attesa deve essere valutata nel singolo caso e condivisa con i genitori e può essere applicata solo nel caso in cui sia garantita la possibilità di follow-up entro 48 - 72 ore. **(Raccomandazione positiva forte)**

**Raccomandazione n° 7.** In caso di OMA non complicata, con sintomatologia lieve in bambini senza fattori di rischio per resistenze batteriche e senza storia di ricorrenza si raccomanda amoxicillina, alla dose di 80 - 90 mg/kg/die **(Raccomandazione positiva forte)**

**Raccomandazione n° 8.** In caso di OMA in bambini che abbiano assunto terapia antibiotica nei 30 giorni precedenti, in quelli con sintomi gravi, e/o congiuntivite purulenta, o con storia di OMA ricorrente non responsiva ad amoxicillina, o otorrea da perforazione spontanea o in coloro che presentano un elevato rischio di patogeni resistenti (frequenza di comunità infantile, mancata vaccinazione antipneumococcica, provenienza da aree geografiche con elevata prevalenza di isolamento di batteri resistenti) si raccomanda amoxicillina- acido clavulanico alla dose di 80 – 90 mg /kg/die (calcolata su amoxicillina) **(Raccomandazione positiva forte).**

**Raccomandazione n° 9.** L'utilizzo dei macrolidi deve essere riservato a coloro che abbiano avuto una storia documentata di

grave allergia alle penicilline. Una cefalosporina di seconda o terza generazione è raccomandata in pazienti che non abbiano avuto una storia di recente e/o grave allergia alle penicilline in quanto la cross-reazione fra queste molecole è rara **(Raccomandazione positiva forte)**

**Raccomandazione n° 10.** In ogni caso è raccomandato il frazionamento in tre dosi di amoxicillina o amoxicillina protetta da acido clavulanico **(Raccomandazione positiva debole).**

**Raccomandazione n° 11.** La durata della terapia antibiotica con amoxicillina o amoxicillina-acido clavulanico deve essere di 10 giorni in bambini a rischio di evoluzione sfavorevole (minori di 2 anni e/o con otorrea spontanea). **(Raccomandazione positiva forte)**

**Raccomandazione n° 12.** La durata può essere ridotta a 5 giorni in bambini senza rischio di evoluzione sfavorevole (bambini di età superiore a 2 anni, senza otorrea, senza bilateralità e senza sintomatologia grave) **(Raccomandazione positiva debole)**

**Raccomandazione n° 13.** L'utilizzo di cefalosporine orali ad elevata attività sui germi potenzialmente resistenti (cefprozime proetil, cefuroxime axetil) o l'utilizzo di ceftriaxone per via intramuscolare o endovenosa devono essere riservati alla gestione del fallimento terapeutico. **(Raccomandazione positiva debole)**

**Raccomandazione n° 14.** L'uso dei chinolonici nel trattamento del fallimento terapeutico di OMA deve essere evitato. **(Raccomandazione negativa forte)**

**Raccomandazione n° 15.** L'utilizzo di altre terapie, oltre a quelle analgesiche, in associazione alla terapia antibiotica non è raccomandata. **(Raccomandazione negativa forte)**

**Raccomandazione n° 16.** L'utilizzo di decongestionanti e steroidi, sia sistemici che topici non è raccomandato. **(Raccomandazione negativa forte)**

**Raccomandazione n° 17.** La rimozione delle secrezioni nasali mediante lavaggio nasale è non è raccomandato come trattamento complementare. **(Raccomandazione positiva debole)**

**Raccomandazione n° 18.** La terapia topica auricolare antibiotica, in associazione o meno allo steroide, è sconsigliata se non in bambini con otorrea da tubi di ventilazione. **(Raccomandazione negativa forte)**

## **PREVENZIONE**

**Raccomandazione n° 1.** Ai fini di ridurre il rischio di OMA si raccomanda:

- di evitare l'esposizione al fumo passivo **(Raccomandazione positiva forte)**
- di limitare l'uso del succhiotto, in particolar modo dopo i 6 mesi **(Raccomandazione positiva debole)**
- l'allattamento al seno esclusivo per almeno 6 mesi **(raccomandazione positiva forte)**
- di limitare la frequenza alla comunità infantile ed in particolare con elevata numerosità e/o tempo pieno **(Raccomandazione positiva debole)**
- di eseguire lavaggi nasali e applicare idonee misure igieniche a domicilio e nelle comunità infantili (in particolare frequenti lavaggi delle mani) **(Raccomandazione positiva debole)**
- di limitare l'esposizione ad agenti inquinanti ambientali e domestici **(Raccomandazione positiva debole)**
- di monitorare il *body mass index* per la possibile associazione fra obesità e rischio di OMA **(Raccomandazione positiva debole)**

**Raccomandazione n° 2.** La vaccinazione antinfluenzale è raccomandata per prevenire gli episodi di OMA **(Raccomandazione positiva debole)**

**Raccomandazione n° 3.** Si raccomanda di eseguire la vaccinazione anti-pneumococcica per prevenire il primo episodio di OMA **(raccomandazione positiva forte)** e le ricorrenze **(raccomandazione positiva debole)**.

**Raccomandazione n°4.** Il posizionamento di tubi timpanostomici può essere effettuato in casi selezionati di OMA ricorrente che non abbiano risposto a tutte le altre strategie preventive **(Raccomandazione positiva debole)**.

**Raccomandazione n°5.** La profilassi antibiotica non è raccomandata nella prevenzione di OMA ricorrente tranne in casi selezionati **(Raccomandazione negativa debole)**.

**Raccomandazione n°6.** L'utilizzo di xilitolo, in qualsiasi formulazione, non è raccomandato per la prevenzione di OMA **(Raccomandazione negativa debole)**

**Raccomandazione n°7.** L'uso dei probiotici orale per la prevenzione di OMA non è raccomandato **(Raccomandazione negativa debole)**. L'uso dei probiotici topici per la prevenzione di OMA non è raccomandato sulla base delle scarse evidenze disponibili **(Raccomandazione negativa debole)**.

**Raccomandazione n° 8.** L'uso di vitamina D per la prevenzione di OMA non è raccomandato sulla base delle scarse evidenze disponibili **(Raccomandazione negativa debole)**.

**Raccomandazione n° 9.** L'uso di terapie complementari per la prevenzione di OMA non è raccomandato sulla base delle scarse evidenze disponibili **Raccomandazione negativa debole. (Raccomandazione negativa debole)**.

# Versione riassuntiva della linea guida

## Introduzione

L'otite media è una fra le patologie pediatriche più frequenti. La disponibilità di Linee guida aggiornate con raccomandazioni formulate da un gruppo multidisciplinare di esperti permette una gestione diagnostica, terapeutica e preventiva univoca degli episodi.

## Metodi

I quesiti e gli *outcomes* sono stati identificati dal gruppo metodologico e quindi condivisi e discussi con il resto del panel.

La ricerca è stata condotta su Pubmed e sono stati inclusi solo gli studi limitati all'età pediatrica, in lingua inglese e italiana, pubblicati dal 01/01/2010 al 31/12/2018. Un'ulteriore revisione della letteratura è stata effettuata prima della stesura finale. Ogni studio incluso nella revisione è stato riassunto in tabelle (*summary of findings*) e valutato per la metodologia e i contenuti secondo una checklist predeterminata in base alla metodologia GRADE. La valutazione della qualità delle revisioni sistematiche è stata effettuata tramite lo strumento AMSTAR II.

I risultati dell'analisi sono stati poi discussi ed approvati dall'assemblea di tutti i partecipanti alla stesura della linea guida, utilizzando il metodo della Consensus Conference.

Il metodo GRADE si caratterizza per un percorso esplicito a più fasi che devono essere rigorosamente seguite rispettando la sequenzialità proposta:

1. Definizione del quesito clinico sul quale deve essere formulata la raccomandazione.
2. Individuazione di tutti gli *outcomes* relativi al quesito clinico e valutazione della loro importanza relativa per una adeguata valutazione dell'intervento specifico.
3. Ricerca dei dati relativi agli effetti positivi o negativi dei diversi interventi oggetto di valutazione.
4. Sintesi delle prove per singolo *outcome* ritenuto "essenziale" o "importante".
5. Valutazione della qualità delle prove per ciascun *outcome*.
6. Valutazione della qualità globale delle prove.

7. Bilancio tra benefici e danni attribuibili all'intervento.

8. Definizione della forza della raccomandazione.

9. Formulazione della raccomandazione.

10. Implementazione e verifica di impatto.

La graduazione della qualità delle prove è indicata come segue:

### Qualità delle prove

- prove di qualità elevata
- prove di qualità moderata
- prove di qualità bassa
- prove di qualità molto bassa

### Forza della raccomandazione

- raccomandazione positiva forte
- raccomandazione positiva debole
- raccomandazione negativa debole
- raccomandazione negativa forte

Di seguito vi riportiamo un estratto della parte che riguarda la diagnosi, la terapia e la profilassi.

## Diagnosi

La diagnosi certa di OMA è fondamentale per poter impostare un corretto iter terapeutico e si basa su sintomi clinici e reperti otoscopici. La letteratura internazionale segnala, tuttavia, l'alto numero di errori diagnostici e come l'otite media effusiva (OME) continui ad essere erroneamente diagnosticata come OMA con conseguente utilizzo scorretto degli antibiotici. Inoltre, non esistono in letteratura degli score validati per definire la gravità dell'episodio di OMA che includano sia sintomi che segni otoscopici. Nell'aggiornamento delle linee guida è stata quindi sottolineata la necessità di una corretta formazione per la diagnosi di OMA ed è stato introdotto un nuovo score italiano per la definizione di gravità dell'episodio, semplice e di rapido utilizzo che tenga conto sia dei sintomi clinici che dei segni otoscopici (Tabella I).

L'otoscopio pneumatico rimane lo strumento ottimale per la diagnosi, sebbene ancora il suo utilizzo sia limitato nella pratica clinica italiana. In assenza di tale strumento il pediatra potrà fare diagnosi certa di OMA solamente in caso

di otorrea, oppure di estroflessione marcata associata a flogosi della membrana timpanica insorte acutamente oppure dovrà avvalersi dell'uso combinato di otoscopio statico e dell'impedenzometro.

Di seguito vengono riportate alcuni dei quesiti più rilevanti con le raccomandazioni specifiche del capitolo della diagnosi.

**Quesito:** Quali sono i criteri per la diagnosi corretta di OMA?

**Raccomandazione.** La diagnosi di OMA deve essere effettuata solamente in presenza del riscontro contemporaneo di:

- sintomatologia insorta acutamente nelle 48 ore precedenti;
- membrana timpanica con segni evidenti di flogosi;
- presenza di essudato nella cassa timpanica.

Anche la sola presenza di otorrea, non secondaria ad otite esterna, con membrana timpanica perforata spontaneamente deve essere considerata di per sé segno obiettivo certo di OMA. **(Raccomandazione positiva forte)**

**Quesito.** È utile o opportuno avvalersi di uno score clinico per definire la gravità dell'OMA?

**Raccomandazione** La gravità dell'episodio può essere stabilita sulla base di un punteggio clinico.

In ogni caso dovrebbero essere valutati la presenza e il grado di segni e sintomi (quali febbre, dolore, irritabilità, iperemia, estroflessione e mobilità della membrana timpanica, otorrea) **(Raccomandazione positiva debole).**

**Quesito.** Quali strumenti utilizzare per la diagnosi di otite media acuta?

**Raccomandazione.** Per effettuare diagnosi di OMA è raccomandata la ricerca di eventuale essudato nell'orecchio medio. Lo strumento ottimale è l'otoscopio pneumatico corredato di una fonte luminosa adeguata e di uno speculum delle dimensioni adatte alle caratteristiche anatomiche del CUE del bambino e non colorato. **(Raccomandazione positiva forte)**

**Raccomandazione.** In assenza dell'otoscopio pneumatico, il pediatra dovrebbe avvalersi dell'uso combinato di otoscopio statico e di impedenzometro, oppure in caso di dubbio diagnostico dovrà rivalutare il paziente entro

48 ore per definire la diagnosi. **(Raccomandazione positiva debole)**

### Terapia

L'appropriatezza della terapia antibiotica nel bambino con OMA è, ancora oggi, un problema di estrema rilevanza. In varie revisioni sistematiche viene dimostrato come in paesi quali Stati Uniti, Svezia, Inghilterra, Francia, Spagna e Italia, la stesura delle linee guida abbia permesso la riduzione fino al 12% delle prescrizioni antibiotiche errate e un incremento del 58% della correttezza della prescrizione antibiotica in termini di molecola e dosaggio impiegati (1).

Già nelle precedenti linee guida italiane e nelle più recenti americane, veniva evidenziata la possibilità di eseguire la vigile attesa (strategia che prevede di osservare l'andamento clinico del bambino con OMA durante le prime 48-72 ore, trattando esclusivamente i sintomi, senza intraprendere una terapia antibiotica) nei bambini di età inferiore ai due anni con OMA monolaterale lieve in relazione ai risultati della metanalisi su dati individuali di Rovers del 2006 (2); due RCT di ottima qualità pubblicati successivamente (3,4) mostravano, tuttavia, come in questi di bambini il rischio di fallimento terapeutico fosse maggiore nel gruppo che aveva assunto il placebo rispetto alla terapia antibiotica. Alla luce di queste evidenze, il panel ha concluso per indicare la terapia antibiotica immediata anche nei bambini di età inferiore a 24 mesi con OMA monolaterale lieve. Per i bambini di età superiore ai 24 mesi, il panel ha discusso i risultati della revisione sistematica Cochrane (5) che mostrano la possibilità di eseguire con sicurezza ed efficacia la vigile attesa nella forma di OMA monolaterale grave. Tuttavia, è stato sottolineato come in alcuni casi di OMA particolarmente grave, potrebbe essere preferibile il trattamento antibiotico immediato; pertanto è stato deciso di ammettere l'esecuzione della vigile attesa come suggeriscono le evidenze scientifiche con raccomandazione positiva debole. Nella Tabella II viene riportata la sintesi della strategia terapeutica per l'episodio di OMA.

L'antibiotico di prima linea raccomandato è l'amoxicillina ad alte dosi divisa in 3

somministrazioni e l'amoxicillina + acido clavulanico (80 – 90 mg /kg/die calcolata su amoxicillina) in coloro che presentano un elevato rischio di patogeni resistenti.

Di seguito vengono riportate alcuni dei quesiti più rilevanti con le raccomandazioni specifiche del capitolo della terapia.

**Quesito.** Quando e in che modo può essere utilizzata la strategia della vigile attesa? E quando la terapia antibiotica immediata?

**Raccomandazione.**

La terapia antibiotica immediata è raccomandata sempre nei bambini con otorrea, complicanze intracraniche, storia di ricorrenza e nei bambini con OMA di età inferiore ai 6 mesi. Nei bambini fra 6 mesi e 2 anni la terapia antibiotica immediata è raccomandata in tutte le forme di OMA bilaterale (lieve e grave) e nella monolaterale (lieve e grave); La terapia antibiotica immediata è raccomandata inoltre nei bambini di età superiore ai 2 anni con forma bilaterale grave. (Per la forza delle raccomandazioni vedere tabella II)

**Raccomandazione.**

La vigile attesa può essere applicata a bambini di età superiore a 2 anni con OMA monolaterale lieve, monolaterale grave e bilaterale lieve. (Per la forza delle raccomandazioni vedere tabella II)

**Prevenzione**

Nelle nuove Linee guida è disponibile un capitolo specifico per la prevenzione dell'OMA. Viene confermata l'importanza dell'eliminazione dei fattori di rischio (esposizione fumo passivo, inquinamento ambientale, uso del succhiotto, obesità, limitazione frequenza comunità infantile) e promozione di allattamento materno e misure igieniche (lavaggi nasali). L'utilizzo di terapia complementari, prebiotici, xilitolo, Vitamina D non è raccomandato.

L'importanza della vaccinazione antipneumococcica nella prevenzione dell'OMA viene ribadita non soltanto per la prevenzione del primo episodio di OMA ma anche per le ricorrenze.

In questo aggiornamento sono stati aggiunti dei quesiti specifici sull'efficacia dei tubi timpanostomici e sulla profilassi antibiotica.

**Quesito.** Qual è il ruolo della timpanostomia?

**Raccomandazione.** Il posizionamento di tubi timpanostomici può essere effettuato in casi selezionati di OMA ricorrente che non abbiano risposto a tutte le altre strategie preventive (**Raccomandazione positiva debole**).

**Quesito.** Qual è il ruolo della profilassi antibiotica? **Raccomandazione.** La profilassi antibiotica non è raccomandata nella prevenzione di OMA ricorrente tranne in casi selezionati (**Raccomandazione negativa debole**).

**Bibliografia essenziale**

1. Deniz Y, van Uum RT, de Hoog MLA, Schilder A, Damoiseaux R, Venekamp RP. *Impact of acute otitis media clinical practice guidelines on antibiotic and analgesic prescriptions: a systematic review.* Arch Dis Child. 2018;103:597-602
2. Rovers MM, Glasziou P, Appelman CI. *Antibiotics for acute otitis media: a metaanalysis with individual patient data.* Lancet 2006; 368:1429-1435
3. Hoberman A, Paradise JL, Rockette HE, Shaikh N, Wald ER, Kearney DH, Colborn DK, Kurs-Lasky M, Bhatnagar S, Haralam MA, Zoffel LM, Jen Treatment of acute otitis media in children under 2 years of age. N Engl J Med. 2011 13;364:105-15.
4. Tähtinen PA, Laine MK, Huovinen P, Jalava J, Ruuskanen O, Ruohola A. *A placebo-controlled trial of antimicrobial treatment for acute otitis media.* N Engl J Med. 2011 13;364:116-26.
5. Venekamp RP, Sanders SL, Glasziou PP, Del Mar CB, Rovers MM. *Antibiotics for acute otitis media in children* Cochrane Database Syst Rev. 2015 23;CD000219

**Tabella I. Score Italiano Gravità episodio OMA.**

L'episodio di OMA viene definito grave in caso di un punteggio allo score uguale o superiore a 4.

|                                                                              |             |
|------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <b>Temperatura corporea ascellare</b><br><38,0 °C<br>38,0-38,9 °C<br>≥39,0°C | 0<br>1<br>2 |
| <b>Compromissione condizioni generali</b><br>Assente<br>Presente             | 0<br>4      |
| <b>Otalgia</b><br>Lieve/ moderata<br>Intensa e/o pianto inconsolabile        | 0<br>2      |
| <b>Iperemia della MT</b><br>Lieve/ moderata<br>Intensa                       | 0<br>2      |
| <b>Estroflessione della MT</b><br>Lieve/ moderata<br>Marcata                 | 1<br>4      |

Nota MT: membrana timpanica

**Tabella II: Sintesi strategia terapeutica OMA per fasce d'età ed in base alla gravità dell'episodio con relativa forza di raccomandazione**

| <b>Lateralità</b>       | <b>Bilaterale</b>                                                |                                                                  | <b>Monolaterale</b>                                              |                                                                   |
|-------------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| <b>Severità Sintomi</b> | <b>Grave</b>                                                     | <b>Lieve</b>                                                     | <b>Grave</b>                                                     | <b>Lieve</b>                                                      |
| <b>Età &lt; 6 mesi</b>  | <b>Antibiotico Immediato</b><br>(raccomandazione positiva forte) | <b>Antibiotico Immediato</b><br>(raccomandazione positiva forte) | <b>Antibiotico Immediato</b><br>(raccomandazione positiva forte) | <b>Antibiotico Immediato</b><br>(raccomandazione positiva forte)  |
| <b>Età 6 – 24 mesi</b>  | <b>Antibiotico Immediato</b><br>(raccomandazione positiva forte) | <b>Antibiotico Immediato</b><br>(raccomandazione positiva forte) | <b>Antibiotico Immediato</b><br>(raccomandazione positiva forte) | <b>Antibiotico Immediato</b><br>(raccomandazione positiva debole) |
| <b>Età &gt; 24 mesi</b> | <b>Antibiotico Immediato</b><br>(raccomandazione positiva forte) | <b>Attesa Vigile</b><br>(raccomandazione positiva forte)         | <b>Attesa Vigile</b><br>(raccomandazione positiva debole)        | <b>Attesa Vigile</b><br>(raccomandazione positiva forte)          |

## Versione Integrale della linea guida

### Metodi

#### FASI DI SVILUPPO DELLA LINEA GUIDA

Il processo di sviluppo e di elaborazione della LG è quello definito nel Manuale metodologico del Sistema Nazionale per le Linee Guida dell'Istituto Superiore di Sanità (<http://www.snlg-iss.it>).

**Conflitto di interesse.** La redazione della LG è stata indipendente da fonti di supporto economico. Nessun membro del panel ha dichiarato conflitto di interesse relativamente ai contenuti del presente documento.

#### Organizzazione, Budget, Pianificazione e Formazione e Definizione delle priorità

Il presente documento è un aggiornamento della linea guida precedentemente pubblicata nel 2010 (**Marchisio 2010**).

Prima di avviare i lavori della linea guida è stato redatto un protocollo con lo scopo di monitorare le fasi di sviluppo del documento (obiettivi e scopi generali della linea guida, i tempi previsti per il raggiungimento di ogni fase, l'assegnazione dei compiti, le metodologie proposte per formare il gruppo della linea guida, per la selezione degli argomenti da trattare, i metodi di consenso, di consultazione, di ricerca e selezione delle prove).

#### Gruppo della Linea Guida (appartenenza, processi)

Per la stesura della presente, la Società Italiana di Pediatria (SIP) ha convocato una commissione che ha incluso esperti di pediatria generale, di metodologia della ricerca, di pneumologia, di allergologia, di medicina di urgenza, di epidemiologia, di

farmacologia, di microbiologia, di sanità pubblica territoriale.

I membri del gruppo della linea guida sono stati indicati dalle società scientifiche delle discipline coinvolte.

Lo sviluppo della linea guida (LG) ha coinvolto diversi gruppi di lavoro:

- il gruppo di sviluppo della LG, che ha organizzato e diretto le diverse fasi di sviluppo della LG;
- il panel multidisciplinare e multiprofessionale, che ha elaborato i quesiti clinici, discusso le prove di efficacia e formulato le raccomandazioni;
- Il gruppo di metodologia che ha analizzato criticamente la letteratura, estratto e tabulato i dati rilevanti,
- un gruppo di scrittura, che ha redatto la sintesi della letteratura scientifica e il testo definitivo della linea guida;

Il gruppo di scrittura, di metodologia e il panel hanno effettuato incontri periodici. Le date degli incontri e le versioni precedenti della linea guida sono state registrate.

#### Utenza e argomenti della linea guida

Questa linea guida fornisce raccomandazioni sulla diagnosi, prevenzione e terapia dell'otite media acuta nei bambini di età > 2 mesi di età.

Sono esclusi i soggetti con immunodepressione (acquisita o congenita), soggetti con perforazione cronica spontanea o da posizionamento di tubo di drenaggio, soggetti con patologia cronica di base (es.

fibrosi cistica), soggetti con malformazioni facciali.

L'utenza primaria della linea guida è rappresentata dai pediatri, dagli otorinolaringoiatri, dai medici di medicina generali, dagli infermieri, dai farmacisti coinvolti nella gestione di bambini con otite media acuta e alla popolazione generale.

#### Setting

La presente linea guida si riferisce al setting sia ambulatoriale che ospedaliero.

#### Formulazione delle definizioni e dei quesiti

Le definizioni delle patologie trattate sono state tratte da quelle precedenti della Linea Guida statunitense (**Lieberthal 2013**)

I quesiti e gli outcomes sono stati identificati dal gruppo metodologico e quindi condivisi e discussi con il resto del panel adottando la metodologia GRADE.

Il panel ha identificato e successivamente classificato in termini di importanza gli outcomes mediante una votazione individuale effettuata utilizzando una scala a 9 punti. Solo gli outcome categorizzati come critici e importanti sono stati presi in considerazione nella revisione della letteratura e, successivamente, nella formulazione della raccomandazione.

#### Metodologia di ricerca delle evidenze e formulazione delle raccomandazioni

La ricerca è stata condotta su Pubmed e sono stati inclusi solo gli studi limitati all'età pediatrica, in lingua inglese e italiana, pubblicati dal 01/01/2010 al 31/12/2018. Per ogni domanda le parole chiave usate per la strategia di ricerca sono state individuate dai membri di una sottocommissione. Sono stati inoltre considerati anche gli articoli rilevanti ricavati da referenze bibliografiche degli studi selezionati. La bibliografia è stata periodicamente aggiornata nel corso della stesura della linea guida. Gli abstract e gli articoli sono stati valutati dai membri di una sottocommissione che ha selezionato quelli pertinenti, con particolare riferimento agli

studi clinici randomizzati in doppio cieco, studi di coorte, revisioni sistematiche e tutti gli articoli di inquadramento generale. Quando la ricerca bibliografica ha evidenziato linee guida già esistenti sull'argomento, queste sono state oggetto di una valutazione metodologica (tramite strumento AGREE II; **Brouwers MC**) e di un'analisi comparativa delle raccomandazioni contenute. Un'ulteriore revisione della letteratura è stata effettuata prima della stesura finale.

Ogni studio incluso nella revisione è stato riassunto in tabelle (*summary of findings*) e valutato per la metodologia e i contenuti secondo una checklist predeterminata in base alla metodologia GRADE. La valutazione della qualità delle revisioni sistematiche è stata effettuata tramite lo strumento AMSTAR II.

Inoltre, essendo il presente documento un aggiornamento di una linea guida precedente, le referenze incluse nella versione del 2010 sono state incluse nei paragrafi di sintesi delle evidenze.

I risultati dell'analisi sono stati poi discussi ed approvati dall'assemblea di tutti i partecipanti alla stesura della linea guida, utilizzando il metodo della *Consensus Conference*.

Per raggiungere un accordo sugli argomenti selezionati per la linea guida e sulla forza delle raccomandazioni in caso di controversie è stato utilizzato il *metodo di Delphi* (**Boulkedid 2011**)

Il metodo GRADE si caratterizza per un percorso esplicito a più fasi che devono essere rigorosamente seguite rispettando la sequenzialità proposta: 1. definizione del quesito clinico sul quale deve essere formulata la raccomandazione 2. individuazione di tutti gli outcome relativi al quesito clinico e valutazione della loro importanza relativa per una adeguata valutazione dell'intervento specifico 3. ricerca dei dati relativi agli effetti positivi o negativi dei diversi interventi oggetto di valutazione 4. sintesi delle prove per singolo outcome ritenuto "essenziale" o "importante" 5. valutazione della qualità delle prove per ciascun outcome 6. valutazione della qualità globale delle prove 7. bilancio tra benefici e

danni attribuibili all'intervento 8. definizione della forza della raccomandazione 9. formulazione della raccomandazione 10. implementazione e verifica di impatto.

La graduazione della qualità delle prove è indicata nella Tabella 1.

Per la formulazione delle raccomandazioni, in accordo con la metodologia GRADE (Schunemann 2008) sono state usate le seguenti espressioni standard:

Si deve utilizzare (raccomandazione "positiva forte")

Si potrebbe utilizzare (raccomandazione "positiva debole")

Non si dovrebbe utilizzare (raccomandazione "negativa debole")

Non si deve utilizzare (raccomandazione "negativa forte")

**Tabella 1. Graduazione della qualità delle prove e forza della raccomandazione**

#### Qualità delle prove

- prove di qualità elevata
- prove di qualità moderata
- prove di qualità bassa
- prove di qualità molto bassa

#### Forza della raccomandazione

- raccomandazione positiva forte
- raccomandazione positiva debole
- raccomandazione negativa debole
- raccomandazione negativa forte

#### Partecipazione degli Stakeholders e degli Utenti

Una versione non definitiva di questa LG è stata inoltre presentata ad associazioni di infermieri e dei genitori. I commenti e le osservazioni raccolte, se considerate adeguate, sono state inserite nel documento. Il documento è stato sottoposto a revisione

interna e approvato da tutti i membri del panel. E' stato inoltre sottoposto a revisione esterna. La stesura definitiva è stata approvata dagli estensori nel 2019.

#### Disseminazione e implementazione.

I contenuti del documento saranno divulgati tramite pubblicazione su riviste nazionali ed internazionali, attraverso il sito web della SIP e delle Società Scientifiche coinvolte nella loro stesura e mediante corsi di formazione.

#### Valutazione, implementazione e uso

Saranno condotte survey a livello nazionale in occasione di congressi e corsi di formazione tra le figure coinvolte per verificare l'uso delle raccomandazioni presenti nelle linee guida (ad esempio verrà valutato l'impiego dell'otoscopio pneumatico e l'uso corretto della terapia antibiotica).

Aggiornamento. E' prevista una revisione della LG fra due anni o prima, in caso di pubblicazione in letteratura di dati che rendano le sue raccomandazioni obsolete.

Le decisioni ultime su una particolare procedura clinica o su un programma terapeutico devono essere prese dal medico, caso per caso, alla luce delle scelte disponibili, dei bisogni e delle condizioni del paziente.

#### Strategia di ricerca

La ricerca della letteratura è stata condotta su Pubmed e sono stati inclusi studi pubblicati da Gennaio 2010 (limite della precedente Linea Guida SIP) a Dicembre 2018. La strategia di ricerca delle evidenze per la formulazione delle raccomandazioni relative a diagnosi, terapia e prevenzione sono riportare negli allegati 1, 2 e 3, rispettivamente.

#### Strategia di ricerca DIAGNOSI:

(((((acute otitis media OR middle ear effusion OR otorrhea) AND children AND diagnosis)) OR ((acute otitis media OR middle ear effusion OR otorrhea) AND children AND (otoscopy OR tympanometry OR impedentiometry))) OR ((acute otitis media OR middle ear effusion OR otorrhea) AND children AND (clinical score OR fever OR pain OR otalgia)) Filters: Publication

date from 2010/01/01 to 2018/12/31; English;  
Field: Title/Abstract

#### *Strategia di ricerca TERAPIA :*

"acute otitis media" AND (therapy OR treatment OR antibiotic OR steroid OR pain OR drop). Filters: Publication date from 2010/01/01 to 2018/12/31; English; Field: Title/Abstract

#### *Strategia di ricerca PREVENZIONE:*

((((((("Acute otitis media" AND child\* AND ("risk factor" OR pacifier OR breastfeeding OR smok\* OR day care OR pollut\* OR obesity OR obese))) OR ("Recurrent acute otitis media" AND child\* AND ("alternative medicine" OR "complementary medicine")))) OR ("Acute otitis media" AND child\* AND (xylitol OR vaccin\* OR "antibiotic prophylaxis" OR probiotic OR Vitamin D))) OR ("Recurrent acute otitis media" AND child\* AND prevention)) OR ("Acute otitis media" AND child\* AND "risk factors")) OR ("Acute otitis media" AND child\* AND prevention)) OR ("Recurrent acute otitis media" AND child\* AND ("ventilation tube" OR tympanostomy OR grommet))) OR ("Acute otitis media" AND child\* AND ("ven

tilation tube" OR tympanostomy OR grommet))) Filters: Publication date from 2010/01/01 to 2018/12/31; English; Field: Title/Abstract

#### **Risultati delle ricerca, valutazione di qualità e selezione degli studi**

Gli studi selezionati secondo la metodologia GRADE sono stati 36 per quanto concerne il capitolo diagnosi, 60 per il capitolo terapia e 150 per quello sulla prevenzione. I grafici riassuntivi con i risultati della selezione sono riportati nella figura 1 .

Le tabelle riassuntive con i risultati delle ricerche bibliografiche ed i motivi di esclusione

o inclusione degli studi sono disponibili su richiesta così come le tabelle e i grafici riassuntivi della valutazione di qualità degli studi e rischio di bias contattando i coordinatori.

#### **Bibliografia**

Marchisio P, Bellussi L, Di Mauro G, Doria M, Felisati G, Longhi R, Novelli A, Speciale A, Mansi N, Principi N. Acute otitis media: From diagnosis to prevention. Summary of the Italian guideline. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2010;74:1209-16.

Boukded R, Abdoul H, Loustau M, Sibony O, Alberti C. Using and Reporting the Delphi Method for Selecting Healthcare Quality Indicators: A Systematic Review. *PLoS One*. 2011; 6: e20476

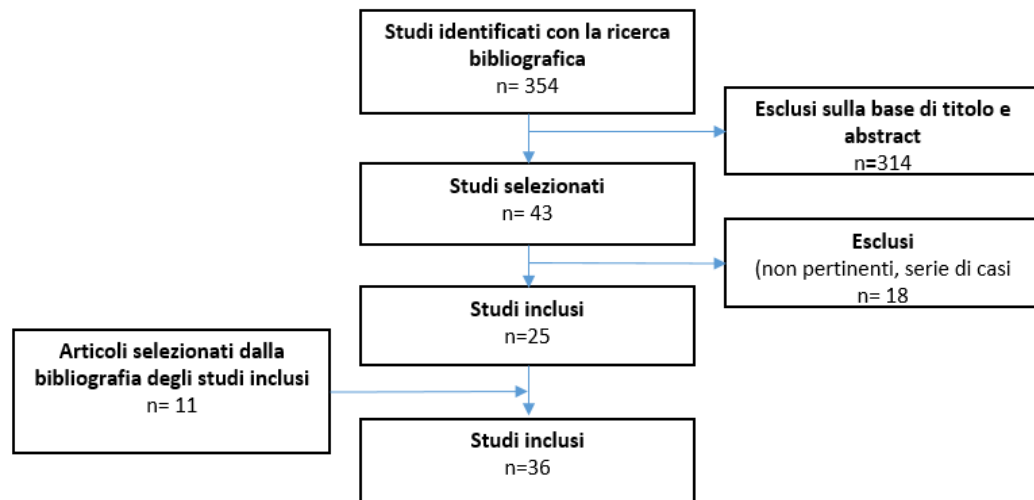
Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, Fervers B, Graham ID, Grimshaw J, Hanna SE, Littlejohns P, Makarski J, Zitzelsberger L; AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ*. 2014; 14;182:E839-42.

Lieberthal AS, Carroll AE, Chonmaitree T, Ganiats TG, Hoberman A, Jackson MA, Joffe MD, Miller DT, Rosenfeld RM, Sevilla XD, Schwartz RH, Thomas PA, Tunkel DE. The diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics*. 2013; 131:e964-99

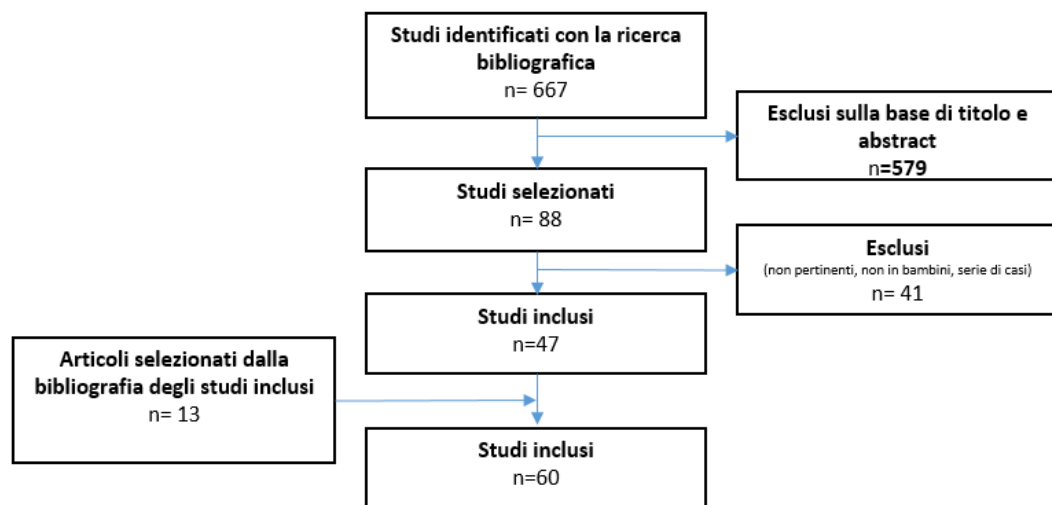
Schunemann, H.J., Oxman, A.D., Brozek, J., Glasziou, P., Jaeschke, R., Vist, G.E. et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ*. 2008; 336: 1106–10.

Figura 1. Studi selezionati per la sintesi delle evidenze

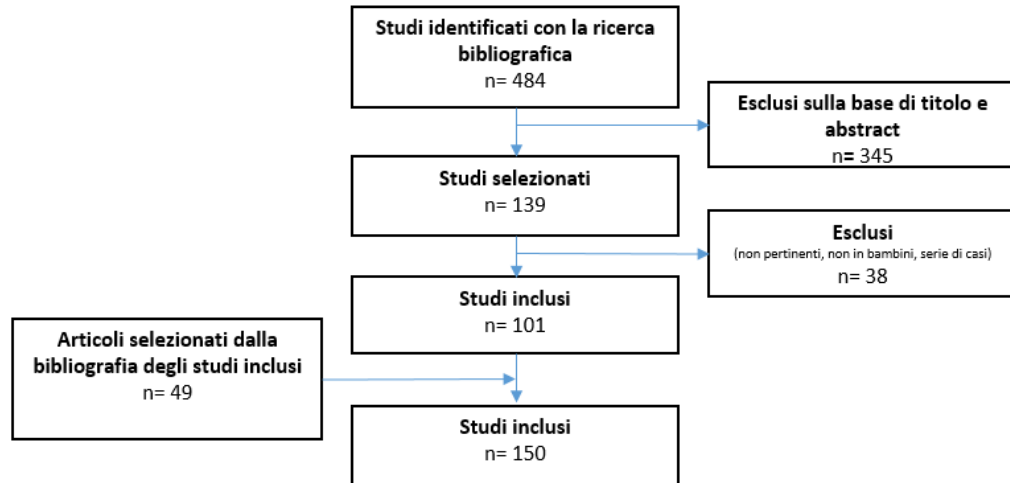
a) Diagnosi



b) Terapia



c) Prevenzione



## Diagnosi

### Quesito n° 1. È opportuno implementare la formazione medica relativa alla diagnosi di otite media acuta con l'impiego di programmi specifici?

La diagnosi di otite media acuta (OMA) è difficoltosa (**Rosenfeld 2002, Ovnat Tamir 2016**). Le circostanze nelle quali essa viene effettuata non sono sempre ottimali: il bambino, infatti, può non essere collaborante, la strumentazione impiegata non essere adeguata e la membrana timpanica potrebbe non essere ben visualizzata. Inoltre, i segni e sintomi sono spesso aspecifici (**Ovnat Tamir 2016**). Una diagnosi corretta di OMA è tuttavia fondamentale per impostare un corretto iter terapeutico, in quanto solamente un accurato e preciso riconoscimento dei bambini con OMA certa rispetto quelli con otite media con effusione (OME) o altre forme può, infatti, evitare trattamenti inutili e ingiustificati (**Gisselsson-Solen 2014**). La letteratura internazionale segnala l'alto numero e la notevole rilevanza clinica degli errori diagnostici di OMA (**Marchisio 2009, Pichichero 2001b, Wald 2003, Rothman 2003, Garbutt 2003, Blomgren 2004, Stepniak 2017**). Recenti studi confermano come la OME continui ad essere spesso erroneamente diagnosticata come OMA e sia in effetti ancora oggi la più comune condizione per la quale gli antibiotici sono prescritti in modo improprio (**Lieberthal 2013, Oyewumi 2016, Stepniak 2017**).

L'interpretazione delle alterazioni osservabili otoscopicamente varia molto in accordo con il livello di esperienza dell'esaminatore con differenze significative fra studenti in medicina, specializzandi, pediatri, o esperti otoscopisti (**Shaikh 2016, Pichichero 2003 & 2005**).

La formazione sulla diagnosi di OMA è carente sia nel nostro paese che a livello internazionale. Negli Stati Uniti, dove da oltre 30 anni ampia considerazione è data al problema otite media, solo poco più della metà delle scuole di

specializzazione in pediatria offre un training specifico nella diagnosi di OMA e OME e, di conseguenza, una proporzione limitata di specializzandi in pediatria sono in grado di formulare una diagnosi corretta (**Steinbach 2002, Varrasso 2006**). Numerosi studi recenti condotti su studenti in medicina, specializzandi in pediatria, specialisti pediatri e otorinolaringoiatri in vari paesi riportano come interventi di formazione mirati, anche di breve durata e basati su simulazioni otoscopiche su manichino o via web, siano associati ad un significativo incremento delle capacità diagnostiche. Tuttavia, la maggior parte degli autori sottolinea come le capacità acquisite, se non frequentemente utilizzate, si deteriorino nell'arco di pochi mesi (**Oyewumi 2016, Paul 2017, Wu 2017, Wu 2018, Stepniak 2017**).

In particolare, valutando la letteratura dal 2010 sono stati individuati 5 studi, includenti 3 RCT di qualità moderata e 2 studi osservazionali di bassa qualità (**Oyewumi 2016, You 2017, Wu 2017, Wu 2018, Stepniak 2017**). I risultati riportano un miglioramento nell'accuratezza diagnostica a seconda del tipo di intervento con risultati superiori in caso di impiego di simulatori di otoscopia, intermedi in caso di impiego di supporti didattici via web e inferiori utilizzando il metodo tradizionale di lezione. Non sono stati riscontrati studi di costo efficacia e solamente due studi, (**Wu 2018, Paul 2017**) hanno incluso un riscontro della capacità di valutazione diagnostica effettuata direttamente *in vivo* sui pazienti.

#### Raccomandazione 1:

Al fine di migliorare e mantenere adeguate capacità diagnostiche sono raccomandati programmi formativi da eseguire con strumenti adeguati, preferibilmente mediante simulazione otoscopica e da reiterare nel tempo.

**(Raccomandazione positiva debole)**

## Quesito n° 2: Quali sono i criteri per la diagnosi corretta di OMA?

### SINTOMI

L'anamnesi deve essere raccolta in modo preciso e consente di valutare il tempo di insorgenza della sintomatologia e le caratteristiche. Queste sono generalmente molto variabili e poco specifiche, in quanto si sovrappongono frequentemente con il quadro di un'infezione non complicata delle vie aeree superiori (**Rothman 2003**).

L'otalgia può essere riferita direttamente dal bambino più grande, che riesce a manifestarla, o, in epoca preverbale, con una non usuale attitudine del bambino a toccarsi o a sfregarsi l'orecchio. Si possono associare altri sintomi di malessere generale quali irritabilità, difficoltà nell'addormentamento o rifiuto dell'alimentazione.

L'otalgia non può essere considerata il criterio diagnostico più affidabile potendo mancare nel 50 % dei casi nei bambini di età inferiore a 2 anni e fino al 35% in quelli di età superiore (**Kontiokari 1998**). Essa, è riportata direttamente in questa fascia di età da una percentuale limitata di bambini, mentre nella stragrande maggioranza dei casi è il genitore che attribuisce al dolore un comportamento del figlio, con alto rischio di errori di interpretazione, dipendente anche da esperienze soggettive e dallo stato socioeconomico (**Shaikh 2010, Uitti 2018**). L'esame obiettivo e la diretta osservazione della membrana timpanica da parte del medico è pertanto, cruciale per la diagnosi e la definizione di gravità di OMA.

Inoltre, la gravità dei sintomi riferiti, considerata anche la loro relativa aspecificità, non è correlata con un aumentato rischio di OMA (**Laine 2010**). Un ampio studio di buona qualità condotto in Finlandia da Laine e collaboratori e includente 469 bambini di età compresa fra 6 e 35 mesi, nei quali i genitori sospettavano una OMA, ha dimostrato che essa non può essere predetta esclusivamente dalla presenza, gravità o durata dei sintomi (**Laine 2010**).

Inoltre, i comportamenti tradizionalmente considerati correlati con la presenza di una patologia dell'orecchio medio quali la

manifestazione verbale di dolore, il sonno disturbato o il toccarsi l'orecchio non erano direttamente correlati con la presenza di OMA.

Un dato contrastante è stato recentemente riportato da McCormick e colleghi nel 2016 che hanno reclutato 193 bambini sani di età inferiore alle 4 settimane, seguiti prospetticamente per un anno. I bambini venivano visitati ogni qualvolta i genitori riscontrassero segni o sintomi di infezione delle alte vie aeree. Si sono verificati durante il periodo di osservazione 360 episodi di infezione delle vie aeree superiori e 63 episodi di OMA. In questo campione limitato e altamente selezionato la presenza contemporanea di febbre, irritabilità, rifiuto dell'alimentazione, sfregamento dell'orecchio, difficoltà nell'addormentamento erano significativamente correlati con la diagnosi di OMA (**McCormick 2016**).

**La febbre** è spesso citata come sintomo primario di OMA, ma essa mostra una ampia variabilità, potendo mancare in oltre la metà dei bambini (**Kontiokari 1998**). Tale dato è confermato in uno studio di buona qualità che ha valutato 98 bambini con OMA bilaterale e 134 con OMA monolaterale riscontrando temperatura superiore a 38°C rispettivamente nel 54% e 36% dei soggetti (**Uitti 2013**).

### SEGNI

La definizione di flogosi della membrana timpanica con presenza di essudato nell'orecchio medio si basa sul rilievo otoscopico di membrana estroflessa con almeno una delle seguenti caratteristiche associate: intensa iperemia oppure colore giallastro (per visione in trasparenza di materiale purulento endotimpanico).

In alternativa è da sottolineare come la presenza di otorrea con membrana timpanica perforata spontaneamente sia da sola segno obiettivo certo di OMA.

Pertanto, la presenza di essudato dell'orecchio medio va sempre ricercato attivamente per poter porre diagnosi certa di OMA. Tale elemento clinico è determinante per definire la successiva strategia terapeutica: vigile attesa o terapia antibiotica (**Lieberthal 2013**).

Oltre che nel caso dell'otorrea acuta, la presenza di essudato è rilevabile in modo diretto solo con la

timpanocentesi (non proponibile nella pratica quotidiana e da riservare a casi molto selezionati e a mani esperte) o in modo indiretto, valutando la motilità della membrana timpanica con l'otoscopia pneumatica e/o la timpanometria e/o la reflottometria oppure, in casi selezionati, con altre metodiche quali la otomicroscopia o la videoendoscopia, eseguite da specialisti ORL (**Lieberthal 2013**).

**La franca estroflessione della membrana timpanica** rappresenta il segno che, singolarmente, ha la più elevata correlazione con OMA batterica confermata tramite esame colturale del materiale ottenuto tramite timpanocentesi ed è indice della pressione positiva esercitata dal processo infiammatorio all'interno della cavità timpanica verso la membrana, che viene dislocata verso il canale auricolare esterno (**Rothman 2003, Mc Cormick 2009, Schilder 2016**).

Sono da considerare segni insufficienti per una diagnosi di OMA certa: (a) la semplice iperemia della membrana (reperto frequente nel lattante dopo pianto prolungato); (b) la semplice perdita dei punti di repere tradizionali (triangolo luminoso); (c) la retrazione della membrana timpanica; (d) l'evidenza di livelli idro-aerei nell'orecchio medio. Questi ultimi 3 segni tendono ad indirizzare, piuttosto, verso una diagnosi di OME. In particolare, non sono da considerare OMA condizioni caratterizzate da una iperemia lungo il manico del martello, con interessamento del solo quadrante postero-superiore e con la restante membrana timpanica normale sia per aspetto che per mobilità (**Shaikh 2012, Schilder 2016**).

Uno studio di Karma e collaboratori del 1989 è citato ancora oggi come uno dei migliori riguardo la correlazione tra i segni otoscopici di OMA e la diagnosi confermata dalla timpanocentesi (**Karma 1989**). In due diverse città della Finlandia uno specialista otorinolaringoiatra e un pediatra hanno seguito 2911 bambini di età compresa tra 6 mesi e 2 anni e mezzo. La miringotomia veniva eseguita ogni qualvolta fossero presenti segni di effusione della membrana in presenza di sintomi suggestivi.

**I rilievi otoscopici della membrana timpanica** sono stati classificati come segue:

- 1) Colore: Emorragica; - Lievemente-Moderatamente- Fortemente arrossata; Opacizzata; Normale.
- 2) Posizione: estroflessa; retratta; Normale.
- 3) Mobilità: Lievemente-Distintamente alterata; normale.

Per i risultati sono state prese in considerazione 11804 visite. La combinazione di MT opacizzata, estroflessa con mobilità limitata sono risultati essere i segni maggiormente predittivi di OMA. La mobilità limitata è il segno con maggiore sensibilità e specificità (95% e 85% rispettivamente), seguito dall'opacizzazione della membrana (74% e 93%). L'estroflessione della membrana aveva un'alta specificità (97%) ma bassa sensibilità (51%). Infine, una membrana lievemente arrossata non era correlata alla diagnosi di OMA, mentre l'iperemia intensa era presente nell' 68-88% dei bambini con OMA (**Karma 1989**).

Tali evidenze impongono al clinico di procedere sempre con accuratezza alla valutazione del grado di mobilità della MT per verificare la presenza di essudato endotimpanico.

Simili dati sono confermati anche dallo studio Laine nel 2010 includente 237 bambini con OMA 93% dei quali presentava all'otoscopia una estroflessione marcata della membrana timpanica (**Laine 2010**).

Un successivo studio statunitense di buona qualità includente 263 bambini ha mostrato come l'estroflessione marcata della membrana timpanica fosse presente nel 92% dei bambini con OMA rispetto allo 0% dei bambini con OME (**Shaikh 2011**).

In assenza di estroflessione della membrana, il riscontro di opacizzazione della stessa era presente nel 97% dei bambini con OME (**Shaikh 2012**). Nello studio più recente (**Uitti 2013**) includente 98 bambini con OMA bilaterale e 134 bambini con OMA monolaterale, l'estroflessione della membrana era presente rispettivamente nel 63% e nel 40% dei casi, l'effusione purulenta nell'89% e nel 71% e il riscontro di membrana emorragica nel 7% e 10% dei casi.

Una recente revisione sistematica della letteratura di buona qualità (**Ovnat Tamir 2016**), ha incluso la valutazione sinottica delle linee guida internazionali esistenti riguardanti la diagnosi e la gestione dell'OMA in età pediatrica. Tutte le linee guida prese in esame concordano sui criteri da includere per effettuare una corretta diagnosi. In particolare, gli autori concordano che la diagnosi di OMA si debba basare sul rilievo contemporaneo dei criteri riportati nel Tabella 2 (**Ovnat Tamir 2016, Lieberthal 2013**).

#### Raccomandazione 2.

La diagnosi di OMA deve essere effettuata solamente in presenza del riscontro contemporaneo di:

- sintomatologia insorta acutamente nelle 48 ore precedenti;
- membrana timpanica con segni evidenti di flogosi;
- presenza di essudato nella cassa timpanica.

Anche la sola presenza di otorrea, non secondaria ad otite esterna, con membrana timpanica perforata spontaneamente, deve essere considerata di per sé segno obiettivo certo di OMA. (**Raccomandazione positiva forte**)

#### Tabella 2. Criteri diagnostici di OMA

**Per la diagnosi certa devono essere presenti tutti i seguenti elementi**

- 1- Esordio acuto (entro 48)** ed in genere improvviso della sintomatologia correlata con infiammazione dell'orecchio medio (otalgia, sfregamento dell'orecchio, irritabilità, febbre, difficoltà nel sonno, ridotto appetito)
- 2- Segni di infiammazione dell'orecchio medio**, inclusi iperemia intensa e colore giallastro della membrana timpanica
- 3- Presenza di essudato (effusione) nell'orecchio medio**, indicata da franca estroflessione (*bulging*) della membrana timpanica o, in sua assenza, da assente/fortemente limitata mobilità o da otorrea da perforazione spontanea

#### Oppure

La sola presenza di **otorrea**, non secondaria ad otite esterna, con membrana timpanica perforata spontaneamente deve essere considerata di per sé segno obiettivo certo di OMA.

**Box di approfondimento . Otite Esterna: diagnosi differenziale con l'otite media acuta**

L'otite esterna acuta (OEA) è un'infezione generalizzata del condotto uditivo esterno (CUE) che solitamente non compromette l'integrità della membrana timpanica (MT) e che si esprime clinicamente con un quadro abbastanza tipico, dominato dal dolore alla manipolazione del padiglione auricolare.

Viene favorita da fattori ambientali, quali l'umidità eccessiva del CUE, e da fattori locali, quali cerume, dermatiti o utilizzo improprio di gocce auricolari, saponi e tappi per le orecchie. Altri fattori favorevoli sono i traumi locali, di cui il più tipico è quello provocato dall'uso dei bastoncini per l'igiene delle orecchie, oppure il bagno in acque microbiologicamente impure o ricche di plancton. I sintomi includono otalgia, prurito e senso di pienezza dell'orecchio. Vi può essere più o meno marcata perdita dell'udito. È frequentemente presente otorrea con una secrezione sierosa o siero-purulenta. Può esservi una diffusione dell'infezione alla cute vicina al CUE e al padiglione auricolare. Nella tabella sottostante sono riportati gli elementi di diagnosi differenziale rispetto all'OMA con perforazione della MT.

|                  | <b>OTITE ESTERNA</b>                                                                                                                                                                                  | <b>OTITE MEDIA ACUTA CON PERFORAZIONE</b>                                                                                                                                                                                                      |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ANAMNESI</b>  | Permanenza al mare o in piscina, traumatismo locale                                                                                                                                                   | Concomitante rinite o affezione delle vie aeree superiori                                                                                                                                                                                      |
| <b>DOLORE</b>    | Intenso, persistente, aggravato dalla pressione del trago o alla trazione del padiglione auricolare. Sproporzionato rispetto all'obiettività dell'ispezione della membrana timpanica (ove eseguibile) | Acuto in fase iniziale, recede spontaneamente con la comparsa dell'otorrea, non esacerbato dalla pressione del trago o dalla trazione del padiglione                                                                                           |
| <b>OTOSCOPIA</b> | Vivo dolore all'introduzione dello speculo, impossibilità di visualizzare la MT anche per la presenza della secrezione. MT solitamente indenne                                                        | MT non sempre visualizzabile per la presenza della secrezione, con caratteristiche specifiche di OMA (iperemia, opacamento giallastro) non sempre evidente l'estroflessione grazie alla fuoriuscita del muco o pus attraverso la perforazione) |

Il sintomo guida è il **dolore** spontaneo ed evocato dalla compressione del trago e dai movimenti del padiglione auricolare. Il bambino tipicamente rifiuta di appoggiare il capo dal lato coinvolto. Il dolore può essere molto importante e rende spesso difficoltoso l'esame otoscopico, sia per la trazione del padiglione necessaria per rettilineizzare il condotto uditivo sia per l'introduzione dello speculo dell'otoscopio.

Sintomi simili alla OEA possono essere dovuti ad una foruncolosi del CUE (spesso visibile perché solitamente nel terzo esterno del canale): otalgia, senso di pienezza, gonfiore locale e otorrea. In diagnosi differenziale, anche rispetto alla OMA, deve essere considerato infine il dolore riflesso a partenza dall'articolazione temporo-mandibolare. Esso è solitamente sordo, spontaneo o evocato (e comunque aggravato) dalla masticazione o dalla pressione sull'articolazione stessa durante il movimento della mandibola.

### Quesito n°3. È utile o opportuno avvalersi di uno score clinico per definire la gravità dell'OMA?

Il concetto di gravità della sintomatologia dell'OMA è tuttora poco chiaro in letteratura, essendo disponibili diverse e non sovrapponibili definizioni di gravità (AAP 2012, Hotomi 2005, Le Saux 2005,

Heidemann 2016, Ovnat Tamir 2016, Kitamura 2013). Tuttavia, la definizione adottata per indicare la gravità di OMA è particolarmente importante in quanto è uno dei criteri utilizzati per definire l'approccio terapeutico.

Per cercare di uniformare la definizione di gravità, diversi studi hanno proposto l'utilizzo di **scores clinici** (McCormick 2016, Shaikh 2010, 2012 Le Saux 2005, Kitamura 2013).

L'utilizzo di uno score clinico non è sempre agevole; esso, tuttavia, rappresenta un sistema utile per identificare e uniformare la gradazione degli elementi clinici necessari per la diagnosi.

I punteggi basati solamente sui sintomi (soggettivi e/o riferiti dal genitore) non si rivelano essere attendibili in quanto non sono in grado di differenziare tra infezione delle vie aeree superiori con o senza OMA (Laine 2010). Pertanto, il sistema a punteggio deve includere la valutazione della membrana timpanica.

Il punteggio di gravità di **Le Saux 2005** identifica 5 criteri clinici (livello della febbre, irritabilità, toccarsi l'orecchio, iperemia della MT ed estroflessione della MT) e 4 livelli di gravità (punteggi OMA: 0-2 lieve, 3-7 moderata, 8-15 grave). Questo score presenta il limite di attribuire lo stesso peso di punteggio sia ai sintomi che ai segni.

**McCormick e collaboratori** hanno elaborato l'*Ear Treatment Group-5 items score* (ETG-5) che identifica 5 criteri clinici (febbre, scarsa alimentazione, difficoltà nell'addormentamento, otalgia e irritabilità) misurati su una scala di gravità da 0 a 3. Questo score, tuttavia, non prende in considerazione l'obiettività clinica della MT. Si è dimostrato utile non tanto per porre diagnosi di gravità all'esordio di OMA quanto per valutare il decorso clinico durante la terapia o la vigile attesa (**McCormick 2005-2016**).

**Casey e colleghi** hanno proposto uno score clinico basato su 10 segni e sintomi in 330 bambini con OMA valutati all'esordio del quadro clinico e dopo tre settimane. Anche questi autori non hanno calcolato la sensibilità e la specificità del punteggio per la diagnosi di gravità di OMA in sé, quanto per la valutazione del decorso clinico. È stata riportata una sensibilità dell'87% e una specificità del 98% (VPP: 91%; VPN 97%) nel discriminare la cura dal fallimento terapeutico, utilizzando come riferimento la valutazione effettuata da otoscopisti esperti (**Casey 2011**).

Shaikh e collaboratori hanno elaborato lo score '*Acute Otitis Media Severity of Symptom Scale*' (AOM-SOS) riservato ai bambini sotto i due anni di età e basato sui sintomi riportati dai genitori. Include 7 criteri clinici (dolore / prurito / sfregamento dell'orecchio / pianto eccessivo / irritabilità / difficoltà nell'addormentamento / inappetenza / riduzione delle attività quotidiane e febbre) mostrando che questo era correlato con diagnosi otoscopica (**Shaikh 2009 & 2009 e 2011**) e che poteva essere utilizzato nel monitorare l'andamento della risposta clinica in merito alla strategia di trattamento (**Shaikh 2015**).

La LG Giapponese, infine, propone uno score di gravità attribuendo un **punteggio diversificato** in base seguenti parametri: età del bambino, intensità di iperemia della MT, presenza di estroflessione della MT, presenza di otorrea (punteggi OMA: ≤ 5 lieve, 6-11 moderata, ≥ 12 grave). Non esistono tuttavia studi che ne abbiano validato la sensibilità e la specificità per la diagnosi di OMA (**Kitamura, 2013**).

La letteratura internazionale non è pertanto concorde su quale score debba essere privilegiato e i vari punteggi di gravità sono stati utilizzati a fini di studio senza poi trovare un'applicazione diffusa e una validazione nella pratica clinica.

Inoltre, alcuni score, come quello di Shaikh, condiviso dalle Linee Guida statunitensi utilizza soltanto i sintomi, valutati dai genitori, mentre altri, quali lo score OS-8 del gruppo di McCormick impiega solamente segni otoscopici (**Lieberthal 2013**).

Dal momento che la diagnosi di OMA si basa sulla verifica della contemporanea presenza degli elementi caratteristici (sintomi clinici e segni

otoscopici), il panel ritiene utile proporre uno score di gravità di semplice e rapido utilizzo che tenga conto di queste componenti.

### Raccomandazione 3

La gravità dell'episodio può essere stabilita sulla base di un punteggio clinico.

In ogni caso dovrebbero essere valutati la presenza e il grado di segni e sintomi (quali febbre, dolore, irritabilità, iperemia, estroflessione e mobilità della membrana timpanica, otorrea).

**(Raccomandazione positiva debole)**

**L'episodio di OMA viene definito grave in caso di un punteggio allo score uguale o superiore a 4.**

|                                           |   |
|-------------------------------------------|---|
| <b>Temperatura corporea ascellare</b>     |   |
| <38,0 °C                                  | 0 |
| 38,0-38,9 °C                              | 1 |
| ≥39,0°C                                   | 2 |
| <b>Compromissione condizioni generali</b> |   |
| Assente                                   | 0 |
| Presente                                  | 4 |
| <b>Otalgia</b>                            |   |
| Lieve/ moderata                           | 0 |
| Intensa e/o pianto inconsolabile          | 2 |
| <b>Iperemia della MT</b>                  |   |
| Lieve/ moderata                           | 0 |
| Intensa                                   | 2 |
| <b>Estroflessione della MT</b>            |   |
| Lieve/ moderata                           | 1 |
| Marcata                                   | 4 |

### Quesito n° 4. Come ottenere una visualizzazione adeguata della membrana timpanica?

La definizione di flogosi della membrana timpanica con presenza di essudato nell'orecchio medio si basa sul rilievo otoscopico di membrana estroflessa con intensa iperemia oppure di colore giallastro (per visione in trasparenza di materiale purulento endotimpanico).

Il principale problema diagnostico dell'OMA è costituito dalla difficoltà di visualizzare correttamente la membrana timpanica per poterne apprezzare le caratteristiche.

Tappi di cerume, tappi epidermici, corpi estranei del CUE o qualunque altro ostacolo che copra completamente o in parte la membrana timpanica possono rendere difficile o impraticabile la valutazione otoscopica. Ciò è riportato fino a un terzo dei bambini con un andamento inversamente proporzionale all'età (maggior frequenza nel primo anno di vita) (Ahmad 2009, Shaikh 2010, Schwartz 2017). È evidente che in tutti questi casi deve essere eseguita una pulizia del condotto.

Marchisio e collaboratori hanno recentemente dimostrato in uno studio osservazionale includente 819 bambini di 1-12 anni come il cerume fosse presente nel 72% dei casi. È emerso che solo un terzo dei pediatri nella pratica clinica lo rimuove correttamente per poter esaminare adeguatamente la membrana timpanica rispetto alla quasi totalità degli specialisti otorinolaringoiatri (**Marchisio 2016**). Da qui deriva l'importanza di programmi di formazione sulla rimozione del cerume che dovrebbero essere promossi per garantire un'adeguata osservazione della membrana anche da parte dei pediatri. (**Marchisio 2016**)

Diverse possono essere le modalità di rimozione del cerume a seconda della formazione specialistica di chi le attua, come riportato nel box di approfondimento sottostante.

Una revisione Cochrane del 2018 (**Aaron 2018**), includente studi sia adulti che pediatrici (10 studi, con 623 partecipanti) ha valutato la efficacia di vari tipi di gocce auricolari utilizzate per rimuovere il cerume (composti a base di olio, acqua, o altro come glicerolo o acqua ossigenata).

Un qualsiasi trattamento è risultato maggiormente efficace rispetto a nessun intervento con una proporzione di clearance completa del 22% rispetto al 5% a 5 giorni (RR:4,09; IC 95% : 1,00-16,80) sulla base dei risultati di uno studio solo di bassa qualità. Tuttavia, non erano disponibili dati sufficienti per

chiarire se un trattamento a base di olio o di acqua fosse migliore rispetto agli altri prodotti cerumenolitici presenti in commercio. I dati disponibili riguardo la sicurezza erano scarsi ma non veniva osservata una differente incidenza di eventi avversi rispetto all'utilizzo di vari prodotti cerumenolitici. Tra gli eventi riportati venivano segnalati vertigini, odore sgradevole, acufeni transitori. Non venivano riportati eventi avversi gravi in 10 studi.

Uno studio che ha valutato la possibilità di comparsa di otite esterna nelle due settimane successive alla rimozione meccanica nel cerume in oltre 1200 bambini non ha osservato alcun episodio di tale evento avverso (**Guidi 2014**).

**Raccomandazione 4.** Per una otoscopia diagnostica è raccomandata una visualizzazione completa della membrana timpanica, con un canale uditivo esterno libero da cerume o corpi estranei (**Raccomandazione positiva forte**)

**Raccomandazione 5.** La rimozione del cerume dal CUE può essere eseguita dal pediatra, opportunamente addestrato, o dall'ORL, con modalità esecutive ed organizzative differenti a seconda del diverso setting assistenziale, della diversa preparazione dell'operatore e degli strumenti a disposizione (**Raccomandazione positiva debole**)

**Box di approfondimento: la rimozione del cerume****A cura del pediatra:**

La rimozione del cerume è possibile con l'irrigazione con acqua tiepida del canale auricolare (con una siringa da 10-20 cc) (vedi paragrafo successivo). In alternativa, ma solo da mani esperte e utilizzando un otoscopio con testa chirurgica (la manovra deve essere sempre eseguita sotto un controllo visivo diretto), è possibile la rimozione grazie all'impiego di una *curette* dotata di una piccola ansa all'estremità distale (curette di Billeau) oppure, più semplicemente, con gli speculi dotati di un piccolo uncino applicabili all'otoscopio. L'instillazione di qualche goccia di acqua ossigenata al 10%, lasciata sedimentare nel canale per due o tre minuti, rende il cerume più morbido. La rimozione del cerume è procedura relativamente semplice se la quantità da rimuovere non è eccessiva e se il bambino è mantenuto fermo, altrimenti si possono provocare lesioni alla cute del canale con conseguente sanguinamento, che può essere abbondante in caso di pianto, e che può impedire la visione completa del timpano.

**A cura dell'otorinolaringoiatra:**

L'otorinolaringoiatra ha a disposizione molti mezzi per la rimozione del cerume. Tale operazione viene eseguita tradizionalmente mediante lavaggio con acqua (semplice o medicata) a temperatura di circa 37° (per evitare una stimolazione labirintica), con getto a bassa pressione per evitare danni alla membrana timpanica. Nel bambino, soprattutto se particolarmente piccolo, il lavaggio può risultare difficilmente eseguibile. Oltre al lavaggio, in età pediatrica vengono utilizzati uncini bottonuti (da usare con delicatezza, soprattutto se piccolo e non collaborante) o aspiratori che vengono applicati con molta attenzione per evitare il rischio di danni alla membrana timpanica. Nel bambino molto piccolo le manovre vengono generalmente eseguite sotto controllo con otomicroscopio. Anche per lo specialista ORL la rimozione del cerume può risultare difficoltosa se non vi è collaborazione da parte del bambino o manchi personale di supporto, nei casi in cui si renda necessaria la contenzione del bambino.

Una revisione sistematica (**Burton 2009**) ha dimostrato l'efficacia delle gocce ceruminolitiche rispetto al non trattamento (livello di prova I). Non esiste alcuna evidenza della superiorità di un metodo di rimozione di cerume (fra irrigazione, gocce o rimozione manuale) sugli altri (**Roland 2008**) (livello di prova II) (tabella 3). Non esistono evidenze dell'efficacia dei coni di cera, il cui uso può essere associato a rischi rilevanti (**Roland 2008**).

**Tabella 3 – Metodi di rimozione del cerume (da Roland 2008, modificata)**

| Opzione                        | Irrigazione                                                                                     | Gocce ceruminolitiche                                                                                              | Rimozione manuale                                                                      |
|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Vantaggi</b>                | - Efficace                                                                                      | - Efficace<br>- Applicazione facile                                                                                | - Efficace                                                                             |
| <b>Svantaggi e complicanze</b> | - Perforazione timpano<br>- Dolore, vertigine<br>- Trauma CUE<br>- Otite esterna<br>- Ipoacusia | - Otite esterna<br>- Reazioni allergiche<br>- Dolore o vertigine se timpano non intatto<br>- Ipoacusia transitoria | -Richiede addestramento<br>- Lacerazione cute<br>- Dolore<br>-Necessità collaborazione |

### Quesito n° 5. Quali strumenti utilizzare per la diagnosi di otite media acuta?

Oltre che nel caso dell'otorrea acuta, la presenza di essudato è rilevabile in modo diretto solamente con la timpanocentesi (da riservare a casi molto selezionati), o in modo indiretto, valutando la motilità della membrana timpanica con l'otoscopia pneumatica e/o la timpanometria e/o la reflattometria o, in mano allo specialista ORL, con altre metodiche quali otomicroscopia o videoendoscopia (**Lieberthal 2013; Erkkola-Anttinen 2017**). La videoendoscopia è una metodica utilizzata dallo specialista otorinolaringoiatra.

L'otoscopio pneumatico è lo strumento ottimale per la diagnosi di OMA (**Lieberthal 2013, Erkkola-Anttinen 2017**). Il suo impiego, grazie alla possibilità di una valutazione dinamica, permette di identificare la presenza di versamento endotimpanico in modo ottimale (sensibilità del 94% (IC 95%: 92%-96%) e specificità del 80% (IC 95%: 75%-86%) (**Takata 2003**) (**Jones 2003, Lieberthal 2013**).

L'otoscopio deve avere una fonte luminosa adeguata ed una serie di *speculum* di diverso diametro, per adattarsi alle differenti dimensioni del CUE, e non colorati, per evitare la dispersione della luce, che deve invece essere convogliata verso la membrana timpanica (**Block 2003**).

L'utilizzo dell'otoscopio pneumatico, dopo un addestramento adeguato, non è doloroso per il bambino e non è rischioso. L'uso della fase pneumatica è superfluo in caso di evidente e completa estroflessione della membrana timpanica o in caso di otorrea spontanea (**Marchisio 2005b**).

L'utilizzo dell'otoscopio pneumatico è ancora estremamente limitato nella pratica comune quotidiana italiana (**Marchisio 2009**). A tale proposito è importante sottolineare come, qualora questo non venga utilizzato, una diagnosi certa di OMA può essere eseguita solamente in caso di otorrea, oppure di estroflessione marcata associata a flogosi della membrana timpanica insorte acutamente (**Ovnat Tamir 2016**).

L'ispezione della membrana timpanica deve includere la valutazione di sei caratteristiche: integrità, posizione, colore, trasparenza, luminosità e mobilità. Per descriverle in modo adeguato è necessario suddividere la membrana in quattro quadranti (antero-superiore, antero-inferiore, postero-superiore, postero-inferiore) che si ottengono prolungando idealmente il manico del martello sino alla parete inferiore del meato acustico esterno e tracciando una linea, perpendicolare a questa, che passi per l'estremità inferiore del manico del martello.

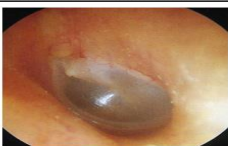
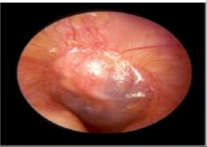
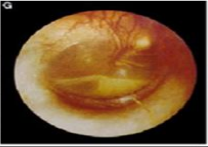
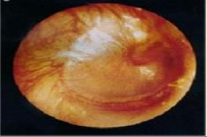
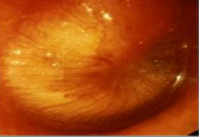
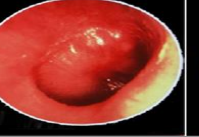
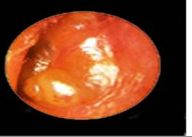
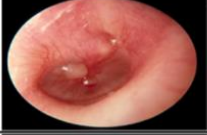
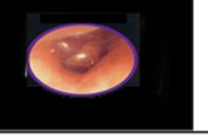
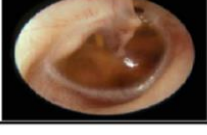
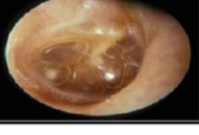
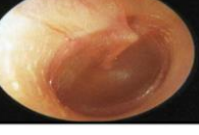
L'acronimo "COMPLETES" facilita la memorizzazione degli elementi da valutare (**Kaleida 1997**). La descrizione deve avvenire per entrambe le membrane timpaniche e l'episodio deve essere descritto come bilaterale o monolaterale (**McCormick 2007**).

Esempi di OMA certa sono riportati nella Figura 2

**COMPLETES: come ricordare gli elementi essenziali dell'esame otoscopico** (da Kaleida 1997, modificata)

- \_ Color tympanic membrane (colore)
- \_ Other conditions (livelli idro-aerei, perforazione, retrazione, otorrea, timpanosclerosi)
- \_ Mobility (mobilità)
- \_ Position (posizione)
- \_ Lighting (luminosità)
- \_ Entire surface (visualizzazione di tutti i quadranti)
- \_ Translucency (trasparenza)
- \_ External auditory canal (canale auricolare esterno)
- \_ Seal (tenuta d'aria)

**Figura 2:** Quadri otoscopici: classificazione per l'ambulatorio del pediatra

| <b>Quadri otoscopici: classificazione per l'ambulatorio pediatrico</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1</b>                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Membrana timpanica normale                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>2</b>                                                               |                                                                                         |
| Otite Media Acuta Iniziale o in fase di risoluzione                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>3</b>                                                               |      |
| Otite Media Acuta conclamata                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>4</b>                                                               |                                                                                                                                                                        |
| Otite Media Acuta e Miringite bollosa                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>5</b>                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Otorrea spontanea con perforazione della MT                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>6</b>                                                               |                                                                                 |
| Otite media con effusione                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>7</b>                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Cerume                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

L'impedenzometria (o timpanometria) permette di valutare la presenza di un'effusione nella cavità timpanica. L'esame si basa sulle variazioni pressorie create artificialmente da una pompa graduata posta nel condotto uditivo esterno.

L'impedenzometria può essere utilizzata come risorsa aggiuntiva per discriminare una OMA da una infezione delle vie aeree superiori. Tuttavia, questa metodica non permette di effettuare una diagnosi differenziale fra OMA e OME, in quanto, al netto di una curva piatta di tipo 'B', non ci fornisce nessuna indicazione circa le caratteristiche di eventuale infiammazione della MT (**Helenius 2012**).

Nel confronto riguardo l'accuratezza diagnostica tra la timpanometria e l'otoscopia pneumatica, Rogers e collaboratori hanno confermato come quest'ultima avesse una maggiore specificità nel rilevare essudato nell'orecchio medio rispetto alla timpanometria: Sensibilità: 67.9% (IC 95%: 57.6–78.3) e specificità 81.4% (IC 95%: 73.8–88.9) vs 90.9% (IC 95%: 73.9–100) e 28.6% (IC 95%: 00.0–62.0). (**Rogers 2010**)

Inoltre, essa è superflua quando sia presente una marcata estroflessione della membrana timpanica, analogamente a quanto riportato per l'otoscopia pneumatica (**Spiro 2004**). Uno studio australiano di Abbott e collaboratori mostra come nella pratica clinica l'utilizzo della timpanometria sia preferito dai pediatri rispetto a quello dell'otoscopia pneumatica perché percepita come metodica più semplice da apprendere e da interpretare (**Abbott 2014**). Tuttavia, nella realtà italiana l'esame impedenzometrico è utilizzato in modo prevalente dagli ORL e meno dai pediatri (**Marchisio 2009**).

Particolare utilizzo ha assunto, da parte degli specialisti ORL, negli ultimi anni, sia la video-endoscopia, che è in grado di migliorare le capacità diagnostiche del medico (**Jaisinghani 2000, Jones 2006**), sia l'otomicroscopia, che ha dimostrato grande accuratezza nell'identificare la presenza di effusione endotimpanica (**Young 2009**).

Il riflettometro acustico è uno strumento che consente di verificare la presenza di un versamento nella cavità del timpano e il suo grado di severità in una scala da 1 a 5, misurando l'angolo con cui il timpano riflette il segnale sonoro. Lo strumento ha una conformazione simile all'otoscopio ma non è ancora disponibile in commercio in Italia. Il suo utilizzo permette di rilevare un versamento endotimpanico ma non di eseguire una diagnosi specifica di OMA (**Erkkola-Anttinen 2017, Erkkola-Anttinen 2015, Laine 2012**).

L'utilizzo dell'otoscopia mediante smartphone sia da parte dei medici (**Chan 2018**) che da parte dei genitori non è ancora stato dimostrato valido come modalità di diagnosi di otite (**Shah 2018; Erkkola-Anttinen 2018**). Esistono degli studi preliminari di bassa qualità che mostrerebbero una buona correlazione tra le immagini rilevate tramite smartphone da parte di medici esperti e rilievi otoscopici (**Shah 2018, Mousseau 2018**). Questi risultati dovranno essere confermati in futuro da studi più ampi e di qualità.

**Raccomandazione 6.** Per effettuare diagnosi di OMA è raccomandata la ricerca di eventuale essudato nell'orecchio medio. Lo strumento ottimale è l'otoscopio pneumatico corredato di una fonte luminosa adeguata e di uno speculum delle dimensioni adatte alle caratteristiche anatomiche del CUE del bambino e non colorato. **(Raccomandazione positiva forte)**

**Raccomandazione 7.** La descrizione dell'episodio deve includere tutte le caratteristiche della membrana timpanica (integrità, posizione, colore, trasparenza, luminosità e mobilità) e la lateralità. **(Raccomandazione positiva forte)**

**Raccomandazione 8.** In assenza dell'otoscopio pneumatico, il pediatra dovrebbe avvalersi dell'uso combinato di otoscopio statico e di impedenzometro, oppure in caso di dubbio diagnostico dovrà rivalutare il paziente entro 48 ore per definire la diagnosi. **(Raccomandazione positiva debole)**

## Bibliografia Diagnosi

- Aaron K, Cooper TE, Warner L, Burton MJ. Ear drops for the removal of ear wax. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 25;7
- Ahmad N, Wacogne I. Does the clinical finding of ear wax exclude the finding of otitis media? *Arch Dis Child* 2009; 94: 912-913
- Abbott P, Rosenkranz S, Hu W, Gunasekera H, Reath J. The effect and acceptability of tympanometry and pneumatic otoscopy in general practitioner diagnosis and management of childhood ear disease. *BMC Fam Pract*. 2014 12;15:181
- Block SL. Acute otitis media: bunnies, disposables, and bacterial original sin! *Pediatrics* 2003; 111: 217-218
- Blomgren K, Pohjavuori S, Poussa T, Hatakka K, Korpela R, Pitkaranta A. Effect of accurate diagnostic criteria on incidence of acute otitis media in otitis-prone children. *Scand J Infect Dis* 2004; 36:6-9
- Chan KN, Silverstein A, Bryan LN, McCracken CE, Little WK, Shane. Comparison of a Smartphone Otoscope and Conventional Otoscope in the Diagnosis and Management of Acute Otitis Media. *Clin Pediatr (Phila)*. 2018 21:9922818812480
- Casey JR, Block S, Puthoor P, Hedrick J, Almudevar A, Pichichero ME. A simple scoring system to improve clinical assessment of acute otitis media. *Clin Pediatr (Phila)*. 2011;50:623-9
- Erkkola-Anttinen N, Laine MK, Tahtinen PA, Ruohola A. Can changes in parentally measured acoustic reflectometry levels predict the middle ear status. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2017 95:72-74
- Erkkola-Anttinen N, Irjala H, Laine, Tähtinen PA, Löyttyniemi E, Ruohola A. Smartphone Otoscopy Performed by Parents. *Telemed J E Health*. 2018; 24
- Erkkola-Anttinen N, Laine MK, Tähtinen PA, Ruohola A. Parental role in the diagnostics of otitis media: can layman parents use spectral gradient acoustic reflectometry reliably? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2015; 79:1516-21.
- Garbutt J, Jeffe DB, Shackelford P. Diagnosis and treatment of acute otitis media: an assessment. *Pediatrics* 2003; 112:143-149
- Gisselsson-Solen M. The importance of being specific--a meta-analysis evaluating the effect of antibiotics in acute otitis media. *Int J Pediatric Otorhinolaryngol*. 2014;78:1221-7
- Guidi JL, Wetmore RF, Sobol SE. Risk of otitis externa following manual cerumen removal *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2014;123:482-4
- Heidemann CH, Lous J, Berg J, Christensen JJ, Håkonsen SJ, Jakobsen M, Johansen C, Nielsen L, Hansen MP, Poulsen A, Schousboe L, Skrubbeltrang C, Vind A, Homøe P. Danish guidelines on management of otitis media in preschool children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2016 ;87:154-63
- Helenius KK, Laine MK, Tähtinen PA, Ruohola A. Tympanometry in Discrimination of Otoscopic Diagnoses in Young Ambulatory Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31:1003-6
- Hotomi M, Yamanaka N, Samukawa T, Suzumot M, Sakai A, Shimada J, Ikeda Y, Faden H. Treatment and outcome of severe and non-severe acute otitis media . *Eur J Pediatr* 2005; 164:3-8
- Jaisinghani VJ, Hunter LL, Li Y, Margolis RH. Quantitative analysis of tympanic membrane disease using video-otoscopy. *Laryngoscope* 2000; 110: 726-1730
- Jones WS, Kaleida PH. How helpful is pneumatic otoscopy in improving diagnostic accuracy? *Pediatrics* 2003; 122: 510-513
- Jones WS, Video otoscopy: bringing otoscopy out of the "black box". *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006; 70:1875-1883
- Kaleida PH. The COMPLETES exam for otitis. *Contemporary Pediatrics*. 1997; 4:93- 101
- Karma PH., Penttilä MA, Sipilä MM, Kataja MJ. Otoscopic diagnosis of middle ear effusion in acute and non-acute otitis media. I. The value of different otoscopic findings. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1989 ;17:37-49
- Kitamura K, Kamide Y, Kudo F, Nakayama T, Suzuki K, Uno Y. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of acute otitis media (AOM) in children in Japan - 2013 update. *Auris Nasus Larynx*. 2015; 42:99-106
- Kontiokari T, Koivunen P, Niemala M, Pokka T, Uhari M. Symptoms of acute otitis media. *PIDJ* 1998; 17: 676-679
- Laine MK, Tahtinen PA, Ruuskanen O, Huovinen P, Ruohola A. Symptoms or Symptom-Based Scores Cannot Predict Acute Otitis Media at Otitis-Prone Age. *Pediatrics* 2010 127:1306-1311
- Laine MK, Tähtinen PA, Helenius KK, Luoto R, Ruohola A. Acoustic reflectometry in discrimination of otoscopic diagnoses in young ambulatory children. *Pediatr Infect Dis J*. 2012; 31:1007-11
- Lieberthal AS, Carroll AE, Chonmaitree T, Ganiats TG, Hoberman A, Jackson MA, Joffe MD, Miller DT, Rosenfeld RM, Sevilla XD, Schwartz RH, Thomas PA, Tunkel DE. The diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics*. 2013; 131:e964-99
- Le Saux N, Gaboury I, Baird M, A randomized, double-blind, placebo-controlled noninferiority trial of amoxicillin for clinically diagnose acute otitis media in children 6 months to 5 years of age. *CMAJ* 2005;172:335-341
- Marchisio P, Claut L, Gironi S, Role of group A streptococcus in acute otitis media. Editors: Lim, Bluestone, Casselbrant. Recent advances in otitis media. BC Decker Inc Publisher 2005a; 258-260
- Marchisio P, Lambertini L, Ghisalberti E, Rossi E. L'otoscopio. *Area Pediatrica* 2005b;6:34-36
- Marchisio P, Pipolo C, Landi M, Consonni D, Mansi N, Di Mauro G, Salvatici E, Di Pietro P, Esposito S, Felisati G, Principi N; Italian Earwax Study Group. Cerumen: A fundamental but neglected problem by pediatricians *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2016;87:55-60.
- McCormick DP, Chandler SM, Chonmaitree T. Laterality of acute otitis media: different clinical and microbiologic characteristics. *Pediatr Infect Dis J*. 2007; 26:583-588
- McCormick DP, Jennings K, Ede LC, Alvarez-Fernandez P, Patel J, Chonmaitree T. Use of symptoms and risk factors to predict acute otitis media in infants. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2016 81:55-9
- Mousseau S, Lapointe A, Gravel J. Diagnosing acute otitis media using a smartphone otoscope; a randomized controlled trial. *Am J Emerg Med*. 2018; 36:1796-1801
- Oyewumi M, Brandt MG, Carrillo B, Atkinson A, Iglar K, Forte V, Campisi P. Objective Evaluation of Otoscopy Skills Among Family and Community Medicine, Pediatric, and Otolaryngology Residents. *J Surg Educ*. 2016 73:129-35
- Paul CR, Gjerde CL, McIntosh G, Weber LS. Teaching the pediatric ear exam and diagnosis of Acute Otitis Media: a teaching and assessment model in three groups. *BMC Med Educ*. 2017 29;17:146
- Pichichero ME, Poole M.D. Assessing diagnostic accuracy and tympanocentesis skills in the management of otitis media. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001b; 155:1137-1142
- Pichichero ME. Diagnostic accuracy of otitis media and tympanocentesis skills assessment among pediatricians. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22:519-624
- Rogers DJ, Boseley ME, Adams MT, Makowski RL, Hohman MH. Prospective comparison of handheld pneumatic otoscopy, binocular microscopy, and tympanometry in identifying middle ear effusions in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2010;74:1140-3
- Rosenfeld RM. Diagnostic certainty for acute otitis media. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2002; 64: 89-95
- Rothman R, Owens T, Simel DL. Does this child have acute otitis media? *JAMA* 2003; 290:1633-1640
- Schwartz SR, Magit AE, Rosenfeld RM, Ballachanda BB, Hackell JM, Krouse HJ, Lawlor CM, Lin K, Parham K, Stutz DR, Walsh S, Woodson EA, Yanagisawa K, Cunningham ER, Jr. Clinical Practice Guideline (Update): Earwax (Cerumen Impaction) *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017;156:S1-S29

- Shaikh N, Hoberman A, Paradise JL, Rockette HE, Kurs-Lasky M, Colborn K, Kearney DH Zoffel LM. Responsiveness and Construct Validity of a Symptom Scale for Acute Otitis Media. *Pediatr Infect Dis J*. 2009 28(1):9-12
- Shaikh N, Kearney DH, Colborn K, Balentine T, Feng W, Lin Y, Hoberman A, How do parents of preverbal children with acute otitis media determine how much ear pain their child is having? *J Pain*. 2010 11:1291-4
- Shaikh N, Hoberman A, Kaleida PH, Rockette HE, Kurs-Lasky M, Hoover H, Pichichero ME, Roddey OF, Harrison C, Hadley JA, Schwartz RH. Otoloscopic signs of otitis media. *Pediatr Infect Dis J*. 2011; 30:822-6
- Shaikh N, Wang EE, Arguedas A, Dagan R, Soley C, Song J, Echols R. Acute otitis media severity of symptom score in a tympanocentesis study. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30:253-5.
- Shaikh N, Hoberman A, Howard E, Murs-Lasky HE, Development of an Algorithm for the Diagnosis of Otitis Media. *Acad Pediatr*. 2012; 159-60
  - Shaikh N, Rockette HE, Hoberman A, Kurs-Lasky M, Paradise JL, Determination of the Minimal Important Difference for the Acute Otitis Media Severity of Symptom Scale” *Pediatr Infect Dis J*. 2015 34:e41-3
- Shah MU, Sohal M, Valdez TA, Grindle CR. iPhone otoscopes: Currently available, but reliable for tele-otoscopy in the hands of parents? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2018;106:59-63
- Schilder AG, Chonmaitree T, Cripps AW, Rosenfeld RM. Otitis media. *Nat Rev Dis Primers*. 2016; 2:16063
- Spiro DM, King WD, Arnold DH, Johnson C, Baldwin S. A randomized clinical trial to assess the effects of tympanometry on the diagnosis and treatment of acute otitis media. *Pediatrics* 2004; 114: 177-181
- Steinbach WJ, Sectish TC. Pediatric resident training in the diagnosis and treatment of acute otitis media. *Pediatrics* 2002; 109:404-408
- Stepniak C, Wickens B, Husein M, Paradis J, Ladak HM, Fung K, Agrawal SK. Blinded randomized controlled study of a web-based otoscopy simulator in undergraduate medical education. *Laryngoscope* 2017 127:1306-131
- Ovnat Tamir S, Shemesh S, Oron Y, Marom T. Acute otitis media guidelines in selected developed and developing countries: uniformity and diversity *Arch Dis Child* 2017 ;102(5):450-457
- Takata GS, Chan LS, Morphew T, Mangione-Smith R, Morton SC, Shekelle P. Evidence assessment of the accuracy of methods of diagnosing middle ear effusion in children with otitis media with effusion. *Pediatrics* 2003; 112:1379-1387
- Uitti JM, Laine MK, Tähtinen PA, Ruuskanen O, Ruohola A. Symptoms and otoscopic signs in bilateral and unilateral acute otitis media. *Pediatrics*. 2013 131:e398-405
- Uitti JM, Salanterä S, Laine MK, Tähtinen PA, Ruohola A. Adaptation of pain scales for parent observation: are pain scales and symptoms useful in detecting pain of young children with the suspicion of acute otitis media? *BMC Pediatr*. 2018 20;18:392
- Varrasso DA. Otitis media: the need for a new paradigm in medical education. *Pediatrics* 2006; 118:1731-1733
- Young DE, Ten Cate WJ, Ahmad Z, Morton RP. The accuracy of otomicroscopy for the diagnosis of paediatric middle ear effusions. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2009; 65 73:825-828
- You P, Husein MJ. Improving learning and confidence through small group, structured otoscopy teaching: a prospective interventional study. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017 28;46(1):68
- Wald ER. Acute otitis media: more trouble with the evidence. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22:103-104
- Wu V, Beyea JA. Evaluation of a Web-Based Module and an Otoscopy Simulator in Teaching Ear Disease. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017;156:272-277
- Wu V, Sattar J, Cheon S, Beyea JA. Ear Disease Knowledge and Otoscopy Skills Transfer to Real Patients: A Randomized Controlled Trial. *J Surg Educ*. 2018;75:1062-1069

## TERAPIA

### Premessa

L'appropriatezza della terapia antibiotica nel bambino con OMA è, ancora oggi, un problema di estrema rilevanza. L'OMA rappresenta, infatti, una delle cause più frequenti di prescrizione di antibiotici in età pediatrica, raggiungendo, in alcune casistiche, il 25% del totale (**Rovers 2007, Oyewumi 2016, Hoberman 2016**).

Nella revisione sistematica di Deniz viene dimostrato come in paesi quali Stati Uniti, Svezia, Inghilterra, Francia, Spagna e Italia, la stesura delle linee guida abbia permesso la riduzione fino al 12% delle prescrizioni antibiotiche errate ed un incremento del 58% della correttezza della prescrizione antibiotica in termini di molecola e dosaggio impiegati (**Deniz 2018, Rothman 2017**).

Un recente studio italiano ha evidenziato come l'implementazione delle LG in un Pronto Soccorso Pediatrico comporti una riduzione dell'utilizzo di antibiotici ad ampio spettro dal 53,2% al 32,4% (**Dona**

**2018**).

La gestione dell'episodio di OMA non può, inoltre, prescindere dal controllo del dolore che rappresenta il sintomo più frequentemente riferito (**Laine 2010**).

### Quesito n° 1. Quale trattamento analgesico utilizzare?

L'otalgia è parte integrante della definizione di OMA, pertanto la gestione terapeutica dell'OMA deve prevedere una valutazione del dolore e la

sua cura. Questa raccomandazione è stata confermata dalle LG AAP 2013 (**Lieberthal 2013**) nelle quali viene sottolineato come il trattamento del dolore, specialmente durante le prime 24 ore, debba essere attuato indipendentemente dalla scelta di eseguire la terapia antibiotica o la vigile attesa.

Il trattamento efficace del dolore ne presuppone una corretta misurazione, cioè è necessario renderlo quantificabile utilizzando strumenti adeguati e validati dalla letteratura. Secondo le raccomandazioni Ministeriali Italiane del 2010 (**Benini 2010**) non esistono strumenti validi in assoluto per tutta l'età pediatrica, ma essi variano in rapporto alla fase di sviluppo cognitivo, comportamentale e relazionale.

Sono state individuate, fra le molte a disposizione, tre scale algometriche che per efficacia, efficienza e applicabilità, risultano le più indicate per la misurazione del dolore nel bambino competente, da 0 a 18 anni.

**1) Neonato e bambino in età preverbale al di sotto dei 3 anni**, o per bambini che per deficit motori o cognitivi non possono fornire una valutazione soggettiva del dolore: **scala FLACC** (Figura 3)

Ognuna delle cinque categorie [Volto(V); Gambe(G); Attività(A); Pianto(P); Consolabilità (C)] viene conteggiata da 0 a 2, con un punteggio totale tra 0 e 10 (2002, University of Michigan).

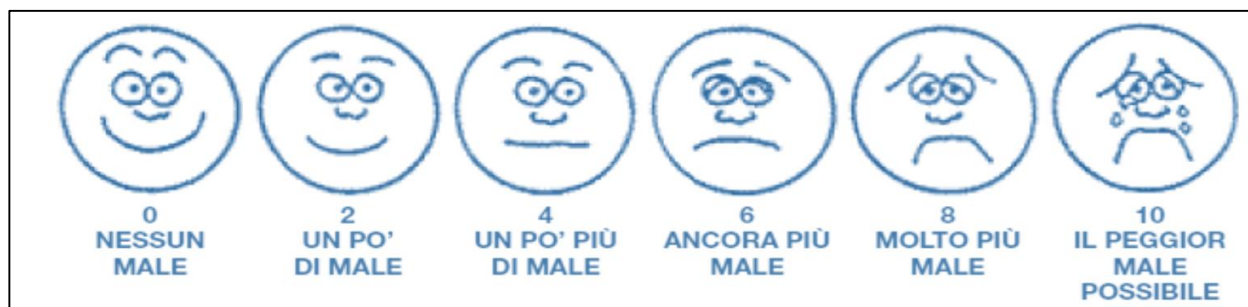
Figura 3. Scala FLACC

| Categoria            | Punteggio                                                |                                                                                             |                                                                                            |
|----------------------|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
|                      | 0                                                        | 1                                                                                           | 2                                                                                          |
| <b>Volto</b>         | Espressione neutra o sorriso                             | Smorfie occasionali o sopracciglia corrugate, espressione distaccata, disinteressata        | Da frequente a costante aggrottamento delle sopracciglia, bocca serrata, tremore del mento |
| <b>Gambe</b>         | Posizione normalmente rilassata                          | Si agita, è irrequieto, teso                                                                | Scalcia, o raddrizza le gambe                                                              |
| <b>Attività</b>      | Posizione quieta, normale, si muove in modo naturale     | Si contorce, si dondola avanti e indietro, teso                                             | Inarcato, rigido o si muove a scatti                                                       |
| <b>Pianto</b>        | Assenza di pianto (durante la veglia o durante il sonno) | Geme o piagnucola, lamenti occasionali                                                      | Piange in modo continuo, urla o singhiozza, lamenti frequenti                              |
| <b>Consolabilità</b> | Soddisfatto, rilassato                                   | È rassicurato dal contatto occasionale, dall'abbraccio o dal tono della voce, è distraibile | Difficile da consolare o confortare                                                        |

## 2) Bambino di età > 3 anni: scala di Wong-Baker

**Scala di Wong-Baker:** utilizzata per i bambini a partire dall'età di 4 anni, è costituita da sei facce, da quella sorridente corrispondente a “nessun male” a quella che piange, corrispondente a “il peggior male possibile”. Va somministrata al bambino chiedendogli di indicare “la faccia che corrisponde al male o al dolore che provi in questo momento”. A ogni scelta corrisponde un numero che va da 0 a 10. Si usa generalmente il termine “male” per età dai 3 ai 5 anni, il termine “dolore” per età dai 6 ai 7 anni (Figura 4).

Figura 4. Scala Wong-Baker



## 3) Per i bambini d'età ≥ 8 anni: scala numerica

La scala numerica può essere utilizzata quando il bambino ha acquisito le nozioni di proporzione. Si tratta di una linea orientata orizzontalmente (lunghezza pari a 10 cm), associata a specifiche

ancore verbali intermedie (per facilitare la valutazione del livello di dolore) e i cui estremi sono caratterizzati da “nessun dolore” e “il peggior dolore possibile”. Si chiede al bambino

di indicare l'intensità di dolore che prova, scegliendo o indicando il numero corrispondente. Può essere indicata anche ai

genitori per il monitoraggio/misurazione del dolore a domicilio (Figura 5).

Figura 5 . Scala Numerica



### Trattamento farmacologico

Sono state proposte diverse modalità di trattamento farmacologico dell'otalgia: il trattamento per via sistemica con paracetamolo 15 – 20 mg/kg/dose (al massimo 4 volte al giorno) o con ibuprofene 10-15 mg/kg/dose (massimo 3 volte al giorno) per via orale è considerato di scelta sia dalle LG AAP 2013, che dalle linee guida italiane per la gestione del dolore (**Benini 2010**).

Un primo RCT in doppio cieco fra ibuprofene (10 mg per 3 volte/die per 48 ore) e paracetamolo (10 mg per 3 volte/die per 48 ore), effettuato nel 1996, non evidenziava una significativa differenza nell'uso di ibuprofene rispetto al paracetamolo nel trattamento dell'otalgia (dopo 48 ore la proporzione di soggetti che presentavano ancora otalgia è rispettivamente del 7% con ibuprofene, 10% con paracetamolo e 25% con placebo) (**Bertin 1996**).

Successivamente sono stati pubblicati altri due trial (**Hay 2009, Little 2013**) che includevano solo una piccola proporzione di bambini con OMA e si focalizzavano o sulla febbre o su febbre e dolore insieme.

Nella Cochrane (**Sjoukes 2016**) che analizza i risultati di entrambi gli studi (71 bambini randomizzati, 39 inclusi nell'analisi) non emergono differenze significative nella riduzione del dolore tra il gruppo con ibuprofene e quello con paracetamolo a distanza di 24 ore (18% verso 18% RR 1,08, IC 95%: 0,31-3,73) o tra 48 e 72 ore dalla diagnosi (36% contro 29% RR 1,35, IC 95%: 0,62-2,91).

Nel confronto tra preparati naturopatici e soluzioni anestetiche, i risultati, pur se a favore delle preparazioni officinali, non raggiungevano

L'evidenza di questi risultati è tuttavia molto bassa per l'esiguità del campione preso in considerazione (**Sjoukes 2016**).

Non vi è evidenza invece relativamente all'efficacia di preparati a base di estratti naturali, quali applicazione di olio di oliva o altro, sulla base dei risultati dei pochi studi disponibili, di bassa qualità e condotti, comunque, in bambini di età superiore a 5 anni (**Hoberman 1997b, Sarrel 2003, Wood 2012**).

Tra gli anestetici locali, vengono comunemente utilizzati anche le preparazioni topiche contenenti lidocaina o procaina con effetto specifico e rapido, proprio perché locale, sull'otalgia. La Cochrane Review del 2006 (**Foxlee 2006**) ha esaminato 356 studi, dei quali solo 4 rientravano nei criteri di inclusione: studi in doppio cieco controllati randomizzati di confronto tra una preparazione otologica con effetto analgesico (con esclusione degli antibiotici) verso placebo o tra due preparazioni otologiche con effetto analgesico (con esclusione degli antibiotici) in bambini e adulti afferenti ad un centro di primo soccorso per OMA senza perforazione della MT. Come *outcome* primario è stata scelta la valutazione della gravità e della durata del dolore, mentre come *outcomes* secondari sono stati considerati la soddisfazione dei genitori, i giorni di assenza da scuola o dal lavoro e la comparsa di reazioni avverse. Rispetto al placebo, la soluzione anestetica si è dimostrata in grado di ridurre del 25% il dolore a 30 minuti dall'instillazione, con una differenza statisticamente significativa.

sempre una differenza statisticamente significativa. La revisione conclude che le informazioni attualmente disponibili sono

insufficienti per stabilire se la terapia topica antalgica sia efficace o meno.

Successivamente, Wood e collaboratori nel 2012 in una revisione sistematica di buona qualità, hanno identificato e analizzato 4 trial randomizzati (Tabella 4) riguardo l'efficacia di preparati ototopici contenenti benzocaina, procaina, lidocaina, fenazone o estratti di erbe, concludendo che sono necessari ulteriori studi con metodologia più rigorosa, per dimostrare definitivamente la loro inefficacia in questo settore **(Wood 2012)**.

**Raccomandazione 1.** La gestione terapeutica dell'OMA deve prevedere prioritariamente la valutazione dell'otalgia e la sua cura. **(Raccomandazione positiva forte)**

**Raccomandazione 2.** Il trattamento cardine dell'otalgia deve essere effettuato con somministrazione di antidolorifici a dosaggio adeguato per via sistemica. **(Raccomandazione positiva forte)**

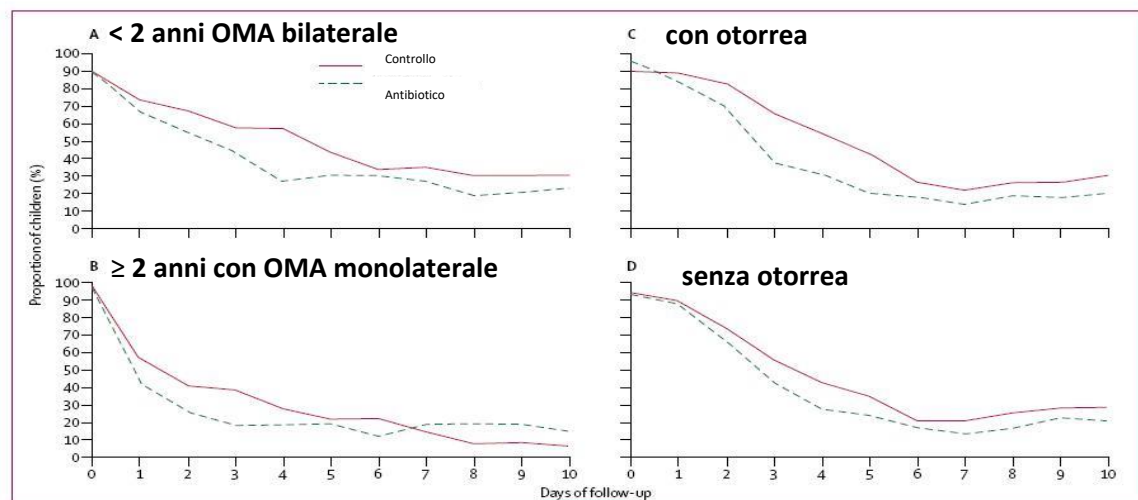
**Raccomandazione 3.** La somministrazione topica di soluzioni analgesiche o l'uso di preparati analgesici a base di estratti naturali non è raccomandata sulla base di scarse evidenze scientifiche di buona qualità disponibili **(Raccomandazione negativa debole)**.

**Tabella 4:** Sintesi di alcuni trial che hanno analizzato l'efficacia di preparati ototopici nella gestione dell'otalgia (da Wood 2012, modificata)

|                                                             | <b>Hoberman 1997</b>                                                                    | <b>Sarrell 2001</b>                                            | <b>Sarrell 2003</b>                                                     | <b>Bolt 2006</b>                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Terapia</i>                                              | Auralgan (Fenazone e benzocaina) o olio d'oliva                                         | Estratti di Erbe o fenazone e tetracaina                       | Estratti di Erbe o tetracaina e fenazone con e senza Amoxicillina orale | Lidocaina o soluzione fisiologica                                                                  |
| <i>Numero Pazienti</i>                                      | 54                                                                                      | 110                                                            | 180                                                                     | 63                                                                                                 |
| <i>Età</i>                                                  | 5-19                                                                                    | 6-18                                                           | 5-18                                                                    | 3-12                                                                                               |
| <i>Bilateralità</i>                                         | 3 pazienti                                                                              | 36 pazienti                                                    | Non riportata                                                           | 1 paziente                                                                                         |
| <i>Scala valutazione dolore utilizzata</i>                  | VAS numerico e VAS colore                                                               | Scala numerica/colore e scala faciale                          | Scala numerica/colore e scala faciale                                   | FPS-R (dai 3 a 6 anni); VAS numerica (>7 anni)                                                     |
| <i>Tempo di valutazione</i>                                 | Prima dell'applicazione e a 10, 20, 30 minuti dopo                                      | Prima dell'applicazione e a 15, 30 minuti dopo e al giorno 1-3 | Prima dell'applicazione e a 15, 30 minuti dopo e al giorno 1-3          | Prima dell'applicazione e a 10, 20, 30 minuti dopo                                                 |
| <i>Riduzione dolore richiesto per definirne l'efficacia</i> | >3 punti                                                                                | >3 punti                                                       | >3 punti                                                                | Non riportato                                                                                      |
| <i>Risultati</i>                                            | 50% ha mostrato riduzione globale del dolore senza raggiungere gli obiettivi prefissati | Nessun cambiamento del dolore                                  | Nessun cambiamento del dolore                                           | 50% riduzione del dolore; 25 % riduzione del dolore; Riduzione di due punti nella scala del dolore |

**Quesito n° 2. Quando e in che modo può essere utilizzata la strategia della vigile attesa? E quando la terapia antibiotica immediata?**

**Figura 6. Proporzioni di soggetti con decorso prolungato di sintomi di otite media acuta (modificata, da Rovers 2006)**



**Tabella 5. NNT\* per ridurre dolore, febbre o entrambi a 3-7 giorni in sottogruppi di bambini con OMA (modificata da Rovers 2006)**

| Gruppo            | OMA          | Differenza % | IC 95%  | NNT* |
|-------------------|--------------|--------------|---------|------|
| <b>Età:</b>       |              |              |         |      |
| < 2 anni          | Bilaterale   | - 25         | 20 – 30 | 4    |
| < 2 anni          | Monolaterale | - 5          | 2 – 8   | 20   |
| ≥ 2 anni          | Bilaterale   | - 12         | 7 – 17  | 9    |
| ≥ 2 anni          | Monolaterale | - 4          | 2-6     | 25   |
| <b>Otorrea</b>    | Presente     | - 36         | 27-45   | 3    |
|                   | Assente      | - 14         | 11- 17  | 8    |
| <b>Bilaterale</b> | Presente     | - 20         | 11-28   | 5    |
|                   | Assente      | - 6          | 0 – 12  | 17   |

**\*NNT= number needed to treat**

La vigile attesa è la strategia che prevede di osservare l'andamento clinico del bambino con OMA durante le prime 48-72 ore, trattando esclusivamente i sintomi, senza intraprendere una terapia antibiotica (**Venekamp 2015**).

I benefici attesi dall'astensione dalla somministrazione immediata di antibiotici sono rappresentati dalla diminuzione dei costi, dalla riduzione degli effetti collaterali e dalla minor diffusione di ceppi batterici antibioticoresistenti (**Lieberthal 2013**).

La vigile attesa deve essere considerata solamente in caso di una diagnosi di OMA certa e valutando tre parametri clinici rappresentati dall'età del bambino (sopra o sotto i 2 anni), la gravità dell'episodio e la mono o bilateralità dell'OMA (**Ovnat Tamir 2017**).

Per la valutazione della gravità si rimanda alla sezione diagnosi.

È importante sottolineare che se la diagnosi di OMA non è certa, ovvero se è presente un'infezione delle vie aeree superiori che non soddisfa i criteri diagnostici, l'opzione della vigile attesa non si pone nei termini sopra descritti. Si tratterà, infatti, in questo caso di una sorta di valutazione del decorso dell'infezione delle alte vie aeree, al fine di evidenziare un'eventuale successiva comparsa di OMA.

Solo in seguito al riscontro di OMA certa secondo criteri diagnostici stringenti, si potrà valutare l'esecuzione della vigile attesa rispetto alla terapia antibiotica immediata.

Un'analisi sinottica delle raccomandazioni delle linee guida internazionali (**Ovnat Tamir 2017**), evidenzia come tutte le linee guida disponibili prevedano la possibilità di eseguire la vigile attesa, nel bambino sopra i due anni di età, mentre non vi è un consenso generale riguardo al comportamento da seguire nel bambino fra i sei mesi ed i due anni di età. (**Ovnat Tamir 2017**).

Nelle LG AAP 2013 (**Lieberthal 2013**) viene introdotta, rispetto al precedente documento del 2003, la possibilità di un atteggiamento di attesa vigile, anche nei bambini tra 6-24 mesi con OMA monolaterale lieve.

Questo cambiamento sarebbe supportato da evidenze recenti che mostrano la sicurezza della vigile attesa anche nei bambini più piccoli.

Uno studio multicentrico italiano, che ha coinvolto 169 pediatri di famiglia (**Marchetti 2005**), prevedeva una terapia antibiotica immediata in caso di OMA caratterizzata da otorrea o OMA ricorrente o una terapia sintomatica (paracetamolo e lavaggi nasali) in ogni altro caso di OMA. Dei 1099 bambini (età 1 - 14 anni) trattati inizialmente solo con terapia sintomatica, il 67,6% ha avuto un'evoluzione favorevole precoce (dopo 3 giorni), senza il ricorso alla terapia antibiotica e 65,1% non ha avuto necessità di terapia entro 30 giorni dall'episodio acuto, senza che si verificassero complicanze. I bambini con OMA grave (presenza di febbre > 38.4°C, MT estroflessa ed iperemica) sono stati trattati entro 72 ore in percentuale significativamente più elevata rispetto ai bambini con OMA non grave (RR 1,91%, IC 95% 1,58-2,30).

Uno studio di ottima qualità su dati individuali (IDMA, individual data meta-analysis) di Rovers e collaboratori (**Rovers 2006**) si è posto come obiettivo l'identificazione di sottogruppi di bambini che potessero beneficiare del trattamento antibiotico immediato, in termini di riduzione della sintomatologia dolorosa e della febbre dopo un periodo di 3-7 giorni dall'inizio del trattamento. La metanalisi ha un disegno complesso, in quanto si propone lo scopo di comprendere i dati individuali di 1643 soggetti di età compresa fra 6 mesi e 12 anni, tratti da 4 studi che confrontavano l'utilizzo dell'antibiotico immediato rispetto al placebo o nessun trattamento e da 2 studi che comparavano una terapia antibiotica immediata rispetto ad un trattamento ritardato. Dall'analisi emergeva che a trarre maggiormente vantaggio dal trattamento antibiotico immediato fossero due categorie di soggetti (Figura 6): i bambini con OMA bilaterale ed età inferiore a 2 anni e i bambini con otorrea spontanea.

Considerando, infatti, la somministrazione di antibiotico rispetto al placebo, emergeva che, complessivamente, il rischio relativo per un decorso prolungato di malattia (definito come presenza di febbre e dolore a 3-7 giorni) era 0,83 (IC 95% 0,78-0,89). La differenza fra gruppo

trattato e quello non trattato era 13%, che corrisponde ad un NNT pari a 8. Analizzando, invece, i sottogruppi individuati, si evidenzia che in bambini con OMA di età inferiore a 2 anni, più della metà del gruppo controllo e meno di un terzo dei bambini trattati presentasse ancora dolore, febbre od entrambi, dopo 3-7 giorni, con una differenza del 25%. Per i soggetti con otorrea, circa il 60% dei soggetti controllo aveva ancora dolore, febbre od entrambi dopo 3-7 giorni, mentre solo il 25% dei trattati aveva un decorso prolungato. L' NNT cambia quindi in base alle caratteristiche dei soggetti, riducendosi fortemente, come delineato nella Tabella 2, in alcune categorie (Tabella 5). La revisione sistematica Cochrane di Sanders nel 2009 (**Sanders 2009**) ha incluso altri quattro studi clinici randomizzati, rispetto quella di Rovers, che confrontavano la terapia antibiotica rispetto al placebo (**Le Saux 2005**), o la terapia antibiotica immediata rispetto alla vigile attesa (**Neumark 2007, McCormick 2005**) o la prescrizione antibiotica procrastinata (**Spiro 2006**).

Dall'analisi globale di 2928 bambini emergeva che la terapia antibiotica non riduceva il rischio di perforazione o ricorrenza. L'unico caso descritto di mastoidite era insorto in un bambino trattato con antibiotico. Effetti collaterali come vomito, diarrea o rash erano più frequenti nei bambini trattati con antibiotico rispetto al gruppo di controllo (RR 1,37, IC 95% 1,09-1,76).

In termini di otalgia si evidenziava una riduzione dei sintomi nell'intervallo compreso tra 2 a 7 giorni (RR 0,72, IC 95% 1,09-1,76), ma non a 24 ore, nei bambini trattati con antibiotico dalla diagnosi.

Questo studio (**Sanders 2009**) presenta alcune limitazioni: sono stati inclusi solo studi riferiti a popolazioni di alto livello socio-economico; sono stati esclusi bambini ad alto rischio di complicanze o ricorrenza; l'unico parametro considerato per misurare la durata dell'episodio è stato il dolore, mentre non vengono presi in considerazione altri segni/sintomi, (quali durata della febbre, i riscontri otoscopici); l'intervallo di tempo utilizzato per la misurazione dell'outcome (2-7 giorni) è ampio, senza alcun dettaglio dell'evoluzione ai singoli intervalli temporali.

L'ultimo aggiornamento della revisione sistematica Cochrane sull'efficacia della terapia antibiotica rispetto al placebo nell'OMA è del

2015 (**Venekamp 2015**). I nuovi trial clinici randomizzati identificati rispetto alla precedente sono stati quello di Hoberman e Tahtinen del 2011 e di Tapainen 2014.

La revisione si è posta come obiettivo anche la valutazione del dolore a 10 e 12 giorni, i riscontri timpanometrici a 2 e 4 settimane ed effetti collaterali a lungo termine (inclusi i sintomi di otite riportati dai genitori, le prescrizioni antibiotiche e la necessità di intervento medico entro un anno dalla diagnosi).

L'analisi dei 13 trial che prevedevano il confronto della terapia antibiotica rispetto al placebo in 3401 bambini ha confermato che non era presente alcuna riduzione significativa del dolore nei due gruppi a 24 ore (RR 0,89, IC 95% 0,78-1,1). Una lieve riduzione del dolore nella valutazione era invece riscontrabile nel gruppo trattato con terapia antibiotica tra 4 e 7 giorni (RR 0,76, IC 95% 0,63-0,91, NNT16) e tra 10 e 12 giorni (RR 0,33, IC 95% 0,17-0,66, NNT 7). L'antibiotico riduceva inoltre la proporzione di bambini con timpanometria alterata tra 2 e 4 settimane (RR 0,82, IC 95% 0,74-0,90, NNT =11) ma non a 3 mesi dall'episodio (RR 0,97, IC 95% 0,76-1,24) e non riduceva il rischio di ricorrenza di OMA (RR 0,93, IC 95% 0,7-1,10) rispetto al placebo

. Le complicanze gravi si confermavano rare senza differenze di incidenza nei due gruppi. Gli effetti collaterali (come vomito, rash, diarrea) erano significativamente maggiori nei bambini che eseguivano terapia antibiotica rispetto al placebo (RR 1,3, IC 95% 1,19-1,59 NNT 14).

L'analisi dei 4 trial che prevedevano il confronto tra la terapia antibiotica immediata e la vigile attesa (**Little 2001, McCormick 2005, Neumark 2007, Spiro 2006**) su 959 bambini non mostrava differenze significative nella riduzione del dolore tra 3 e 7 giorni (RR 0,75 IC 95% 0,50-1,12). Nessuna differenza significativa tra i due gruppi era riscontrabile all'analisi timpanometrica a 4 settimane, nel rischio di perforazione della membrana timpanica o nel rischio di ricorrenza di OMA. (**Venekamp 2015**)

E' da notare come una sotto-analisi specifica per il sottogruppo di pazienti sotto i 2 anni è sempre ricavata dalla metanalisi di Rovers del 2006.

Gli studi di buona qualità più recenti condotti su bambini di età inferiore a 2-3 anni sono quelli di Hoberman (**Hoberman 2011**) e Tahtinen (**Tahtinen 2011**).

Hoberman e collaboratori hanno condotto un trial clinico randomizzato a doppio cieco di qualità elevata su 291 bambini di età compresa tra 6 e 24 mesi con OMA e randomizzati a ricevere un trattamento immediato con amoxicillina+acido clavulanico (dose di 90 mg/kg/die) o il placebo. L'outcome primario era il tempo alla risoluzione dei sintomi definito come un punteggio di 0 o 1 sulla scala validata AOM SOS e la severità globale dei sintomi durante il periodo di osservazione.

La risoluzione iniziale dei sintomi è stata del 35% al giorno 2, del 61% al giorno 4 e del 80% al giorno 7 tra i bambini che avevano ricevuto la terapia antibiotica rispetto al 28% al giorno 2, al 54% al giorno 4 e al 74% al giorno 7 tra coloro che avevano ricevuto il placebo ( $P=0,14$ ). La risoluzione definitiva dei sintomi (definita come due riscontri successivi di punteggio 0 o 1 alla scala AOM SOS) era significativamente maggiore nei bambini che avevano ricevuto l'amoxicillina +acido clavulanico rispetto al placebo ( $P=0,04$ ).

La percentuale di fallimento clinico (definito come la persistenza di segni di otite acuta alla valutazione otoscopica) era maggiore nel gruppo trattato con placebo sia alla visita al giorno 4 (23% contro 4%  $P<0,001$ ) che al giorno 10-12 (51% contro 16%  $P<0,001$  NNT 2,9). Nell'analisi comparativa tra i bambini con OMA bilaterale e monolaterale, il fallimento clinico era più frequente in quelli con bilateralità (60% contro 23%).

In conclusione, questo studio mostra come nella fascia di bambini sotto 2 anni il trattamento con amoxicillina+acido clavulanico per 10 giorni tenda a ridurre il tempo di risoluzione dei sintomi, della gravità dei sintomi e il rischio di persistenza di segni di OMA alla valutazione otoscopica. (**Hoberman 2011**)

Tahtinen e collaboratori (**Tahtinen 2011**) in uno studio clinico randomizzato a doppio cieco di ottima qualità, hanno analizzato 319 bambini di età compresa tra 6 e 35 mesi randomizzati a ricevere un trattamento immediato con amoxicillina + acido clavulanico alla dose di 40 mg/kg/die ( $n=161$ ) o il placebo ( $n=158$ ) per 7

giorni. L'obiettivo primario dello studio era la valutazione del rischio del fallimento terapeutico al termine del trattamento. Dati simili sono stati riportati anche in un secondo trial condotto dagli stessi autori nel 2012 che dimostra come la vigile attesa non sia associata a peggior esito nei bambini con OMA di 6-35 mesi di età. Tuttavia, essa era associata a transitorio peggioramento e prolungamento della sintomatologia e maggior numero di giorni lavorativi persi dai genitori. (**Tahtinen 2012**)

Uno studio di analisi secondaria pubblicato poi nel 2017 (**Tahtinen 2017**), si è posto come obiettivo secondario quello di identificare i fattori prognostici che erano più frequentemente associati al rischio di fallimento.

Tra i 161 bambini che avevano ricevuto la terapia antibiotica il fallimento si è verificato nel 18,6% dei casi rispetto al 44,9% dei 158 bambini che avevano ricevuto il placebo. Tale dato era, inoltre, evidente già alla valutazione clinica durante il terzo giorno di terapia in cui solo nel 13,7% dei bambini che aveva ricevuto l'amoxicillina+acido clavulanico si segnalava un fallimento clinico rispetto al 25,3% di quelli che aveva ricevuto il placebo. Nessuna differenza statisticamente significativa veniva segnalata riguardo l'utilizzo di farmaci analgesici/antipiretici nei due gruppi ( $P=0,45$ ).

Gli effetti avversi alla terapia quali diarrea ed eczema erano significativi nel gruppo trattato con la terapia antibiotica. (47,8% vs 26,8%  $P<0,001$ ).

Dallo studio di analisi secondaria più recente è emerso che il fallimento terapeutico era significativamente più frequente nei bambini più piccoli con età compresa tra 6 e 23 mesi rispetto a quelli della fascia 23-35 mesi (34,4% contro 20%  $P=0,04$ ). Inoltre, la presenza di un picco di tipo A o C all'esame timpanometrico iniziale, indice di un'assenza di una severa estroflessione della membrana timpanica, era associato ad un minor rischio di fallimento terapeutico ( $P=0,02$ ) (**Tahtinen 2017**).

In conclusione, i bambini più piccoli con severa estroflessione della membrana sembrano beneficiare maggiormente della terapia antibiotica. (**Tahtinen 2011-2017**)

Questi due trial (**Tahtinen 2011 e Hoberman 2011**) sono stati ulteriormente analizzati (Tabella

6) da Hoberman che ha eseguito una valutazione del rischio di fallimento terapeutico tra la terapia antibiotica rispetto al placebo dividendo i bambini in sottogruppi in base alla lateralità e alla severità dell'OMA (**Hoberman 2013**).

Dai risultati emerge come nei bambini sotto i 35 mesi con OMA monolaterale non severa il rischio di fallimento terapeutico sia maggiore nel placebo rispetto alla terapia antibiotica (40% contro 14% RR 0,34 IC 95% 0,18-0,65) (**Hoberman 2013**).

Lo studio RCT di Le Saux (**Le Saux 2005**) ha avuto come obiettivo stimare il miglioramento clinico in bambini (di età compresa fra 6 mesi e 5 anni) con OMA valutati presso un pronto soccorso pediatrico e randomizzati a ricevere un trattamento immediato con amoxicillina (60 mg/kg/die) oppure il placebo, in associazione comunque ad un trattamento con ibuprofene per 5 giorni. Gli episodi sono di gravità moderata, sulla base di uno score clinico a 3 livelli. La risoluzione clinica, valutata con intervista telefonica, è risultata significativamente maggiore nei soggetti trattati rispetto al gruppo di controllo (dopo 14 giorni: placebo 84.2% vs antibiotico 92.8%, differenza 8.6%). I bambini trattati con placebo hanno significativamente maggior dolore e febbre nelle prime 48 ore rispetto ai trattati con antibiotico, indipendentemente dall'età.

Una recente revisione Cochrane (**Spurling 2017**) ha analizzato l'impiego della vigile attesa nella gestione del paziente con infezione respiratoria di vario genere includendo sia adulti che bambini. Tuttavia, è presente una sottoanalisi sulla gestione della OMA in età pediatrica che ha incluso 3 RCT (**Chao 2008, Little 2001, Spiro 2006**) con 830 bambini. La vigile attesa rispetto alla terapia immediata risultava associata ad un modesto prolungamento e peggioramento dei sintomi (dolore, febbre, malessere generale) senza differenze significative in termini di complicanze. Tuttavia, non è stata eseguita alcuna sotto analisi relativamente all'età dei bambini ed alla gravità dell'episodio.

Un'analisi di costo utilità di Shaikh e collaboratori nel 2017 ha confrontato 5 strategie terapeutiche (terapia con amoxicillina-clavulanato immediata, amoxicillina immediata, terapia con cefdinir immediata, vigile attesa e prescrizione antibiotica fornita ai genitori da usare in caso di

mancato miglioramento dei sintomi) in termini di costo-utilità calcolando il QALD (*quality adjusted life days*), dividendo 500 bambini di età inferiore ai 2 anni nei 5 gruppi.

Dai risultati è emerso che l'utilizzo immediato di amoxicillina-acido clavulanico risultava essere il migliore dal punto di vista dell'efficacia, seguito, nell'ordine, da amoxicillina immediata, cefdinir immediato, vigile attesa e prescrizione antibiotica procrastinata.

Un punto di forza dello studio consiste nel tipo di analisi che non prende in considerazione solo i benefici in termini di spesa sanitaria ma riesce a misurare i costi di ciascun intervento con i potenziali benefici correlati (velocità del miglioramento clinico, qualità e quantità di effetti collaterali, impatto sulle famiglie). Un'importante limitazione dello studio è tuttavia, la mancanza di una stratificazione dei pazienti sotto i due anni in base alla gravità dell'OMA e alla presenza o meno di otorrea, che non permette di trarre conclusioni definitive su un eventuale possibile strategia di vigile attesa anche nei bambini tra 6 e 24 mesi con OMA (**Shaikh 2017**).

Di Sun e collaboratori nel 2017 hanno invece confermato l'efficacia superiore della vigile attesa rispetto alla terapia antibiotica immediata esclusivamente in termini di costi-efficacia per la spesa sanitaria con uno studio su 250 pazienti sotto i 18 anni, quando essi venivano trattati seguendo le indicazioni fornite dalle linee guida AAP 2013 (**Sun 2017**). Tale risultato è confermato anche dai risultati di un precedente studio (**Gaubory 2010**).

L'applicabilità della attesa vigile in bambini che afferiscono al Pronto Soccorso è stata dimostrata in studi effettuati a livello internazionale. Oltre a studi negli USA (**Spiro 2006; Rothman 2017**), in Spagna, Mintegi Raso, in uno studio retrospettivo, ha dimostrato che l'osservazione senza ricorso immediato alla terapia antibiotica in soggetti a basso rischio con OMA non grave è associato a una riduzione del 25% del numero di prescrizioni di antibiotici (**Mintegi Raso 2007, Rothman 2017**).

Rothman e collaboratori nel 2017 hanno mostrato, analizzando uno studio su 1493 visite di bambini con OMA in Pronto Soccorso, che nel 20% dei casi era presente un trattamento inappropriato secondo le linee guida più recenti

(**AAP 2013**) con scelta di terapia antibiotica immediata piuttosto che vigile attesa. (**Rothman 2017**).

Sono disponibili dati sull'applicabilità della attesa vigile nella realtà del Pronto Soccorso in Italia. Nello studio di Palma è emerso che la prescrizione di antibiotici continua ad essere pressoché stabile tra gli anni antecedenti alla pubblicazione delle linee guida nazionali Italiane e quelli successivi (82% contro 81%) (**Palma 2015**). Più recentemente, Dona e collaboratori hanno invece dimostrato la possibilità di aumentare la proporzione di bambini gestiti con vigile attesa in Pronto Soccorso, applicando un programma di implementazione delle LG (**Dona 2018**). A prescindere dall'età del bambino, il coinvolgimento dei genitori (informazione sui rischi e benefici del trattamento, gestione del follow-up) è determinante per una buona riuscita della strategia di attesa. La struttura familiare del bambino deve essere in grado di comunicare prontamente con il medico e deve essere possibile un follow-up certo, con possibilità anche di una rivalutazione clinica, anche considerando l'eventualità che il quadro otoscopico si modifichi in modo rilevante nel giro di poche ore (**Isaacson 1996, MacGeorge 2017**).

È necessaria, quindi, la presenza di un adulto, che dopo il primo contatto con il medico, prosegua con attenzione l'osservazione clinica del bambino, sappia riconoscere i segni clinici di gravità (in particolare irritabilità, l'inappetenza e la riduzione dell'attività di gioco) e possa accedere rapidamente ad un nuovo controllo medico se non si rileva un sicuro miglioramento clinico.

L'accettabilità della vigile attesa è maggiore se il genitore si sente incluso nella decisione terapeutica (**Pshetisky 2003, Finkelstein 2005, Broides 2016**) e, peraltro, una volta ottenuta l'adesione, il grado di soddisfazione del genitore è del tutto sovrapponibile nel gruppo sottoposto ad attesa vigile rispetto al gruppo trattato subito con l'antibiotico, soprattutto per i bambini di età superiore a 2 anni (**McCormick 2005**).

Lo studio più recente di Broides conferma come l'adeguata conoscenza da parte dei genitori riguardo l'utilizzo degli antibiotici, degli effetti collaterali e del problema delle resistenze, sia significativamente correlato con l'accettazione e il successo della vigile attesa (**Broides 2016**). Alla

luce degli studi suddetti la sintesi della strategia terapeutica per OMA è stata oggetto di lunga discussione da parte del panel di esperti.

Sebbene la metanalisi su dati individuali di Rovers del 2006 evidenziasse la possibilità di eseguire la vigile attesa nei bambini di età inferiore ai due anni con OMA monolaterale lieve, due RCT di ottima qualità pubblicati successivamente (**Tahtinen 2011 e Hoberman 2011**) mostrano come in questo gruppo di bambini il rischio di fallimento terapeutico sia maggiore nel placebo rispetto alla terapia antibiotica.

Alla luce di queste evidenze, il panel, dopo due sedute di discussione e correlata votazione, ha concluso per indicare la terapia antibiotica immediata anche nei bambini di età inferiore a 24 mesi con OMA monolaterale lieve.

Per i bambini di età superiore ai 24 mesi, il panel ha discusso i risultati della revisione sistematica Cochrane (**Venekamp 2015**) che mostrano la possibilità di eseguire con sicurezza ed efficacia la vigile attesa nella forma di OMA monolaterale grave. Tuttavia, è stato sottolineato come in alcuni casi di OMA particolarmente grave, in questo gruppo di bambini, potrebbe essere preferibile il trattamento antibiotico immediato; pertanto è stato deciso di ammettere l'esecuzione della vigile attesa come suggeriscono le evidenze scientifiche con raccomandazione positiva debole.

**Raccomandazione 4.** La terapia antibiotica immediata è raccomandata sempre nei bambini con otorrea, complicanze intracraniche, storia di ricorrenza e nei bambini con OMA di età inferiore ai 6 mesi. Nei bambini fra 6 mesi e 2 anni la terapia antibiotica immediata è raccomandata in tutte le forme di OMA bilaterale (lieve e grave) e nella forma monolaterale (lieve e grave); La terapia antibiotica immediata è raccomandata inoltre nei bambini di età superiore ai 2 anni con forma bilaterale grave. (**Per la forza delle raccomandazioni vedere tabella 7**)

**Raccomandazione 5.** La vigile attesa può essere applicata a bambini di età superiore a 2 anni con OMA monolaterale lieve, monolaterale grave e bilaterale lieve. **(Per la forza delle raccomandazioni vedere tabella 7)**

**Raccomandazione 6.** La vigile attesa deve essere valutata nel singolo caso e condivisa con i genitori e può essere applicata solo nel caso in cui sia garantita la possibilità di follow-up entro 48 - 72 ore **(Raccomandazione positiva forte)**

**Tabella 6: Fallimento del trattamento in bambini con OMA classificati in base a lateralità e gravità dell'otite all'esordio (da Hoberman 2013)**

|                        | N° di bambini con fallimento terapeutico/ N° totale (%) |            |                 |            |                 |            |                     |                            |     |
|------------------------|---------------------------------------------------------|------------|-----------------|------------|-----------------|------------|---------------------|----------------------------|-----|
|                        | Studio di Pittsburgh                                    |            | Studio di Turku |            | Studi unificati |            | RR,Amoxi/Clav       | Adjusted<br>RR<br>(IC 95%) | NNT |
|                        | Amoxi/clav                                              | Placebo    | Amoxi/clav      | Placebo    | Amoxi/clav      | Placebo    | vs Placebo (IC 95%) |                            |     |
| Monolaterale non grave | 4/39 (10)                                               | 15/42 (36) | 6/33 (18)       | 11/23 (48) | 10/72 (14)      | 26/65 (40) | 0,34<br>(0,18-0,65) | 0,27<br>(0,13-0,41)        | 4   |
| Monolaterale grave     | 2/29 (7)                                                | 14/28 (50) | 9/48 (19)       | 19/42 (45) | 11/77 (14)      | 33/70 (47) | 0,28<br>(0,10-0,79) | 0,34<br>(0,18-0,50)        | 3   |
| Bilaterale non grave   | 7/40 (18)                                               | 18/35 (51) | 6/20 (30)       | 11/20 (55) | 13/60 (22)      | 2/55 (53)  | 0,43<br>(0,25-0,73) | 0,31<br>(0,14-0,48)        | 4   |
| Bilaterale grave       | 10/34 (29)                                              | 26/38 (68) | 7/34 (21)       | 18/37 (49) | 17/68 (25)      | 44/75 (59) | 0,43<br>(0,27-0,67) | 0,34<br>(0,18-0,48)        | 3   |

**Tabella 7– Sintesi della strategia terapeutica dell’OMA non complicata\***

\* assenza di otorrea, complicanze intracraniche o storia di ricorrenza, condizioni generali compromesse

| <b>Lateralità</b>           | <b>Bilaterale</b>                                                               |                                                                                 | <b>Monolaterale</b>                                                             |                                                                                  |
|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Severità<br/>Sintomi</b> | <b>Grave</b>                                                                    | <b>Lieve</b>                                                                    | <b>Grave</b>                                                                    | <b>Lieve</b>                                                                     |
| <b>Età<br/>&lt; 6 mesi</b>  | <b>Antibiotico<br/>Immediato</b><br><i>(raccomandazione<br/>positiva forte)</i> | <b>Antibiotico<br/>Immediato</b><br><i>(raccomandazione<br/>positiva forte)</i> | <b>Antibiotico<br/>Immediato</b><br><i>(raccomandazione<br/>positiva forte)</i> | <b>Antibiotico<br/>Immediato</b><br><i>(raccomandazione<br/>positiva forte)</i>  |
| <b>Età<br/>6 – 24 mesi</b>  | <b>Antibiotico<br/>Immediato</b><br><i>(raccomandazione<br/>positiva forte)</i> | <b>Antibiotico<br/>Immediato</b><br><i>(raccomandazione<br/>positiva forte)</i> | <b>Antibiotico<br/>Immediato</b><br><i>(raccomandazione<br/>positiva forte)</i> | <b>Antibiotico<br/>Immediato</b><br><i>(raccomandazione<br/>positiva debole)</i> |
| <b>Età<br/>&gt; 24 mesi</b> | <b>Antibiotico<br/>Immediato</b><br><i>(raccomandazione<br/>positiva forte)</i> | <b>Attesa<br/>Vigile</b><br><i>(raccomandazione<br/>positiva forte)</i>         | <b>Attesa<br/>Vigile</b><br><i>(raccomandazione<br/>positiva debole)</i>        | <b>Attesa<br/>Vigile</b><br><i>(raccomandazione<br/>positiva forte)</i>          |

### Quesito n° 3. Quali molecole sono raccomandate per utilizzare la terapia antibiotica?

Da un punto di vista farmacologico, uno degli obiettivi principali del trattamento è rappresentato dal raggiungimento, nella sede di infezione, di concentrazioni di antibiotico superiori alle minime inibenti (MIC) della specie patogena in causa. Questo aspetto è fondamentale al fine di ottenere l'eradicazione del patogeno. Esiste una stretta relazione fra eradicazione del germe ed evoluzione clinica: i soggetti nei quali si raggiunge, entro 3–7 giorni dall'inizio della terapia, l'eradicazione del patogeno nell'essudato endotimpanico, migliorano più rapidamente e più frequentemente dei bambini in cui il patogeno non è eradicato (**Dagan 2002<sup>b</sup>, Dagan 2008**). Risale ad oltre venti anni fa il primo studio relativo all'impiego e alla correlazione con l'efficacia clinica di alcune  $\beta$ -lattamine nel trattamento dell'OMA in età pediatrica, in funzione della durata di concentrazioni del farmaco nella sede di infezione superiori alla MIC ( $T > MIC$ ) nell'intervallo tra le dosi (**Craig 1998**). Una eradicazione batteriologica dell'80-85%, quindi una buona efficacia clinica, è ottenibile soltanto in presenza di concentrazioni ematiche dell'antibiotico, superiori alle MIC del patogeno, per tempi pari o superiori al 40% dell'intervallo fra le dosi ( $T > MIC \geq 40\%$ ). Dagan et al. in due successivi lavori di revisione della letteratura, sottolineano il ruolo fondamentale, nella previsione del risultato terapeutico, delle resistenze batteriche e quindi dei valori sempre crescenti oggi delle MIC sia per *S.pneumoniae* che per *H.influenzae* (**Dagan 2002<sup>b</sup>, Dagan 2007, Sommerfleck 2013, Chinh C. Ngo 2016**).

Pur non conoscendo la precisa situazione microbiologica della realtà italiana nel suo insieme, è documentato che i batteri più frequentemente causa dell'OMA sono *Streptococcus pneumonie*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*.

*Streptococcus pyogenes* e *Staphylococcus aureus* hanno solitamente un ruolo minoritario (**Van Dyke 2017**).

Alcuni studi nordamericani riportano un cambiamento della microbiologia dell'OMA dopo l'introduzione della vaccinazione anti-pneumococcica coniugata: si osserva una

riduzione della proporzione degli episodi sostenuti da *S. pneumoniae* e un aumento relativo di quelli correlabili a *H. influenzae* (**Pichichero 2018**). Inoltre, i ceppi di *H. influenzae* risultano più frequentemente produttori di betalattamasi rispetto al passato (**Mittal 2018**). Tali dati sono in continua evoluzione e difficilmente trasferibili alla nostra realtà nazionale dove manca un piano di sorveglianza dedicato ma suggeriscono un certo livello di allerta circa la possibile modifica della microbiologia dell'OMA anche in Italia.

Di fatto, in Italia sono disponibili i dati relativi a soggetti con otorrea spontanea. In uno studio durato 12 mesi nel 2016, sono stati valutati 177 bambini di età compresa fra 6 mesi e 7 anni con otorrea da perforazione spontanea della durata inferiore a 12 ore. L'essudato timpanico è stato testato con real-time polymerase chain reaction per *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* non tipizzabile (NT), *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis* e *Staphylococcus aureus*. Un singolo patogeno è stato identificato in 70 (39.5%) campioni, mentre 2, 3, e 4 batteri sono stati identificati in 54 (30.5%), 20 (11.3%), e 7 (4.0%) casi, rispettivamente. *H. influenzae* NT è risultato essere il patogeno più frequente, identificato in 90 bambini (50.8%), seguito da *M. catarrhalis* (62 casi, 35.0%) e *S. pneumoniae* (48 casi, 27.1%). *H. influenzae* NT è stato il più frequente in bambini con co-infezioni, a loro volta più comuni in soggetti con OMA ricorrente. L'otorrea spontanea ha quindi una eziologia diversa dall'otite non complicata, con una elevata prevalenza di *H.influenzae* NT (**Marchisio 2017**).

### ANTIBIOTICI DI PRIMA LINEA

In considerazione dei più recenti dati epidemiologici, tutte le linee guida internazionali concordano sul fatto che l'amoxicillina sia l'antibiotico di prima scelta in quanto rispondente a criteri di efficacia, di sicurezza, di basso costo, di buona palatabilità e di spettro antimicrobico. (**Suaya 2018, Rybak 2018, Ovnat Tamir 2017**). Inoltre, secondo alcuni Autori, l'impiego di antibiotici a spettro ristretto come l'amoxicillina, pur garantendo una efficacia sovrapponibile a quella ottenuta da antibiotici a largo spettro (amoxicillina/clavulanato, cefalosporine e macrolidi), potrebbe essere caratterizzata da una minore incidenza di effetti

collaterali con una *compliance* tendenzialmente migliore (Gerber 2017).

L'aggiunta ad amoxicillina dell'acido clavulanico permette di neutralizzare efficacemente anche microrganismi quali *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis* produttori di  $\beta$ -lattamasi mantenendo un'eccellente attività antibatterica verso i ceppi penicillino-resistenti di *S. pneumoniae*. (Pichichero 2013, Mittal 2018). L'associazione è ritenuta da molti autori preferibile nei bambini che abbiano assunto terapia antibiotica nei 30 giorni precedenti, in quelli con sintomi gravi, e/o congiuntivite purulenta, o con storia di OMA ricorrente non responsiva a amoxicillina, o in coloro che presentino un elevato rischio di patogeni resistenti (frequenza di comunità infantile, mancata vaccinazione antipneumococcica, provenienza da aree geografiche con elevata prevalenza di isolamento di batteri resistenti (Lieberthal 2013, Rybak 2018, Marchisio 2017, Ovnat Tamir 2017, Harrison 2018).

Nei bambini con OMA con otorrea da perforazione spontanea, considerata la rilevanza di patogeni produttori di beta lattamasi, l'associazione amoxicillina-acido clavulanico è stata suggerita da alcuni autori (Marchisio 2017).

L'incremento della dose da 40-50 mg/kg al giorno a 80-90 mg/kg al giorno è associato ad una aumentata concentrazione di amoxicillina nell'orecchio medio (Seikel, 1997), che garantisce efficacia contro la maggior parte dei ceppi di *S. pneumoniae*, inclusi quelli con resistenza intermedia (MIC  $\geq 2$  e  $< 8$  mcg /mL) (Weinstein 2009).

I ceppi di *S. pneumoniae* altamente resistenti alla penicillina (MIC  $\geq 8$   $\mu$ g / mL), che rappresentano, tuttavia, meno del 2% degli isolati, non rispondono ad alte dosi di amoxicillina (Lee 2017).

Tuttavia, per quanto riguarda il dosaggio ottimale, i dati di efficacia disponibili in letteratura sono contrastanti. Un'indagine su 359 bambini ha mostrato come nei bambini di peso corporeo superiore ai 20 Kg, il dosaggio prescritto dell'amoxicillina pro kg fosse frequentemente inferiore rispetto a quanto previsto dalle linee guida (dosaggio medio di 74,2 mg/kg sotto i 20 kg contro 40 mg/kg sopra i 20 Kg), ma non vi fossero correlazioni negative con il fallimento terapeutico o la ricorrenza di

OMA (Kopp 2010). Al contrario, nello studio retrospettivo di Chu-Huei, su 400 bambini tra i 2 mesi e 12 anni, è emerso che l'89% delle prescrizioni erano a basso dosaggio e ciò era associato ad una prognosi peggiore nei bambini di peso inferiore a 20 kg con OMA bilaterale (Chu 2014).

Anche le raccomandazioni delle linee guida sono contrastanti. La linea guida AAP 2013 è favorevole all'utilizzo del dosaggio elevato (80-90 mg/kg/die) e tale scelta è condivisa anche da altre linee guida (Belgio, Francia, Sud Africa), mentre altre ancora propendono per dosaggi più bassi (es. Olanda, 30-40 mg/kg/die) (Damoiseaux 2006, Ovnat Tamir 2017). La discrepanza è attribuibile alle diverse situazioni epidemiologiche e di resistenza (Segal 2005b). In Italia la resistenza di *S. pneumoniae* alla penicillina è pari all'8%, supportando l'impiego di dosaggi elevati (dati Emilia Romagna 2016).

Diversamente dagli USA, dove è disponibile l'associazione amoxicillina + acido clavulanico nella proporzione 14:1, in Italia è disponibile l'associazione amoxicillina + acido clavulanico nella proporzione 7:1 (1 ml = 80 mg amoxicillina + 11,7 mg acido clavulanico): tale concentrazione di acido clavulanico predispone ad un maggior rischio di effetti collaterali di tipo gastrointestinale quando il farmaco venga utilizzato alla dose raccomandata di 80-90 mg/Kg/die di amoxicillina. Per evitare gli effetti collaterali dell'acido clavulanico, molto più frequenti quando viene superata la dose raccomandata di 10mg/Kg/die, risulta più ragionevole somministrare una dose standard della formulazione di amoxicillina + acido clavulanico (7:1) in combinazione con una adeguata integrazione di una formulazione di amoxicillina semplice fino al raggiungimento della dose desiderata (Di Mauro 2016, Forgie S 2009).

## ANTIBIOTICI DI SECONDA LINEA

Cefuroxima-axetil (30 mg/kg/die in due dosi) e cefpodoxima-proxetil (10 mg/kg/die in due dosi) hanno una biodisponibilità orale notevolmente aumentata rispetto alla molecola di partenza, ma non raggiungono quasi mai un assorbimento completo. Ciò può determinare livelli insufficienti di antibiotico nella sede di infezione e un possibile rischio di alterazione del microbiota intestinale legato all'azione del

composto attivo sulla flora microbica enterica (**Lieberthal 2013**). Altre cefalosporine, come ad esempio cefaclor, sembrano comportare una minore alterazione della flora microbica intestinale, con ridotta incidenza di effetti gastroenterici (**Derry 1981**). La penetrazione tissutale, cioè la diffusione nel fluido dell'orecchio medio, risente della biodisponibilità orale delle varie molecole (**Harrison 1997, Novelli 2000, Mazzei 2005, Petri 2006**).

Il ruolo terapeutico delle diverse betalattamine orali nel trattamento di OMA risulta dalla diversa entità del tempo  $T > MIC$  per i diversi patogeni, riportati nelle Tabella 8 ed ottenuti utilizzando i dati di chemio-sensibilità di patogeni respiratori da infezioni respiratorie comunitarie in Italia (**Stefani 2008**).

Il cefdinir è una cefalosporina di terza generazione non in commercio in Italia che è ammessa dalle AAP 2013 nel trattamento dell'OMA in alternativa all'amoxicillina-clavulinico, nel paziente allergico alle penicilline (in assenza di anafilassi), sebbene la sua efficacia nei bambini di età compresa tra 6 e 24 mesi sia inferiore rispetto al trattamento di prima linea (**Casey 2012; Suaya 2018- Sachulcit 2017**).

L'attività nei confronti di pneumococco risulta buona per tutte le molecole esaminate, almeno per i ceppi penicillino-sensibili con valori compresi tra 60% (cefixima) e 100% (amoxicillina+acido clavulanico e cefpodoxima-proxetil). Nel caso di ceppi con sensibilità intermedia, solo amoxicillina+acido clavulanico è in grado di garantire valori del parametro  $T > MIC$  pari o superiori al 40%. Tutte le altre molecole risultano in pratica inattive.

Nei confronti sia della *Moraxella catarrhalis*, che di *H. influenzae* betalattamasi produttore, risultano attive sia le cefalosporine di III

generazione (cefixima, ceftibuten e cefpodoxima-proxetil) che amoxicillina+acido clavulanico con  $T > MIC$  variabili dal 50% all' 85%. Le due cefalosporine di II generazione hanno una buona attività nei confronti dei ceppi di *H. influenzae* non produttore di betalattamasi mentre dimostrano una attività appena sufficiente nei confronti degli stipiti betalattamasi positivi (**Harrison 1997, Novelli 2000, Mazzei 2005**).

L'utilizzo di ceftriaxone (50 mg/kg/die) per via intramuscolare o endovenosa è da riservare a bambini con vomito persistente o che non tollerano la terapia orale.

La cross reattività tra penicilline e cefalosporine è inferiore rispetto a quella che si pensava in passato. Inoltre il grado di cross reattività è maggiore per le cefalosporine di prima generazione ma trascurabile per quelle di seconda e terza generazione e, per la loro struttura chimica, cefuroxima, cefpodoxime e cefdinir cross reagiscono raramente con le penicilline (**Lieberthal 2013, Pichichero 2007**). La *American Academy of Allergy, asthma and Immunology*, l' *American College of Allergy, Asthma and Immunology* ammettono la possibilità di usare una cefalosporina in pazienti che non abbiano avuto una storia di recente e/o grave allergia alle penicilline e quando il prick test non sia disponibile.

Un recente studio di Gerber e collaboratori ha messo a confronto tramite un'indagine di coorte retrospettiva e un'indagine di coorte prospettica, l'efficacia degli antibiotici a largo spettro (amoxicillina-clavulanato, cefalosporine, e macrolidi) con quella degli antibiotici a spettro limitato (amoxicillina e penicillina) nel trattamento di bambini tra i 6 e 12 anni con infezione delle vie aeree superiori.

**Tabella 8-** Betalattamine orali alle posologie pediatriche: durata del tempo con concentrazioni ematiche ( $T > MIC$ ) superiori alle MIC<sub>90</sub> per *S. pneumoniae* penicillino-sensibile (pen S) o sensibilità intermedia alla penicillina (pen I), a *H. influenzae* produttore (+) o meno (-) di  $\beta$  lattamasi ( $\beta^-$ ;  $\beta^+$ ) e *M. catarrhalis* (modificata, da Stefani 2008)

| Betalattamine                  | Posologia        | <i>S.pneumoniae</i> |       | <i>H. influenzae</i> |           | <i>catarrhalis</i> |
|--------------------------------|------------------|---------------------|-------|----------------------|-----------|--------------------|
|                                |                  | Pen S               | Pen I | $\beta^-$            | $\beta^+$ |                    |
| Amoxicillina/acido clavulanico | 45/6,4 mg/kg BID | 100                 | 40-60 | 60                   | 40-60     | 40-60              |
| Cefaclor                       | 20 mg/kg BID     | 80                  | 20    | 50                   | 30-(50)   | 40                 |
| Cefuroxima axetile             | 15 mg/kg BID     | 80                  | 20    | 50                   | 40        | 40                 |
| Cefixima                       | 8 mg/kg OD       | 60                  | 0     | 85                   | 85        | 50                 |
| Ceftibuten                     | 9 mg/kg OD       | 70                  | 0     | 50                   | 50        | 70                 |
| Cefpodoxima proxetile          | 6 mg/kg BID      | 100                 | 25    | 50                   | 50        | 60                 |

L'analisi retrospettiva prevedeva come *outcome* primario la valutazione del fallimento terapeutico e degli eventi avversi a 14 giorni dopo la diagnosi; Nello studio di coorte prospettica l'*outcome* primario era la valutazione soddisfazione dei genitori espressa in termini di PedsQL (*pediatric quality of life inventory*). Nell'indagine retrospettiva i bambini con diagnosi di OMA erano 19179 su 30159 con IVAS e il trattamento con antibiotici a largo spettro non risultava associato ad un rischio significativamente minore di fallimento terapeutico nel totale della popolazione considerata (3,4% per antibiotici ad ampio spettro contro 3,1%, RR 0,3 IC 95%, 0,4% - 0,9%). Nell'indagine prospettica i bambini con OMA erano 1100 su 2473. Il trattamento con antibiotico ad ampio spettro era associato ad un maggior rischio di effetti collaterali (3,7% contro 2,7%; RR 1.1%; IC 95%, 0,4%-1,8%) e i genitori/tutori riferivano un livello di soddisfazione lievemente inferiore (score 90.2 vs. 91.5) rispetto ai genitori di bambini trattati con antibiotici a spettro ristretto. Questi dati in conclusione sostengono l'utilizzo di antibiotici a spettro limitato come amoxicillina o penicillina in prima linea rispetto a quelli ad ampio spettro nei bambini con infezione acuta delle vie aeree superiori, anche se non è presente un'analisi separata per il sottogruppo di bambini con OMA. (Gerber 2017)

L'altra classe di antibiotici teoricamente utilizzabile nel trattamento dell'OMA è rappresentata da macrolidi ed azalidi (Ramakrishnan 2007, Gulani 2010, Lakos 2011). Gli studi *in vitro* e soprattutto *in vivo* orientano per un comportamento concentrazione dipendente sia di azitromicina che di claritromicina: il regime posologico ottimale per i macrolidi semisintetici e gli azalidi deve tendere a raggiungere le massime concentrazioni, in quanto l'azione battericida si è dimostrata direttamente proporzionale ai valori delle concentrazioni al picco (Novelli 2002). Dal punto di vista farmacocinetico, i nuovi macrolidi, come claritromicina e azitromicina, presentano un profilo migliore rispetto alla eritromicina, essendo caratterizzati da una emivita più lunga (4-5 ore per claritromicina ed oltre 40 ore per l'azalide) e da una spiccata lipofilia che garantisce elevate concentrazioni tissutali (rapporto tessuti/sangue pari a 1.0-7.0 e 1.0-30 rispettivamente) anche nel fluido dell'orecchio medio (Harrison 1997, Mazzei 2006). Queste favorevoli caratteristiche farmacocinetiche consentono di ridurre a due il numero di somministrazioni giornaliere di claritromicina e di potere effettuare un'unica somministrazione al di di azitromicina. Purtroppo, i macrolidi glucosidici sono ormai gravati da elevate percentuali di resistenza, soprattutto per quanto concerne il genere *Streptococcus* e le percentuali

di resistenza riportate nello studio italiano di Stefani (Stefani 2008) sono dell'ordine del 38% per la specie *S. pyogenes* e del 26% per lo *S. pneumoniae* nel suo complesso, rendendo così improponibile l'impiego di questi antibiotici nella terapia dell'OMA (Cuhna 2004).

I dati più recenti italiani provengono dal Rapporto della regione Emilia Romagna sull' "Uso di antibiotici e resistenze antimicrobiche in età pediatrica" del 2016 (Gagliotti 2017). La resistenza di *S. pneumoniae* alla penicillina è pari all'8%, di cui la maggior parte con MIC di livello intermedio, e ancor più trascurabile appare la resistenza verso amoxicillina (3%). La resistenza a eritromicina è invece elevata, pari al 29,4%. *H. influenzae* è resistente ad amoxicillina nel 17,2% di casi, mentre il 6,3% è resistente all'associazione amoxicillina ed acido clavulanico. *M. catharralis*, frequentemente produttore di  $\beta$ -lattamasi, ha una resistenza all'amoxicillina molto elevata, pari a 89,9%, mentre per amoxicillina-acido clavulanico questo fenomeno si riscontrava solo nel 7,1% degli isolati. Infine, per i ceppi di *S. pyogenes* la percentuale di resistenza a eritromicina era intorno al 10%.

Un'ampia metanalisi del 2010 ha messo a confronto l'efficacia del trattamento dell'OMA con macrolidi (azitromicina o claritromicina) rispetto allo standard (amoxicillina o amoxicillina-clavulanico) analizzando 10 trial clinici randomizzati (N= 2766 bambini dai 6 mesi ai 15 anni). L'obiettivo primario era la valutazione del fallimento clinico a 10 e 16 giorni dopo la diagnosi. Dai risultati è emerso che l'utilizzo dei macrolidi era associato ad un maggior rischio di fallimento terapeutico (RR 1,31; IC 95% 1,07-1,60; P=0,008; NNT=32) nonostante gli effetti collaterali della terapia fossero significativamente inferiori nei bambini trattati con macrolidi rispetto all'amoxicillina (RR 0,74, IC 95% 0,60-0,90 P = 0.003). (Courter 2010) Al contrario Gerber et al riportano effetti collaterali più frequenti in caso di utilizzo di macrolidi (Gerber 2017).

In conclusione, l'utilizzo dei macrolidi nella terapia dell'OMA è indicato solo in caso di storia grave di allergia alle penicilline. Per le caratteristiche farmacocinetiche/dinamiche è preferibile la claritromicina (15 mg/kg/die).

**Raccomandazione 7.** In caso di OMA non complicata, con sintomatologia lieve in bambini senza fattori di rischio per resistenze batteriche e senza storia di ricorrenza si raccomanda amoxicillina, alla dose di 80 - 90 mg/kg/die (**Raccomandazione positiva forte**)

**Raccomandazione 8.** In caso di OMA in bambini che abbiano assunto terapia antibiotica nei 30 giorni precedenti, in quelli con sintomi gravi, e/o congiuntivite purulenta, o con storia di OMA ricorrente non responsiva ad amoxicillina, o otorrea da perforazione spontanea o in coloro che presentano un elevato rischio di patogeni resistenti (frequenza di comunità infantile, mancata vaccinazione antipneumococcica, provenienza da aree geografiche con elevata prevalenza di isolamento di batteri resistenti) si raccomanda amoxicillina- acido clavulanico alla dose di 80 – 90 mg /kg/die (calcolata su amoxicillina) (**Raccomandazione positiva forte**).

**Raccomandazione 9.** L'utilizzo dei macrolidi deve essere riservato a coloro che abbiano avuto una storia documentata di grave allergia alle penicilline. Una cefalosporina di seconda o terza generazione è raccomandata in pazienti che non abbiano avuto una storia di recente e/o grave allergia alle penicilline in quanto la cross-reazione fra queste molecole è rara (**Raccomandazione positiva forte**).

**Tabella 9: Terapia antibiotica dell'episodio di OMA**

| <b>Caratteristiche<br/>Episodio</b>                                    | <b>Terapia<br/>Raccomandata</b>                                            |
|------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Sintomi lievi<br>No otorrea<br>No ricorrenza<br>No fattori R*          | <b>Amoxicillina</b><br>(80-90 mg/kg/die in 3 dosi)                         |
| Sintomi gravi o<br>congiuntivite<br>purulenta<br>Otorrea<br>Ricorrenza | <b>Amoxicillina + acido clavulanico</b><br>(80 - 90** mg/kg/die in 3 dosi) |

\* fattori di rischio di maggior resistenza batterica: frequenza di comunità infantile, mancata vaccinazione antipneumococcica, provenienza da aree geografiche con elevata prevalenza di isolamento di batteri resistenti

\* \*\* dose riferita ad amoxicillina

#### Quesito n° 4. Quale è il frazionamento ottimale della terapia con amoxicillina?

In base alle caratteristiche farmacodinamiche ed agli aspetti cinetici, la posologia giornaliera delle beta lattamine dovrebbe quindi prevedere 2 o 3 somministrazioni, al fine di garantire un mantenimento adeguato di concentrazioni superiori alla MIC per un intervallo di tempo sufficientemente lungo, nell'arco delle 24 ore (**Novelli 2000, Mazzei 2005, Chiappini 2013**).

Il frazionamento in due dosi di amoxicillina o amoxicillina protetta da acido clavulanico, è stato dimostrato efficace nella terapia dell'OMA (**Principi 1986, Hoberman 1997<sup>a</sup>**).

La metanalisi più recente del 2013 ha confermato, analizzando 5 studi clinici (N=1601 bambini sotto i 12 anni), i dati sulla medesima efficacia nella terapia dell'OMA con l'amoxicillina, con o senza clavulanato, sia nel frazionamento in due dosi che in tre dosi alla fine del ciclo (RR 1.03, IC 95%0,99 – 1,07). Risultavano sovrapponibili nei due gruppi anche i dati sulla ricorrenza di OMA (RR 1,21, IC 95%0,52 -2,81) e la percentuale di complicanze (RR 1,04 IC 95% 0,98 – 1,10). (**Thanaviratananich 2013**).

L'AAP 2013 raccomanda il frazionamento in 2 dosi. Questa opzione potrebbe essere considerata accettabile in caso di soggetti in cui il rischio di albergare *S.pneumoniae* resistente sia basso. Negli altri casi, un frazionamento in tre somministrazioni del farmaco a dosaggio elevato assicura nell'essudato endotimpanico concentrazioni di farmaco più adatte ad eradicare ceppi resistenti di *S.pneumoniae* (**Craig 1998**).

Il frazionamento in due dosi di amoxicillina o amoxicillina protetta da acido clavulanico è quindi possibile nei soggetti a basso rischio di colonizzazione di *S.pneumoniae* con diminuita suscettibilità alla penicillina, mentre il frazionamento in tre dosi è raccomandato nei soggetti ad alto rischio di colonizzazione da *S. pneumoniae* con diminuita suscettibilità alla penicillina resistente.

Tuttavia, in considerazione dell'elevata diffusione in Italia di ceppi di *S. pneumoniae* a resistenza intermedia alla penicillina, il panel ha ritenuto opportuno, raccomandare il frazionamento dell'amoxicillina in 3 dosi giornaliere al fine di mantenere la concentrazione del farmaco sopra le MIC del microrganismo per un tempo più prolungato per garantire la massima efficacia terapeutica.

**Raccomandazione 10.** In ogni caso è raccomandato il frazionamento in tre dosi di amoxicillina o amoxicillina protetta da acido clavulanico (**Raccomandazione positiva debole**).

#### Quesito n° 5. Quale è la durata ottimale della terapia antibiotica?

La durata ottimale della terapia antibiotica nell'OMA è tuttora oggetto di discussione: il tradizionale trattamento di 10 giorni deriva dalla durata della terapia della faringotonsillite streptococcica (**Lieberthal 2013**). La AAP 2013 suggerisce anche schemi terapeutici di 7 giorni nei bambini tra 3 e 5 anni con otite lieve moderata. Per i bambini sopra i 6 anni con otite non grave anche una terapia antibiotica orale per 5 giorni è considerata accettabile. Nei bambini con otite grave e in quelli sotto i due anni è, invece, sempre raccomandata una terapia antibiotica per 10 giorni. (**Lieberthal 2013**).

Gli studi che hanno confrontato la durata di 10 giorni con schemi abbreviati (1-7 giorni) avevano numerose limitazioni metodologiche, quali esclusione dei bambini al di sotto di 2 anni o con OMA ricorrente, numerosità del campione in studio contenuta, criteri diagnostici non adeguati, utilizzo di dosaggi inappropriati, analisi dei dati senza stratificazione per età.

La metanalisi di bassa qualità di Gulani et al del 2010 ha messo a confronto l'efficacia di un ciclo antibiotico breve (<4 giorni) rispetto quello prolungato (≥4 giorni) nella terapia dell'OMA valutando i risultati di 35 RCT, in bambini di età inferiore ai 12 anni. I trial sono stati raggruppati in base alle caratteristiche farmacocinetiche degli antibiotici, suddividendoli in molecole a lunga

durata d'azione (azitromicina), a breve durata d'azione (beta lattamici) e ceftriaxone per via parenterale. L'interpretazione dei risultati è tuttavia inficiata dal fatto che i macrolidi non sono farmaci di prima scelta per la terapia dell'OMA. Se si limita l'osservazione dei risultati al sottogruppo dei bambini trattati con  $\beta$ -lattamici per os il trattamento di breve durata è associato ad un rischio maggiore di fallimento (RR:2,27; IC 95%: 1,04-4,99) (**Gulani 2010**).

La revisione sistematica Cochrane di Kozyrskyj del 2010 includente 49 studi (N= 12045 pazienti sotto 18 anni) ha evidenziato che il rischio di fallimento (inteso come l'assenza di risoluzione clinica, ripresa o ricorrenza di OMA ad un mese dall'inizio della terapia) fosse globalmente maggiore nei pazienti trattati per meno di 7 giorni rispetto quelli trattati con antibiotici per oltre una settimana (21% contro 18%; OR:1,34; IC 95% 1,15-1,55) (**Kozyrskyj 2010**).

Nei bambini di età inferiore a due anni, un trial clinico randomizzato di Hoberman et al., di buona qualità, ha confrontato l'efficacia della terapia con amoxicillina clavulanato per 10 giorni rispetto ad uno schema di 5 giorni in 520 bambini. I bambini trattati con antibiotico per 5 giorni avevano un rischio di fallimento clinico maggiore rispetto quelli trattati per 10 giorni (34% verso 16%;  $P=0,02$ ); tale differenza aumentava ulteriormente in coloro che presentavano OMA bilaterale ( $P<0,001$ ). Clinicamente, la percentuale di bambini con riduzione dei sintomi era inferiore nel gruppo trattato con un ciclo breve rispetto a quello trattato per 10 giorni (80% vs. 91%;  $P= 0,003$ ).

Nessuna differenza è stata invece riscontrata nei due gruppi riguardo al rischio di ricorrenza, eventi avversi, colonizzazione nasofaringea di patogeni penicillino-resistenti. In conclusione, i bambini di età compresa tra 6 e 24 mesi sembrano trarre maggior beneficio dalla terapia antibiotica standard di 10 giorni rispetto a schemi abbreviati. (**Hoberman 2016**).

In uno studio prospettico su 62 bambini con OMA di età compresa fra 1 e 16 anni una durata ridotta di terapia è risultata associata a un rischio incrementato di colonizzazione da pneumococco a

livello nasofaringeo al termine del trattamento, con conseguente potenziale rischio di ricorrenza (**Korona-Glowniak 2018**).

**Raccomandazione 11.** La durata della terapia antibiotica con amoxicillina o amoxicillina-acido clavulanico deve essere di 10 giorni in bambini a rischio di evoluzione sfavorevole (minori di 2 anni e/o con otorrea spontanea). (**Raccomandazione positiva forte**)

**Raccomandazione 12.** La durata può essere ridotta a 5 giorni in bambini senza rischio di evoluzione sfavorevole (bambini di età superiore a 2 anni, senza otorrea, senza bilateralità e senza sintomatologia grave) (**Raccomandazione positiva debole**)

#### Quesito n° 6. Come definire e gestire il fallimento terapeutico?

Il decorso clinico dell'OMA trattata è caratterizzato da un miglioramento entro 48-72 ore, con progressiva defervescenza e riduzione del dolore. Un controllo dopo 2-7 giorni dal termine della terapia è in grado di identificare i soggetti con fallimenti terapeutici e ricorrenze dovute allo stesso patogeno responsabile dell'episodio iniziale (**Leibovitz 2003**).

Se il farmaco utilizzato inizialmente è stato amoxicillina, la scelta successiva, in mancanza di timpanocentesi e quindi di valutazione diretta del germe in causa, deve essere effettuata con amoxicillina+acido clavulanico (80 – 90 mg/kg/die). (**Pichichero 2013**)

In caso di fallimento con amoxicillina- acido clavulanico, il trattamento successivo deve essere effettuato con cefalosporine orali ad elevata attività sui germi potenzialmente resistenti (cefprozime 10 mg/kg/die in 2 dosi o cefuroxime axetil 30 mg/kg/die in 2 dosi). (**Pichichero 2013**).

Non sono disponibili studi recenti riguardo l'efficacia del cefaclor nella terapia dell'OMA, tuttavia la molecola è attiva solo sui ceppi penicillino-sensibili.

Uno studio del 2018 sulla suscettibilità antibiotica di *S.pneumoniae* e *H. influenzae* che riporta i dati relativi a Grecia, paesi Balcanici e Russia ha, tuttavia,

mostrato un tasso di resistenze al cefaclor di più del 50% (**Torumkunev 2018**).

Il ceftriaxone, alla dose di 50 mg/kg/die in unica somministrazione giornaliera per 3 giorni (endovenosa o per via intramuscolare), si è dimostrato efficace negli episodi di OMA considerati fallimento terapeutico (**Leibovitz 2000**).

Una revisione di 4 studi ha evidenziato che gatifloxacina è efficace nel trattamento di soggetti con OMA ricorrente o persistente (fallimento dopo > 3 giorni di un antibiotico di prima scelta) (**Pichichero 2005<sup>a</sup>**).

Due studi hanno dimostrato che levofloxacina (10 mg/kg 2 volte/die) non è inferiore ad amoxicillina+acido clavulanico in bambini (6 mesi-5 anni) con OMA ricorrente o persistente e non determina un aumento di effetti collaterali (**Arguedas 2011, Noel 2008**).

Gatifloxacina non è registrata in Italia, e i chinoloni non sono comunque indicati in pediatria. Inoltre, il loro utilizzo è messo in discussione sia per resistenze che per incidenza di effetti collaterali. (AIFA ottobre 2018)

È ipotizzabile, in futuro, un ruolo per le nuove cefalosporine di V generazione (ceftaroline e ceftobiprole) anche se al momento non vi sono studi adeguati e inoltre si devono somministrare per via endovenosa. Il limite principale di questi studi, che non li rendono applicabili nel trattamento del singolo episodio di OMA, è il fatto che i soggetti inclusi appartengono a due categorie diverse (OMA ricorrente e OMA persistente per fallimento terapeutico) e i risultati non vengono stratificati.

**Raccomandazione 13.** L'utilizzo di cefalosporine orali ad elevata attività sui germi potenzialmente resistenti (cefpodoxime proxetil, cefuroxime axetil) o l'utilizzo di ceftriaxone per via intramuscolare o endovenosa devono essere riservati alla gestione del fallimento terapeutico. (**Raccomandazione positiva debole**)

**Raccomandazione 14.** L'uso dei chinoloni nel trattamento del fallimento terapeutico di OMA deve essere evitato. (**Raccomandazione negativa forte**)

#### Quesito n° 7. Quali trattamenti sono raccomandati in associazione alla terapia antibiotica?

Lo studio RCT di Chonmaitree (**Chonmaitree 2003**) valuta se l'utilizzo di antistaminici e cortisonici, in aggiunta alla terapia antibiotica, possa migliorare l'*outcome* dell'OMA a breve e lungo termine. L'unico dato statisticamente significativo è una maggior durata dell'effusione endotimpanica nei soggetti in terapia con antistaminico rispetto agli altri gruppi di trattamento. Anche in questo caso, è necessario considerare la presenza di qualche errore nella metodologia di conduzione dello studio (non è descritta la tecnica di mascheramento dell'allocatione al trattamento, né tanto meno, la metodica di randomizzazione). Inoltre, la popolazione inclusa nello studio è ad alto rischio di ricorrenza e questo rende il risultato non perfettamente applicabile alla popolazione a cui si rivolge la nostra LG.

La revisione sistematica di Ranakasuma (**Ranakasuma 2015**) ha valutato gli effetti della terapia steroidea sistemica rispetto al placebo in 252 bambini dai tre mesi ai sei anni che erano stati trattati in ambiente ospedaliero prima con il ceftriaxone somministrato per via intramuscolare e dopo randomizzati. Nel primo studio (N=179) il gruppo trattato presentava un globale miglioramento dei sintomi e risoluzione dell'infiammazione dell'orecchio medio nel 94% dei casi contro l'89% del placebo (RR 1,06 IC 95%0,97-1,16) al giorno 5. Nel secondo studio (N=72) il gruppo dei pazienti trattati ha riportato una riduzione dei sintomi generali senza una terapia antibiotica ulteriore (OR 65,9). Questi studi hanno una bassa qualità d'evidenza sia per l'esiguità del campione che per l'impossibilità di definire se il miglioramento clinico fosse realmente secondario allo steroide o alla storia naturale della malattia o alla terapia antibiotica eseguita. Pertanto, ulteriori studi di maggiore qualità saranno necessari per definirne l'efficacia. (**Ranakasuma 2015**)

La revisione sistematica di Coleman (**Coleman 2008**), aveva l'obiettivo di valutare l'efficacia di decongestionanti (senza includere gli steroidi) e antistaminici nei bambini con OMA, in termini di risoluzione dell'episodio acuto, risoluzione dei sintomi, effetti collaterali dei farmaci e complicazioni dell'OMA. Dalla revisione emerge un minimo beneficio nella persistenza di OMA a 2 settimane dalla diagnosi in soggetti in terapia combinata con antistaminico e decongestionante. In pochi studi viene considerata la persistenza di effusione endotimpanica a 4 settimane e questa risulta significativamente aumentata nei soggetti in terapia con antistaminico. Infine, vengono considerati gli effetti collaterali provocati dai trattamenti: nel gruppo in terapia con decongestionanti si osserva un rischio da 5 a 8 volte aumentato di sviluppare effetti collaterali. Nella revisione non sono tuttavia considerate situazioni cliniche, caratterizzate da patologie associate nasoparanasali (rinite allergica, ipertrofia turbinati, stenosi delle fosse) che possono rendere il trattamento con antistaminici accettabile.

In conclusione, i risultati dell'analisi non supportano l'uso dei decongestionanti né degli antistaminici nei bambini con OMA.

L'utilizzo dei decongestionanti topici per OMA non è stato oggetto di revisione sistematica; vale tuttavia ricordare che nel nostro Paese l'uso dei decongestionanti nasali, alfa adrenergici e imidazolici, in età pediatrica è controindicato dal 2007, per il rischio di effetti collaterali locali e sistemici. Il lavaggio nasale è ancora gravato da una assoluta scarsità di evidenze scientifiche, soprattutto in età pediatrica, per quanto riguarda la patologia dell'orecchio medio. Considerando gli stretti rapporti fra naso, nasofaringe e orecchio medio è ipotizzabile, in analogia a quanto già dimostrato per rinosinusite e rinite, che la rimozione delle secrezioni nasali mediante irrigazione delle cavità nasali contribuisce a migliorare la funzionalità tubarica e di conseguenza può essere di ausilio nel drenaggio dell'essudato timpanico.

**Raccomandazione 15.** L'utilizzo di altre terapie, oltre a quelle analgesiche, in associazione alla terapia antibiotica non è raccomandata. **(Raccomandazione negativa forte)**

**Raccomandazione 16.** L'utilizzo di decongestionanti e steroidi, sia sistemici che topici, deve essere evitato. **(Raccomandazione negativa forte)**

**Raccomandazione 17.** La rimozione delle secrezioni nasali mediante lavaggio nasale è consigliabile come trattamento complementare. **(Raccomandazione positiva debole)**

#### Quesito n° 8. Quale è il ruolo della terapia topica auricolare antibiotica o steroidea nell'OMA?

Le preparazioni in commercio per la terapia topica endoauricolare sono costituite, nella maggior parte dei casi, dall'associazione di più principi; l'associazione più frequente è quella fra più antibiotici, fra uno o più antibiotici e un cortisonico, fra un antibiotico e un anestetico locale o tutti i principi attivi menzionati, insieme (**Marchiori 1989**).

Numerosi sono gli antibiotici utilizzati per uso ototopico: clortetraciclina (gravata dalla presenza di molte resistenze dovute all'uso in zootecnia), ciprofloxacina (la cui somministrazione per uso ototopico è stata approvata dalla FDA nel 2005), cliochinolo e i "più vecchi" cloramfenicolo, neomicina (molto ototossica), tobramicina e sulfacetamide.

L'efficacia della terapia antibiotica endoauricolare è stata valutata con ricerche sperimentali e studi clinici ormai datati, spesso su campioni eterogenei che includevano prevalentemente soggetti affetti da otite esterna unitamente a soggetti con otite media con o senza perforazione della membrana timpanica, trattati con associazioni di antibiotici diversi.

Uno studio (**Dohar 2006**) multicentrico randomizzato, in cieco per l'osservatore, ha dimostrato la superiorità di una sospensione per uso topico di ciprofloxacina associata a desametasone rispetto alla somministrazione orale di amoxicillina

/ac clavulanico nel ridurre l'otorrea acuta in bambini portatori di tubi di ventilazione. Inferiori risultavano anche gli effetti collaterali. Pur nella correttezza dell'impostazione metodologica, lo studio, per la specificità dell'indicazione clinica (otorrea in OMA con tubi di ventilazione), non è sicuramente sufficiente per ipotizzare modifiche alla terapia antibiotica nell'OMA, anche se complicata da perforazione spontanea.

Esistono degli studi recenti sulla tollerabilità della terapia antibiotica topica con Ciprofloxacina+ Fluocinone o Ciprofloxacina in bambini con otorrea da tubi transtimpanici (**Spektor 2017, Steele 2017**). Entrambi gli studi documentano la maggior efficacia della terapia topica con gocce auricolari che contengono l'associazione antibiotico e steroide in soggetti con otorrea da tubi di ventilazione, rispetto alla terapia orale. I dati di questi studi, pur molto validi, non possono essere traslati alla condizione patologica rappresentata dalla perforazione spontanea con otorrea. Di fatto le due situazioni sono dissimili, essendo l'otorrea da tubo di ventilazione una evenienza non infrequente, considerata un rischio intrinseco della procedura, autolimitantesi e causata, nella grande maggioranza dei casi dalla coinfezione da virus e batteri e dalla formazione di biofilm (**Ruohola 2006, Van Dongen 2018**).

Va ricordato che in presenza di concentrazioni elevate di antibiotico non esistono prove per escludere un danno cocleare, anche in assenza di perforazione timpanica, per assorbimento attraverso la cute infiammata o lesa del condotto uditivo esterno e quindi la somministrazione di aminoglicosidi è attualmente ritenuta non ottimale.

La somministrazione di antibiotici nell'OMA deve pertanto effettuarsi esclusivamente per via sistemica quando si verifichi una perforazione spontanea. L'utilizzo di terapia topica con gocce antibiotiche, in aggiunta alla terapia antibiotica per via sistemica, o in alternativa alla stessa, è oggetto di speculazione e rappresenta una pratica clinica che si sta diffondendo, ma non sono disponibili evidenze derivate da studi clinici controllati (**Venekamp, 2016**).

I cortisonici presenti nelle preparazioni in commercio, generalmente per somministrazione in gocce, sono: idrocortisone, beclometasone, betametasona, prednisone, desa-metasone, triamcinolone quasi sempre in associazione con antibiotici (neomicina, polimixina). A tali molecole è riconosciuta una generica attività antinfiammatoria e l'assenza di ototossicità (anche se non esistono studi clinici sull'uomo che ne valutino con metodologia adeguata l'efficacia).

Particolare attenzione va riservata ai preparati contenenti, in aggiunta ai citati principi attivi, alcuni disinfettanti quali clorexidina, benzalconio cloruro, iodopovidone o alcool, tutti potenzialmente ototossici; mentre, tra gli eccipienti, glicol propilenico o polietilenico risultano fortemente irritanti e sensibilizzanti (**Vernon 1978, Morizomo 1980**). Anche in questo caso, tuttavia, eventuali suggerimenti e raccomandazioni si dovrebbero basare sulle uniche ricerche disponibili, ormai datate, in animali da esperimento e quindi non trasferibili al bambino.

**Raccomandazione 18.** La terapia topica auricolare antibiotica, in associazione o meno allo steroide è sconsigliata, se non in bambini con otorrea da tubi di ventilazione. (**Raccomandazione negativa forte**)

## Bibliografia terapia

- Abbott P, Gunasekera H, Leach AJ, Askew D, Walsh R, Kong K, Giosi F, Reath J. A multi-centre open-label randomised non-inferiority trial comparing watchful waiting to antibiotic treatment for acute otitis media without perforation in low-risk urban Aboriginal and Torres Strait Islander children (the WATCH trial): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2016 3;17:119
- Ahmed W, Syed I, Siddiq S, Albert D. Question 1: Are topical or oral antibiotics best for treating tympanostomy tube otorrhea? *Arch Dis Child*. 2018; 103: 200-202
- Arguedas A, Soley C, Kamicker BJ, Jorgensen D.M. Single-dose extended-release azithromycin versus a 10-day regimen of amoxicillin/clavulanate for the treatment of children with acute otitis media. *Int J Infect Dis*. 2011;15:e240-8.
- Benini, Barbi, Gangemi Manfredini, Messeri, Capacci. Il dolore nel bambino: Strumenti pratici di valutazione e terapia. Ministero della salute 2010. Disponibile al sito web: [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_1256\\_a\\_llegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1256_a_llegato.pdf). Ultimo accesso 9 maggio 2019
- Bertin L, Pons G, d'Athis P. A double-blind, multicentre controlled trial of ibuprofen versus acetaminophen and placebo for symptoms of acute otitis media in children. *Fundam Clin Pharmacol*. 1996; 10:387-392.
- Broides A, Bereza O, Lavi-Givon N, Fruchtmann Y, Gazala E, Leibovitz E. Parental acceptability of the watchful waiting approach in pediatric acute otitis media *World J Clin Pediatr*. 2016 8;5: 198-205.
- Casey JR, Block SL, Hedrick J, Almudevar A, Pichichero ME. Comparison of amoxicillin/clavulanic acid high dose with cefdinir in the treatment of acute otitis media. *Drugs*. 2012 22;72:1991-7
- Chiappini E, Mazzantini R, Bruzzese E, Capuano A, Colombo M, Cricelli C, Di Mauro G, Esposito S, Festini F, Guarino A, Miniello VL, Principi N, Marchisio P, Rafaniello C, Rossi F, Sportiello L, Tancredi F, Venturini E, Galli L, de Martino M; Rational use of antibiotics for the management of children's respiratory tract infections in the ambulatory setting: an evidence-based consensus by the Italian Society of Preventive and Social Pediatrics. *Paediatr Respir Rev*. 2014; 15:231-6.
- Christian-Kopp S, Sinha M, Rosenberg DI, Eisenhart AW, McDonald F.W. Antibiotic dosing for acute otitis media in children: a weighty issue. *Pediatr Emerg Care*. 2010;26:19-25.
- Chu CH, Wang MC, Lin L, Tu TY, Huang CY, Liao WH, Ho CY, Shiao AS. High-dose amoxicillin with clavulanate for the treatment of acute otitis media in children. *Scientific World Journal*. 6; 2014:965096.
- Coleman C., Moore M. WITHDRAWN: Decongestants and antihistamines for acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 16;:CD001727.
- Courter JD, Baker WL, Nowak KS, Smogowicz LA, Desjardins LL, Coleman CI, Giroto JE. Increased clinical failures when treating acute otitis media with macrolides: a meta-analysis. *Ann Pharmacother*. 2010;44:471-8.
- Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis*. 1998; 26:1-10
- Dagan R, Givon-Lavi N, Zamir O. Reduction of nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* after administration of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine to toddlers attending day care centers. *J Infect Dis* 2002;185:927-3
- Dagan R, Leibovitz E. Bacterial eradication in the treatment of otitis media. *Lancet Infect Dis*. 2002;2:593-604.
- Dagan R. The use of pharmacokinetic/pharmacodynamic principles to predict clinical outcome in paediatric acute otitis media. *Int J Antimicrob Agents*. 2007 ;30 Suppl 2:S127-30.
- Damoiseaux R, Van Balen F, Leenheer W, Kolna GM. Huisarts Wet NHG-Standaard Otitis media acuta (Tweede herziening). *Huisarts Wet* 2006;49:615-21.
- Deniz Y, van Uum RT, de Hoog MLA, Schilder A, Damoiseaux R, Venekamp RP. Impact of acute otitis media clinical practice guidelines on antibiotic and analgesic prescriptions: a systematic review. *Arch Dis Child*. 2018 Jun;103(6):597-602.
- Dona D, Baraldi M, Brigadoi G, Lundin R, Perilongo G, Hamdy RF, Zaoutis T, Da Dalt L, Giaquinto C. The Impact of Clinical Pathways on Antibiotic Prescribing for Acute Otitis Media and Pharyngitis in the Emergency Department. *Pediatr Infect Dis J*. Sep2018;37:901-907.
- Forgie S, Zhanel G, Robinson J. Management of acute otitis media. *Paediatr Child Health* 2009;14:457-64
- Foxlee R, Johansson A, Wejfk J, Dawkins J, Dooley L, Del Mar C. Topical analgesia for acute otitis media (Review) *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 19;CD00565.
- Finkelstein JA, Stille CJ, Rifas-Shiman SL, Goldman D. Watchful waiting for acute otitis media: are parents and physicians ready? *Pediatrics* 2005; 115:1466-1473.
- Gerber JS, Ross RK, Bryan M, Localio A, Szymczak J, Wasserman R, Barkman D, Odeniyi F, Conaboy K, Bell L, Zaoutis TE, Fiks A. Association of Broad- vs Narrow-Spectrum Antibiotics With Treatment Failure, Adverse Events, and Quality of Life in Children With Acute Respiratory Tract Infections. *JAMA*. 2017 19;31:2325-2336
- Gulani A, Sachdev HP, Qazi SA. Efficacy of short course (<4 days) of antibiotics for treatment of acute otitis media in children: a systematic review of randomized controlled trials. *Indian Pediatr*. 2010;47:74-87.
- Gašparić M, Penezić A, Kolumbić-Lakoš A, Kovačić D, Kukuruzović MM, Baršić B. Safety and effectiveness of azithromycin in the treatment of lower respiratory infections: an international, multicenter, non-comparative study acta. *Clin Croat*. 2015 54:149-58
- Gagliotti C, Buttazzi R, Moro ML, Di Mario S. Uso di antibiotici e resistenze antimicrobiche in età pediatrica. Rapporto Emilia-Romagna 2016
- Gaboury I, Coyle K, Coyle D, Le Saux N. Treatment cost effectiveness in acute otitis media: A watch-and-wait approach versus amoxicillin. *Paediatr Child Health*. 2010;15:e14-8.
- Hay AD, Redmond NM, Costelloe C, Montgomery AA, Fletcher M. Paracetamol and Ibuprofen for the treatment of fever in children: the PITCH randomised controlled trial. *Health Technol Assess* 2009;13:1
- Harrison CJ. Amoxicillin Is the Most Cost-Effective Therapy for Acute Otitis Media: The Culmination of 40 Years of Research. *J Pediatr*. 2017; 189:5-8.e1.
- Hoberman A, Paradise JL, Reynolds EA, Urkin J. Efficacy of Auralgan for treating ear pain in children with acute otitis media. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1997b;151:675-8
- Hoberman A, Paradise JL, Rockette HE, Shaikh N, Wald ER, Kearney DH, Colborn DK, Kurs-Lasky M, Bhatnagar S, Haralam MA, Zoffel LM, Jen Treatment of acute otitis media

- in children under 2 years of age. *N Engl J Med.* 2011 13;364:105-15.
- Hoberman A, Paradise JL, Rockette HE, Green MD, Shaikh N. Shortened Antimicrobial Treatment for Acute Otitis Media in Young Children *N Engl J Med.* 2016 22;375:2446-56
  - Hoberman A, Paradise JL, Burch DJ. Equivalent efficacy and reduced occurrence of diarrhea from a new formulation of amoxicillin/clavulanate potassium (Augmentin) for treatment of acute otitis media in children. *PIDJ* 1997a;16:463-70.
  - Korona-Glowniak I, Zychowski P, Siwiec R, Mazur E, Niedzielska G, Malm A. Resistant *Streptococcus pneumoniae* strains in children with acute otitis media- high risk of persistent colonization after treatment. *BMC Infect Dis.* 2018 25;18:478.
  - Kozyrskyj A, Klassen TP, Moffatt M, Harvey K. Short-course antibiotics for acute otitis media. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 8;CD001095.
  - Isaacson G. The natural history of a treated episode of acute otitis media. *Pediatrics* 1996; 98: 968-971
  - Laine MK, Tähtinen PA, Ruuskanen O, Huovinen P, Ruohola A. Symptoms or symptom-based scores cannot predict acute otitis media at otitis-prone age. *Pediatrics.* 2010; 125:e1154-61
  - Lakoš AK, Pangerčić A, Gašparić M, Kukuruzović MM, Kovačić D, Baršić B. Safety and effectiveness of azithromycin in the treatment of respiratory infections in children. *Curr Med Res Opin.* 2012; 28:155-62
  - Le Saux N, Gaboury I, Baird M, Klassen TP, McCormick J, Blanchard C, Pitters C, Sampson M, Moher D. A randomized, double-blind, placebo-controlled noninferiority trial of amoxicillin for clinically diagnosed acute otitis media in children 6 months to 5 years of age. *CMAJ.* 2005;172:335-41
  - Lee GM, Kleinman K, Pelton S, Lipsitch M, Huang S, Lakoma M, Dutta-Linn M, Rett M, Hanage WP, Finkelstein JA. Immunization, Antibiotic Use, and Pneumococcal Colonization Over a 15-Year Period. *Pediatrics* 2017; 140. pii: e20170001.
  - Leibovitz E, Piglansky L, Raiz S, Press J, Leiberman A, Dagan R. Bacteriologic and clinical efficacy of one day vs. three day intramuscular ceftriaxone for treatment of nonresponsive acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2000; 19:1040-5.
  - Lieberthal AS, Carroll AE, Chonmaitree T, Ganiats TG, Hoberman A, Jackson MA, Joffe MD, Miller DT, Rosenfeld R.M., Sevilla X.D., Schwartz R.H, Thomas P.A, Tunkel D.E. The diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics.* 2013; 131:e964-99
  - Little P, Moore M, Kelly J, Williamson I, Leydon G, McDermott L. Ibuprofen, paracetamol, and steam for patients with respiratory tract infections in primary care: pragmatic randomised factorial trial. *BMJ* 2013; 347: f6041
  - MacGeorge EL, Smith R, Caldes EP, Hackman NM. Toward Reduction in Antibiotic Use for Pediatric Otitis Media: Predicting Parental Compliance with "Watchful Waiting" Advice. *J Health Commun.* 2017;22:867-875.
  - Marchetti F, Ronfani L, Conti Nibali S, Tamburlini G. The Italian Study Group on Acute Otitis Media. Delayed prescription may reduce the use of antibiotics for acute otitis media. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159:679-684.
  - Marchisio P, Esposito S, Picca M, Baggi E, Terranova L, Orenti A, Biganzoli E, Principi N; Milan AOM Study Group. Prospective evaluation of the aetiology of acute otitis media with spontaneous tympanic membrane perforation. *Clin Microbiol Infect.* 2017;23:486.e1-486.e6
  - Mazzei T, Novelli A, Mini E, Periti P. Penicilline, Cefalosporine ed altre  $\beta$ -lattamine. In: *Trattato di Farmacologia.* A cura di F. Rossi, C. Riccardi, V. Cuomo, 2005
  - McCormick DP, Chonmaitree T, Pittman C, Saeed K, Friedman NR, Uchida T, Baldwin CD. Nonsevere acute otitis media: a clinical trial comparing outcomes of watchful waiting versus immediate antibiotic treatment. *Pediatrics.* 2005 ;115:1455-65
  - Mintegi Raso S, Benito Fernandez J, Hernandez Fabian A, De La Fuente Diez I, Garcia Gonzalez S, MoraGonzalez E. Antibiotic treatment vs watchful waiting in non severe acute otitis media: a retrospective study from an emergency department. *Ital J Pediatr* 2007; 33:17-21
  - Mittal R, Parrish JM, Soni M, Mittal J, Mathee K. Microbial otitis media: recent advancements in treatment, current challenges and opportunities. *Journal of Medical Microbiology* 2018;67:1417-25
  - Morris PS, Gadil G, McCallum GB, Wilson CA, Smith-Vaughan HC, Torzillo P, Leach AJ. Single-dose azithromycin versus seven days of amoxycillin in the treatment of acute otitis media in Aboriginal children (AATAAC): a double blind, randomised controlled trial. *Med J Aust.* 2010 4;192:24-9.
  - Merestein D, Diener-West M, Krist A, Pinneger M, Cooper L. An assessment of the shared-decision model in parents of children with acute otitis media- *Pediatrics* 2005; 116:1267-1275.
  - Neumark T, Mölstad S, Rosén C, Persson LG, Törngren A, Brudin L, Eliasson I. Evaluation of phenoxymethylpenicillin treatment of acute otitis media in children aged 2-16. *Scand J Prim Health Care.* 2007 ;25:166-71.
  - Ngo CC, Massa HM, Thornton RB, Cripps AW. Predominant Bacteria Detected from the Middle Ear Fluid of Children Experiencing Otitis Media: A Systematic Review. *Plos one* 2016;11:e0150949.
  - Noel GJ, Blumer JL, Pichichero ME. A randomized comparative study of levofloxacin versus amoxicillin/clavulanate for treatment of infants and young children with recurrent or persistent acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;2:483-9.
  - Novelli A, Fallani S, Cassetta MI, Conti S. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral cephalosporins as critical factors in choice of antibiotics. *Int J Antimicrob Ag.* 2000; 501-505.
  - Novelli A, Fallani S, Cassetta MI, Arrigucci S, Mazzei T. In vivo pharmacodynamic evaluation of clarithromycin in comparison to erythromycin. *J Chemother.* 2002;14:584-590.
  - Ovnat Tamir S, Shemesh S, Oron Y, Marom T. Acute otitis media guidelines in selected developed and developing countries: uniformity and diversity. *Arch Dis Child.* 2017;102:450-457.
  - Oyewumi M, Brandt MG, Carrillo B, Atkinson A, Iglar K, Forte V, Campisi P. Objective Evaluation of Otoscopy Skills Among Family and Community Medicine, Pediatric, and Otolaryngology Residents. *J Surg Educ.* 2016;73:129-35.
  - Palma S, Rosafo C, Lughezzini L. The impact of the Italian guidelines on antibiotic prescription practices for acute otitis media in a paediatric emergency setting. *Ital J Pediatr.* 2015 7;41:37.
  - Pshetitsky Y, Naimor S, Shvartzman P. Acute otitis media-a brief explanation to parents and antibiotic use. *Family Practice* 2003; 20:417-419

- Pichichero ME. Helping children with hearingloss from otitis media with effusion. *Lancet* 2018;392:533-534
- Pichichero ME. Otitis media. *Pediatr Clin North Am.* 2013;60:391-407.
- Pichichero ME, Casey JR. Emergence of a multiresistant serotype 19A pneumococcal strain not included in the 7-valent conjugate vaccine as an otopathogen in child-ren. *JAMA* 2007;298:1772-8
- Principi N, Marchisio P, Bigalli L, Massironi E: Amoxicillin twice-daily in the treatment of acute otitis media in infants and children. *Eur J Pediatr* 145:522-525,1986
- Ranakusuma RWSafitri ED, Thorning SC, Beller EM, Sastroasmoro S, Del Mar CB. Systemic corticosteroids for acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 23;CD000219.
- Ranakusuma RW, McCullough AR, Safitri ED, Pitoyo Y, Del Mar CB, Beller EM. Oral prednisolone for acute otitis media in children: protocol of a pilot randomised, open-label, controlled study (OPAL study). *Pilot Feasibility Stud.* 2018 10;4:146.
- Rybak A, Levy C, Bonacorsi S, Béchet S, Vié le Sage F, Elbez A, Varon E, Cohen R. Antibiotic Resistance of Potential Otopathogens Isolated From Nasopharyngeal Flora of Children With Acute Otitis Media Before, During and After Pneumococcal Conjugate Vaccines Implementation. *Pediatr Infect Dis J.* 2018 ;37:e72-e78
- Rovers MM, Glasziou P, Appelman CL. Antibiotics for acute otitis media: a metaanalysis with individual patient data. *Lancet* 2006; 368:1429-1435
- Rovers MM, Glasziou P, Appelman CL. Predictors of pain and/or fever at 3 to 7 days for children with acute otitis media not treated initially with antibiotics: a metaanalysis of individual patient data. *Pediatrics* 2007; 119:579-585
- Rovers MM, Numans ME, Langenbach E, Grobbee DE, Verheij TJ, Schilder AG. Is pacifier use a risk factor for acute otitis media? A dynamic cohort study. *Fam Pract.* 2008b;25:233-6.
- Rothman S, Pitaro J, Hackett A, Kozier E, Gavriel H, Muallem-Kalmovich L, Eviatar E, Marom T. Treatment of Acute Otitis Media in the Pediatric Emergency Department. *Pediatr Infect Dis J.* 2018;37:520-525.
- Ruohola A, Meurman O, Nikkari S, Skottman T, Salmi A, Waris M, Osterback R, Eerola E, Allander T, Niesters H, Heikkinen T, Ruuskanen O. Microbiology of acute otitis media in children with tympanostomy tubes: prevalences of bacteria and viruses. *Clin Infect Dis.* 2006;43:1417-22.
- Segal N, Givon-Lavi N, Leibovitz E, Yagupsky P, Leiberman A, Dagan R. Acute otitis media caused by *Streptococcus pyogenes* in children. *Clin Infect Dis* 2005a;41:35-41.
- Sarrel EM, Cohen HA, Kahan E. Naturopathic treatment for ear pain in children. *Pediatrics* 2003; 111: 574-79.
- Spiro DM, Tay KY, Arnold DH, Dziura JD, Baker MD, Shapiro ED. Wait-and-see prescription for the treatment of acute otitis media: a randomized controlled trial *JAMA.* 2006 13;296:1235-41.
- Sanders S, Glasziou PP, DelMar C, Rovers M. Antibiotics for acute otitis media in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009
- Seikel K, Shelton S. Middle ear fluid concentrations of amoxicillin after large dosages in children with acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J.* 1997;16:710-1.
- Shaikh N, Dando EE, Dunleavy ML, Curran DL, Martin JM, Hoberman A, Smith KJ. A Cost-Utility Analysis of 5 Strategies for the Management of Acute Otitis Media in Children. *J Pediatr.* 2017;189:54-60
- Sjoukes A, Venekamp RP, van de Pol A, Hay A, Little P, Schilder AG, Damoiseaux RA. Paracetamol (acetaminophen) or non-steroidal anti-inflammatory drugs, alone or combined, for pain relief in acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 15;12:CD011534.
- Sommerfleck P, González Macchi ME, Pellegrini S, Bernáldez P, Reijtman V, Hernández C, Lopardo H. Acute otitis media in infants younger than three months not vaccinated against *Streptococcus pneumoniae*. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2013;77:976-80
- Spektor Z, Pumarola F, Ismail K, Lanier B, Hussain I, Ansley J, Butehorn H, Esterhuizen K, Byers J, Douglas F, Lansford B, Hernández F. Efficacy and Safety of Ciprofloxacin Plus Fluciclonolone in Otitis Media With Tympanostomy Tubes in Pediatric Patients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017 1;143:341-349.
- Spurling GK, Del Mar CB, Dooley L, Foxlee R, Farley R. Delayed antibiotics for respiratory infections. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 07;9:CD004417
- Steele DW, Adam GP, Di M, Halladay CW, Balk EM, Trikalinos TA. Prevention and Treatment of Tympanostomy Tube Otorrhea: A Meta-analysis. *Pediatrics.* 2017;139. pii: e20170667.
- Suaya JA, Gessner BD, Fung S, Vuocolo S, Scaife J, Swerdlow DL, Isturiz RE, Arguedas AG. Acute otitis media, antimicrobial prescriptions, and medical expenses among children in the United States during 2011-2016. *Vaccine.* 2018 26;36:7479-7486
- Sun D, McCarthy T, Liberman DB Cost-Effectiveness of Watchful Waiting in Acute Otitis Media. *Pediatrics.* 2017;139.
- Tähtinen PA, Laine MK, Huovinen P, Jalava J, Ruuskanen O, Ruohola A. A placebo-controlled trial of antimicrobial treatment for acute otitis media. *N Engl J Med.* 2011 13;364:116-26.
- Tähtinen PA, Laine MK, Ruohola A. Prognostic Factors for Treatment Failure in Acute Otitis Media. *Pediatrics.* 2017 140.
- Tapiainen T, Kujala T, Renko M, Koivunen P, Kontiokari T, Kristo A, Pokka T, Alho OP, Uhari M. Effect of antimicrobial treatment of acute otitis media on the daily disappearance of middle ear effusion: a placebo-controlled trial. *JAMA Pediatr.* 2014;168:635-41
- Te Molder M, de Hoog ML, Uiterwaal CS, van der Ent CK, Smit HA, Schilder AG, Damoiseaux RA, Venekamp RP. Antibiotic Treatment for First Episode of Acute Otitis Media Is Not Associated with Future Recurrences *PLoS One.* 2016 15;11:e0160560.
- Thanaviratananich S, Laopaiboon M, Vatanasapt P. Once or twice daily versus three times daily amoxicillin with or without clavulanate for the treatment of acute otitis media. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Dec 13:CD004975.
- Torumkuney D, Mayanskiy N, Edelstein M, Sidorenko S, Kozhevnikov R, Morrissey I. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2014-16 in Russia, Bulgaria, Romania, Serbia and Croatia, Greece, Czech Republic, Ukraine and the Slovak Republic. *J Antimicrob Chemother.* 2018 1;73(suppl\_5):v14-v21
- Van Dyke MK, Pirçon JY, Cohen R, Madhi SA, Rosenblüt A, Macías Parra M, Al-Mazrou K, Grevers G, Lopez P, Naranjo L, Pumarola F, Sonuwan N, Hausdorff WP. Etiology of Acute Otitis Media in Children Less Than 5 Years of Age: A Pooled Analysis of 10 Similarly Designed Observational Studies. *Pediatr Infect Dis J.* 2017;36:274-281.

- Van Dongen TMA, Damoiseaux R, Schilder A. Tympanostomy tube otorrhea in children: prevention and treatment. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2018;6:437-440.
- Venekamp RP, Prasad V, Hay AD. Are topical antibiotics an alternative to oral antibiotics for children with acute otitis media and ear discharge? *BMJ.* 2016 4;352:i308.
- Venekamp RP, Sanders SL, Glasziou PP, Del Mar CB, Rovers MM. Antibiotics for acute otitis media in children *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 23;CD000219
- Weinstein MP, Klugman KP, Jones RN. Rationale for revised penicillin susceptibility breakpoints versus *Streptococcus pneumoniae*: coping with antimicrobial susceptibility in an era of resistance. *Clin Infect Dis* 2009; 48:1596
- Wood DN, Nakas N, Gregory CW. Clinical trials assessing ototopical agents in the treatment of pain associated with acute otitis media in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2012;76:1229-35.

## PREVENZIONE

### Premessa

L'OMA è una patologia molto comune con rilevanti ricadute in termini medici, sociali ed economici (**Paradise 1997, Casselbrant 1999, Daly 2010, Hoffman 2013**). All'età di un anno il 25-36% dei bambini ha già presentato almeno un episodio di OMA e approssimativamente il 20% dei bambini sviluppa otiti ricorrenti (**Prins-van Ginkel 2017, Kaur 2017**).

L'OMA ha un impatto considerevole sulla qualità di vita sia dei bambini che delle loro famiglie (**Holl 2015**). Essa ha inoltre costi rilevanti che ne fanno, vista la sua elevata frequenza, una delle patologie pediatriche che maggiormente incidono sulla spesa sanitaria globale (**Kaur 2017, Prins-van Ginkel 2017**). Pertanto, la prevenzione dell'OMA rappresenta oggi un obiettivo primario dell'assistenza pediatrica.

### Quesito n° 1. Qual è il ruolo della limitazione dei fattori di rischio nella prevenzione dell'OMA?

Fattori predisponenti non modificabili sono l'età, il sesso maschile, l'etnia (caucasica) (**Kaur 2017**), fattori genetici (**Casselbrant 1999, Rämetsä 2001, Wiertsema 2006, Rye 2012a, Rye 2012b, van Ingen 2016**), avere dei fratelli che frequentano la comunità infantile (**Gisselsson-Solén 2014**), la prematurità, deficit immunologici, atopia e fattori anatomici quali la disfunzione della tuba di Eustachio o anomalie craniofacciali (**Zhang 2014, Pichichero 2016, Kaur 2017**).

Fattori di rischio modificabili sono, invece, rappresentati dalla frequenza della comunità infantile, l'allattamento, l'esposizione al fumo passivo e ad agenti inquinanti, l'uso del succhiotto, l'obesità (**Uhari 1996, Lubianca 2006, Bluestone 2007, Prins-van Ginkel 2017**).

### Uso di succhiotto e altri simili devices

L'uso di *devices* come succhiotto e bottiglie con tappi *push and pull* può determinare una riduzione della pressione nasofaringea in grado di aumentare il reflusso di secrezioni dal nasofaringe all'interno

della tuba di Eustachio, potendo incrementare di conseguenza il rischio di OMA.

Sono stati selezionati 4 studi osservazionali che mostrano risultati contrastanti (**Uhari 1996, Rovers 2008, Torretta 2013, Labout, 2011**). Due studi di buona qualità (**Uhari 1996, Rovers 2008**) dimostrano chiaramente un'associazione fra uso del succhiotto e rischio di OMA. Inoltre, uno studio di intervento, sebbene con limitazioni metodologiche, dimostra un beneficio dalla riduzione dell'uso del succhiotto, limitandolo alla sola fase di addormentamento del bambino (**Niemela 2000**).

La meta-analisi di Uhari *et al* ha evidenziato un aumento del 24% del rischio di sviluppare OMA in bambini che utilizzavano il succhiotto dopo i 6 mesi (RR 1,24, 95% IC 1,06 - 1,46) (**Uhari 1996**). Un più recente studio di coorte in Olanda che includeva 495 bambini di età inferiore ai 4 anni ha dimostrato che l'utilizzo del succhiotto rappresenta un fattore di rischio per OMA ricorrente (RR 1,3; 95% IC 0,9-1,9). Limite importante dello studio ai fini dell'interpretazione dei risultati è il fatto che la valutazione dell'utilizzo del succhiotto è stata eseguita solo al momento dell'arruolamento e non è possibile stabilire un'associazione fra età del bambino, periodo di utilizzo e effettivo rischio di OMA (**Rovers 2008**).

Al contrario, Labout *et al* hanno condotto uno studio prospettico osservazionale in Olanda su una popolazione di 5323 bambini per studiare la relazione tra la frequenza di OMA nel secondo anno di vita e la presenza di alcuni fattori quali la frequenza in comunità, l'abitudine al fumo dei genitori, l'uso del succhiotto, l'allattamento materno e la colonizzazione nasofaringea da *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis*. Gli unici fattori correlati significativamente ad OMA nel secondo anno di vita sono risultati essere la presenza di fratelli ed aver presentato un episodio di OMA nel primo anno di vita. Non è stata invece messa in evidenza alcuna associazione tra uso del succhiotto e frequenza di

OMA (OR 1,01; 95% IC 0,88 - 1,16) (**Labout 2011**). Limiti importanti di questo studio sono il fatto che la diagnosi di OMA era basata su quanto riportato dai genitori e non verificata da un medico e il fatto che il tempo di utilizzo del succhiotto non era specificato.

In uno studio retrospettivo condotto in Italia tramite intervista telefonica a genitori di 59 bambini, l'uso abituale di bottiglie con tappi *push and pull* è risultato più frequente nei bambini con storia di otite media acuta ricorrente (OMAR) (50,0%) se confrontati con il gruppo di controllo (24,2%;  $p = 0,047$ ), indipendentemente dall'età (**Torretta 2013**). L'uso del succhiotto non è invece risultato associato a un aumentato rischio di OMAR (**Torretta 2013**). Anche tale studio presenta limitazioni metodologiche in quanto si basava su dati riportati dai genitori ed il tempo di utilizzo del succhiotto non era specificato.

Gli effetti della riduzione dell'utilizzo del succhiotto sono stati studiati da Niemela *et al* (**Niemela 2000**) in 14 centri pediatrici di comunità finlandesi, divisi in due gruppi standardizzati per numerosità dei bambini e classe socioeconomica delle famiglie. Lo studio ha incluso 484 bambini di età inferiore ai 18 mesi. Ad un gruppo è stato fornito ai genitori un documento nel quale erano elencati gli effetti negativi dell'uso continuativo del succhiotto e riportati alcuni suggerimenti utili a limitarne l'impiego al solo momento dell'addormentamento, mentre il gruppo di controllo non è stato sottoposto ad alcun intervento educativo specifico. Nel periodo di controllo successivo all'intervento si è registrata una riduzione dell'uso continuativo del succhiotto del 21% e degli episodi di OMA del 29% nel gruppo esposto all'intervento educativo e del 33% in genere fra i bambini che non avevano usato il succhiotto in modo continuativo. Tale studio presenta tuttavia alcune limitazioni, in quanto si tratta di un lavoro in aperto e la diagnosi di OMA non era effettuata da otorinolaringoiatri esperti (**Niemela 2000**, **Nowak 2002**).

## Allattamento

Per quanto riguarda l'**allattamento materno**, la maggior parte degli studi ha dimostrato un effetto protettivo dell'allattamento prolungato: una meta-analisi di studi osservazionali (22 studi, 14.069 bambini, **Uhari 1996**) ha riportato che l'allattamento per almeno 3 mesi è associato ad una riduzione del rischio di OMA del 13% (RR 0,87; 95 %IC 0,79 – 0,95). Saarinen *et al* in una coorte di 256 bambini seguiti dalla nascita a 3 anni, riportano come alla fine del primo anno, l'incidenza di  $\geq 2$  episodi di OMA era del 6% nel gruppo dei bambini che erano stati allattati esclusivamente fino ai 6 mesi ed era invece del 19% nel gruppo di bambini allattati artificialmente prima dei due mesi di vita ( $p < 0,05$ ) (**Saarinen 1982**). Duffy *et al*, in uno studio di coorte condotto in USA su 306 bambini, hanno osservato un rischio doppio di sviluppare OMA nei bambini allattati esclusivamente con latte in formula per 6 mesi rispetto ai bambini allattati esclusivamente con latte materno per 6 mesi (**Duffy 1997**).

Hatakka *et al* da un questionario cross-sectional ai genitori di 221 bambini finlandesi di età da 1 a 3 anni, frequentanti la comunità, hanno riportato che la durata dell'allattamento complementato proseguito per più di 6 mesi di vita è associato ad un rischio minore di OMA ricorrente (OR 0,20;  $p = 0,002$ ) rispetto ad una durata inferiore ai 6 mesi (**Hatakka 2010**).

In un vasto studio prospettico osservazionale olandese includente oltre 5000 bambini è emerso un verosimile effetto protettivo dell'allattamento (OR 0,76; 95% IC 0,61-0,95). Tale risultato non era però confermato all'analisi multivariata (OR 0,86; 95% IC 0,63 – 1,16; **Labout 2011**).

Una recente metanalisi ha incluso 24 studi osservazionali con l'obiettivo di valutare l'associazione tra la durata e l'esclusività dell'allattamento materno e il rischio di OMA (**Bowatte 2015**). Gli studi di coorte hanno seguito i bambini in follow up in media fino a 6-24 mesi mentre le analisi cross-sectional hanno valutato gli outcomes dai 12 mesi agli 8 anni. L'allattamento esclusivo per i primi 6 mesi è risultato associato a

una minore frequenza di OMA entro i 2 anni di vita (OR 0,57; 95% IC 0,44 - 0,57) rispetto ai bambini che non erano stati allattati esclusivamente al seno nei primi 6 mesi di vita. Un allattamento di qualsiasi tipo per più di 3-4 mesi è risultato associato a un minore rischio, rispetto ad un allattamento di minore durata (OR 0,85; 95% IC 0,70 - 1,02). Un allattamento materno di qualsiasi tipo e durata è risultato associato a minore rischio di OMA rispetto al mancato allattamento al seno (OR 0,67; 95% IC 0,56 - 0,80). Non è stata invece riportata un'associazione tra un allattamento di maggiore durata e una minore frequenza di OMA, dopo i 24 mesi di vita (OR 1,03; 95% IC 0,59 - 1,79). È possibile che tale risultato possa essere influenzato dallo scarso numero di studi in cui è stata valutata l'incidenza di OMA dopo i 2 anni (**Bowatte 2015**).

In un più recente studio prospettico osservazionale includente 615 bambini di 6-36 mesi di età, l'allattamento materno è risultato essere significativamente associato ad una riduzione del rischio di OMA ( $p = 0,024$ ); anche l'allattamento materno complementato (per il 50% del tempo) fino ai 6 mesi è risultato associato a un minore rischio di OMA (**Kaur 2017**).

Al contrario, in uno studio prospettico osservazionale di Prins-van Ginkel *et al.* condotto in Olanda su 1056 bambini di età superiore ai 6 mesi, la popolazione è stata suddivisa in 3 gruppi: mai stati allattati al seno, allattati nel mese corrente, allattati in passato. Nessuna differenza significativa è stata descritta in termini di frequenza di OMA tra i 3 gruppi (**Prins-van Ginkel 2017**).

In conclusione, i dati degli studi osservazionali selezionati e di due meta-analisi sono concordanti, con una sola eccezione, nell'indicare un ruolo protettivo dell'allattamento materno nei confronti dell'insorgenza di OMA. Tuttavia, la disomogeneità degli studi non permette di definire con precisione l'importanza dell'esclusività dell'allattamento stesso e della sua durata.

### Frequenza della comunità infantile

Per quanto riguarda la frequenza della comunità infantile, sono stati individuati numerosi studi

osservazionali concordanti sulla presenza di una forte associazione con incrementato rischio di OMA, probabilmente a causa dell'aumentata esposizione ambientale ai principali otopatogeni colonizzanti e agli agenti virali delle alte vie respiratorie.

About *et al* in un vasto studio osservazionale olandese non hanno osservato un significativo rischio di OMA nei bambini che frequentavano la comunità infantile (OR 0,86; 95% IC 0,66 - 1,13; **About 2011**). Lo studio prospettico condotto in Olanda da de Hoog *et al* ha seguito 2217 bambini in follow-up fino all'età di 6 anni. I bambini che frequentavano l'asilo dal primo anno di vita avevano una frequenza di OMA paragonabile ai bambini che non frequentavano la comunità infantile; una frequenza maggiore di OMA era riportata nel primo anno di vita, mentre dopo l'età di 4 anni i casi di OMA erano meno frequenti ( $p < 0,001$ ). Nel sottogruppo di bambini entrati al nido ai 6-12 mesi di età si registrava la più alta frequenza di OMA, di prescrizione antibiotica, di visite mediche e specialistiche (**de Hoog 2014**).

Prins-van Ginkel 2017 *et al* hanno condotto uno studio prospettico osservazionale su 1056 bambini di età superiore ai 6 mesi, tramite un'intervista ai genitori a cadenza mensile riguardo l'insorgenza di OMA e i giorni di frequenza dell'asilo, l'esposizione a fumo passivo pre e post-natale e l'allattamento materno esclusivo. Tale studio ha rilevato come principale fattore di rischio per insorgenza di OMA la frequenza dell'asilo (OR 5,0; 95% IC 2,6 - 9,6); è stato riportato che l'OR aumentava in modo inversamente proporzionale all'età: per ogni mese di vita in meno l'OR risultava superiore del 22%, nel primo anno di vita (**Prins-van Ginkel 2017**).

Csákányi *et al* hanno condotto uno studio osservazionale in Ungheria su 412 bambini dai 6 mesi ai 18 anni di età, tramite intervista ai genitori. Tale studio ha riportato un maggiore numero di episodi di OMA tra i bambini che frequentavano la comunità infantile (OR 2,74; 95% IC 1,59 - 4,74; **Csákányi 2012**).

Kaur *et al* hanno condotto uno studio prospettico osservazionale in USA dal 2006 al 2016 su 615 bambini dai 6 ai 36 mesi che avevano ricevuto 4 dosi

di PCV7 o PCV13. La frequenza all'asilo nido rappresenta il più forte fattore predittivo sia di OMA che di OMAR (OR 2,78; 95% IC 2,19 - 3,52;  $p < 0.0001$ ; **Kaur 2017**).

Hatakka *et al* da un questionario cross-sectional su 594 bambini finlandesi di età da 1 a 6 anni, frequentanti la comunità, hanno riportato che il rischio di OMA ricorrente nei bambini da 1 a 3 anni era maggiore in caso di frequenza della comunità infantile di durata media (13-23 mesi) rispetto ad una frequenza di breve durata (0-12 mesi) (OR 3,34;  $p = 0,044$ ; **Hatakka 2010**).

D'altra parte, una frequenza di maggiore durata (24 mesi) non era associata ad un maggiore rischio di OMA; infatti nessun bambino con OMA ricorrente apparteneva al gruppo di quelli con frequenza di maggiore durata (**Hatakka 2010**).

La metanalisi di Zhang *et al* ha analizzato gli studi sui fattori di rischio per otite media cronica e ricorrente, per un totale di 24 studi osservazionali inclusi. La frequenza della comunità diurna, dall'analisi di 7 studi, su una popolazione totale di 2454 bambini, non è risultata avere un impatto significativo sul rischio di otite media ricorrente e cronica (OR 1,70; 95% IC 0,95 - 3,05;  $p = 0,07$ ;  $I^2 89\%$ ; **Zhang 2014**).

Uhari *et al*, in uno studio caso-controllo in scuole materne, hanno valutato l'impatto dell'utilizzo di **misure igieniche** (accurato lavaggio delle mani, utilizzo di soluzioni alcoliche) sulla prevalenza di infezioni respiratorie, inclusa OMA: in un follow-up di 15 mesi si è osservata una riduzione del 27% degli episodi di OMA (**Uhari 1999**).

Un'**appropriata educazione dei caregivers in materia di gestione delle infezioni respiratorie** è stata messa in associazione alla riduzione della prevalenza di OMA rispetto al gruppo di controllo (OMA 9,5% vs 27,0%;  $P = 0,03$ ; **Alexandrino 2016a**). Alexandrino *et al* hanno confrontato la prevalenza di OMA in 4 gruppi: un gruppo di caregivers che effettuava lavaggi nasali, un gruppo di caregivers che avevano ricevuto un'educazione ed erano in grado di eseguire lavaggi nasali, un gruppo aveva ricevuto solo educazione e un gruppo di controllo. La combinazione di un'adeguata educazione dei

caregivers con l'esecuzione dei lavaggi nasali si associava ad una prevalenza di OMA inferiore se confrontata con il gruppo di controllo (OMA 7,7% vs 32,4%;  $p = 0,042$ ; **Alexandrino 2017**).

Alexandrino *et al* hanno inoltre condotto un'analisi cross-sectional su 6 comunità infantili, per un totale di 152 bambini dell'età massima di 3 anni. È stata analizzata la possibile associazione fra frequenza di OMA e fattori di rischio derivanti dalla frequenza all'asilo nido (metodo di pulizia nasale, numero dei bambini, dimensione degli spazi condivisi) e fattori di rischio individuali quali età, peso e BMI alla nascita. Tra i fattori legati alla frequenza della comunità, è stata riportata una maggiore frequenza di OMA nei bambini che erano stati sottoposti a pulizia nasale con aspiratore. Questo dato potrebbe però derivare anche dal fatto che i caregivers delle comunità infantili non avevano ricevuto alcuna istruzione sulla tecnica adeguata di pulizia del naso o che i caregivers eseguivano l'aspirazione nasale più frequentemente ai bambini in corso di OMA (**Alexandrino 2016b**).

### Esposizione al fumo

Il fumo passivo favorisce la colonizzazione nasofaringea da parte di germi oto-patogeni e pertanto predispone allo sviluppo di OMA (**Greenberg 2006**).

Sono stati selezionati 7 studi osservazionali che hanno valutato l'associazione fra esposizione al fumo in gravidanza o post-natale e rischio di OMA. In tre studi è stata chiaramente dimostrata un'associazione (**Haberg 2010, Csákányi 2012, Amani 2015, Zhang 2014**), mentre la correlazione fra i due fattori non raggiunge i livelli di significatività statistica in altri 4 studi ed in una meta-analisi (**Bielska 2015, Prins-van Ginkel 2017, Labout 2011, Mc Cormick 2015**). Nella maggior parte dei lavori selezionati, tuttavia, sono presenti importanti limitazioni metodologiche. Ad esempio, in alcuni studi i dati sono stati ottenuti tramite interviste telefoniche (**Haberg 2010, Bielska 2015**); in altri, come la meta-analisi di Zhang (**Zhang 2014**), la definizione di OMAR non è chiaramente specificata e l'outcome include in maniera congiunta OMAR e otite media cronica con effusione.

In particolare, in un vasto studio norvegese, l'incidenza di OMA nei primi 6 mesi di vita è risultata essere del 4,7% nei bambini non esposti contro il 6% in quelli esposti a fumo sia in gravidanza che dopo la nascita (RR 1,24; 95% IC 1,01 – 1,52; **Haberg 2010**). Analogamente, uno studio ungherese riporta un'associazione fra fumo passivo e insorgenza di oltre due episodi di OMA (aOR 2,19; 95% IC 1,17 – 4,07; **Csákányi 2012**). In uno studio iraniano l'incidenza di OMA ricorrente nei bambini esposti al fumo passivo in casa raggiungeva il 70,3% vs. il 27% nei bambini non esposti ( $p = 0,001$ ; **Amani 2015**).

Tale associazione non è stata invece evidenziata in uno studio condotto in Polonia intervistando 201 genitori (**Bielska 2015**) e negli studi di **Prins-van Ginkel 2017**, **Labout 2011** e **Mc Cormick 2015**. Infine, la metanalisi di Zhang *et al* ha analizzato la letteratura sui fattori di rischio per otite media cronica e otite media ricorrente, includendo 24 studi osservazionali. L'esposizione al fumo materno in gravidanza, dall'analisi di 2 soli studi (422 bambini), non è risultato avere un impatto significativo (OR 2,34; 95% IC 0,64- 8,54; **Zhang 2014**). Al contrario, in un'analisi di 6 studi ( $n = 18876$ ) l'esposizione al fumo passivo è risultata invece associata significativamente un maggior rischio (OR 1,39; 95% IC 1,02 - 1,89;  $p = 0,04$ ; **Zhang 2014**).

### Esposizione agli inquinanti ambientali e domestici

Alcuni dati della letteratura suggeriscono un'associazione fra esposizione ad inquinanti ambientali e domestici e rischio di OMA. Questi studi hanno indagato gli effetti degli inquinanti per quanto riguarda citotossicità, infiammazione ed incrementata espressione di mucine (**Bowatte 2018**).

Da uno studio osservazionale condotto in Repubblica Ceca sulla distribuzione delle patologie respiratorie in due città a diverso tasso di inquinamento ambientale, è emerso che nei primi due anni di vita, i bambini che vivevano in un contesto industriale o urbano, avevano un'incidenza significativamente maggiore di OMA rispetto al gruppo che viveva nell'area rurale (RR 2,3; 95% IC 1,7-4,1;  $p < 0,001$ ; **Dostàl 2014**). Tale risultato non trova tuttavia una spiegazione esclusiva nella

differenza dell'esposizione ad inquinanti ambientali, ma potrebbe essere influenzato anche dal maggiore affollamento che può condizionare la diffusione di patologie virali delle alte vie aeree (**Dostàl 2014**).

In uno studio case-crossover in Georgia sono stati valutati gli accessi al pronto soccorso pediatrico per diverse infezioni delle alte e delle basse vie respiratorie, compresa l'OMA ( $n = 422.268$ ). È stata riportata una lieve associazione tra la concentrazione di O<sub>3</sub>, PM<sub>2,5</sub>, SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>, NO<sub>3</sub><sup>-</sup>, NH<sub>4</sub><sup>+</sup> e il rischio di OMA (OR 1,059; 95% IC 1,042 - 1,077; **Xiao 2016**).

Lo studio retrospettivo di Deng *et al*, condotto in Cina, ha reclutato 1617 bambini dai 3 ai 4 anni di età. Tramite questionario fornito ai genitori è stata registrata la prevalenza di OMA e l'entità dell'esposizione a inquinanti ambientali e domestici. L'esposizione ambientale pre e post-natale a nitrossido, ossido di zolfo e particolato PM<sub>10</sub> è stata stimata tramite le rilevazioni ambientali municipali. La prevalenza di OMA è risultata essere associata all'esposizione prenatale a inquinanti ambientali industriali (OR 1,44; 95% IC 1,09 -1,88 per ogni incremento di 27 µg/m<sup>3</sup> in SO<sub>2</sub>) e all'esposizione postnatale a inquinanti presenti durante le ristrutturazioni domestiche e per nuove tinteggiature (aOR 1,62; 95% IC 1,05 -2,49 e aOR 1,81; 95% IC 1,12 - 2,91) soprattutto nelle bambine (**Deng 2017**).

Girguis *et al* hanno svolto uno studio osservazionale in USA per valutare l'impatto dell'incremento della concentrazione di PM<sub>2,5</sub> sull'incidenza di OMA. È stata riportata un'associazione tra l'aumento della concentrazione del PM<sub>2,5</sub> nell'aria 4 e 7 giorni prima della diagnosi di OMA solo nel sottogruppo dei nati pretermine (OR 1,09; 95% IC 1,02 - 1,16 e OR 1,08; 95% IC 1,02 - 1,15, rispettivamente; **Girguis 2018**).

Park *et al* hanno studiato l'associazione tra l'incidenza di OMA in bambini di età inferiore ai 15 anni in Corea del Sud e la concentrazione aerea di 5 inquinanti, tra cui il particolato PM<sub>10</sub> ( $\leq 10$  µm diametro), ossido nitrico (NO<sub>2</sub>), ozono (O<sub>3</sub>), ossido di zolfo e monossido di carbonio. È stata riportata un'associazione dell'incidenza di otite media con

concentrazioni dei 5 inquinanti superiori ai valori di riferimento. Il PM10 è stato associato a maggiore rischio di OM a tempo 0 (OR 1,34; 99.9% CI 1,17 – 1,54), mentre le più alte concentrazioni di NO2 and O3 sono associate a un maggiore incidenza di OMA ad un intervallo di 1 (OR 1,15; 99.9% IC 1,09 – 1,22) e di 4 settimane (OR 1,16; 99,9% IC 1,07 – 1,25) rispettivamente (**Park 2018**).

La revisione sistematica di Bottawe *et al* ha incluso 24 studi osservazionali pubblicati fino al 2017 sull'associazione tra esposizione a diversi tipi di agenti inquinanti outdoor e indoor e l'incidenza di OMA. Gli studi analizzati comprendono nove studi di coorte, due studi caso controllo, 4 studi cross-over, 8 cross-sectional e un time-series. Tra i vari studi è stata rilevata una considerevole eterogeneità in termini di strategie di misurazione degli inquinanti, tempo e stadio di esposizione, outcome e durata del follow up. Pertanto, gli autori concludono che le evidenze di un'associazione causale tra esposizione agli inquinanti e otite media rimane limitata (**Bowatte 2018**; AMSTAR II qualità molto bassa).

### Obesità

Un altro possibile fattore di rischio per OMA potrebbe essere rappresentato dall'obesità. Recenti studi infatti hanno riportato un'associazione fra BMI elevato e disfunzione della tuba di Eustachio che potrebbe favorire lo sviluppo di OMA (**Kim 2007, Lee SK 2009**). Alcuni esperti suggeriscono inoltre che nel bambino con OMAR l'esposizione ripetuta a terapie antibiotiche potrebbe portare a modificazioni del microbioma intestinale, che a loro volta, potrebbero essere correlate ad aumentato rischio di obesità (**Pelton 2018, comunicazione personale**).

Tuttavia, i dati clinici in letteratura sono scarsi e solo tre studi osservazionali sono stati inclusi.

Alexandrino *et al* 2016 hanno condotto un'analisi cross-sectional su 6 comunità infantili, includendo 152 bambini dell'età massima di 3 anni. È stata analizzata la possibile associazione fra frequenza di OMA e fattori di rischio derivanti dalla frequenza all'asilo nido (metodi usati per l'igiene nasale, numero dei bambini, dimensione degli spazi condivisi) e a fattori di rischio individuali quali età,

peso attuali e BMI nascita. È emersa un'associazione significativa tra frequenza di casi di OMA e BMI alla nascita (OR 2,247; 95% IC 1,011 – 4,992) e peso al momento dello studio (OR 1,607; 95% IC 1,014 – 2,545) (**Alexandrino 2016 b**).

Sidell *et al* hanno condotto uno studio osservazionale statunitense sui dati clinici di oltre 42 milioni di bambini di età superiore a 6 anni, per studiare la possibile associazione tra obesità e la diagnosi di OMA, rinite allergica e rinosinusite cronica. Da un'analisi multivariata è emersa un'associazione significativa tra obesità e rischio di OMA (OR 1,44; 95% IC 1,08 – 1,93;  $P < 0.033$ ; **Sidell 2013**).

Seaberg *et al* hanno reclutato 152 bambini (5-18 anni), ne hanno registrato il numero di pregressi episodi di OMA, il BMI e ne hanno studiato la funzione della corda del timpano. Non è stata identificata una relazione significativa tra la funzione della corda del timpano e la storia di otite acuta media, né tra la storia di otite media e il BMI (**Seaberg 2010**).

Gli studi che hanno valutato il rischio di OMA nei bambini esposti ai diversi fattori di rischio sono osservazionali e forniscono pertanto evidenze di bassa qualità, con relative raccomandazioni di forza debole. Sulla base dell'evidenza disponibile anche le raccomandazioni di evitare l'esposizione al fumo e di favorire l'allattamento materno sarebbero positive deboli, ma alla luce dei molteplici effetti benefici derivanti dall'eliminazione del fumo passivo e della promozione dell'allattamento materno, il *panel* si è espresso con raccomandazioni positive forti.

**Raccomandazione 1:**

**Ai fini di ridurre il rischio di OMA si raccomanda:**

**-di evitare l'esposizione al fumo passivo (raccomandazione positiva forte)**

**-di limitare l'uso del succhiotto, in particolar modo dopo i 6 mesi (raccomandazione positiva debole)**

**-l'allattamento al seno esclusivo per almeno 6 mesi (raccomandazione positiva forte)**

**-di limitare la frequenza alla comunità infantile ed in particolare con elevata numerosità e/o tempo pieno (raccomandazione positiva debole)**

**-di eseguire lavaggi nasali e applicare idonee misure igieniche a domicilio e nelle comunità infantili (in particolare frequenti lavaggi delle mani) (raccomandazione positiva debole)**

**-di limitare l'esposizione ad agenti inquinanti ambientali e domestici (raccomandazione positiva debole)**

**-di monitorare il body mass index per la possibile associazione fra obesità e rischio di OMA (raccomandazione positiva debole)**

Un esempio di strumento educativo, facilmente fruibile da parte dei familiari e tutori, è riportato in Figura 7.

## **Quesito n° 2. Qual è il ruolo dei vaccini antinfluenzali nella prevenzione dell'OMA?**

La revisione sistematica di Manzoli *et al* include 11 studi, per un totale di 11.349 bambini, che hanno analizzato l'efficacia della vaccinazione antinfluenzale nei confronti dell'OMA, in termini di incidenza nel gruppo dei vaccinati rispetto al gruppo di controllo: in 6 studi è stato somministrato il vaccino iniettivo inattivato e in 5 il vaccino vivo attenuato via aerosol (Manzoli 2007).

In 8 studi su 11, è stata riportata un'associazione tra vaccinazione antinfluenzale e una minore incidenza di OMA, mentre nei restanti studi i dati indicano risultati negativi. Complessivamente, la

somministrazione del vaccino antinfluenzale è associata ad una riduzione di incidenza dell'OMA del 51% (95% IC 21 - 71%) nel periodo di circolazione dei virus influenzali in bambini sani, senza una storia di ricorrenza di OMA (Manzoli 2007).

Vesikari *et al* hanno riportato, in 951 bambini sani di 6-36 mesi frequentanti la comunità infantile, a cui era stato somministrato un vaccino antinfluenzale vivo attenuato per via intranasale, un'efficacia di oltre il 90% verso OMA associata a influenza confermata in laboratorio rispetto al gruppo ricevente placebo (665 bambini), con un massimo di efficacia nei bambini oltre i 18 mesi (Vesikari 2006).

Uno studio condotto in Italia ha riportato un numero significativamente inferiore di bambini con storia di OMA vaccinati con vaccino trivalente rispetto al gruppo dei non vaccinati (49/90, 54,4% vs 74/90, 82,2%;  $p < 0.001$ ). Inoltre, nel gruppo dei vaccinati erano inferiori il numero medio di episodi di OMA, la durata delle forme bilaterali con effusione e la durata della terapia antibiotica (Marchisio 2009).

Una revisione sistematica Cochrane di buona qualità nel 2017 ha analizzato 11 trials sull'efficacia della vaccinazione antinfluenzale nella prevenzione dell'OMA (6 trials in Paesi ad elevato reddito e 5 trials multicentrici in Paesi ad elevato, medio e basso reddito) su un totale di 17.123 bambini, dai 6 mesi ai 6 anni di età. La vaccinazione è associata ad almeno un episodio in meno di OMA in un periodo di 6 mesi di follow-up (4 trials, 3.134 bambini; RR 0,84; 95% IC 0,69 – 1,02). L'analisi per sottogruppi di bambini (numero di dosi e tipo di vaccino somministrato) non ha mostrato differenze significative. Nei bambini vaccinati si osservava inoltre un minore utilizzo di antibiotici (2 studi, 1.223 bambini; RR 0,70; 95% IC 0,59 – 0,83; RD -0,11; 95% IC 0.16 -0,06; qualità medio-bassa) (Norhayati 2017; AMSTAR II qualità elevata).

Dallo studio randomizzato placebo-controllato in doppio cieco di Hoberman *et al* in 786 bambini di età compresa fra 6 e 24 mesi l'impiego del vaccino inattivato, durante due stagioni influenzali successive, non è risultato essere associato ad una ridotta frequenza di OMA nel periodo epidemico e nell'anno successivo di follow up, né di bambini che

avevano presentando almeno un episodio di OMA (**Hoberman 2003**). Tuttavia, nei due periodi studiati, una limitata circolazione dei virus influenzali potrebbe aver influenzato i risultati.

*Cuhaci Çakir et al* hanno condotto uno studio prospettico, randomizzato, in singolo cieco in cui hanno reclutato 46 bambini di età dai 6 ai 60 mesi, vaccinati con vaccino pandemico H1N1 e 46 bambini non vaccinati. È stata riportata un'associazione significativa della vaccinazione con una minore frequenza di otite media essudativa ma non di casi di OMA (**Cuhaci Çakir 2012**).

*Heikkinen et al* hanno valutato la frequenza di OMA da qualsiasi causa in bambini di età dai 6 agli 83 mesi vaccinati con vaccino vivo attenuato in 6 studi randomizzati placebo-controllati e in 2 studi randomizzati con gruppo di controllo ricevente il vaccino inattivato. Durante la stagione influenzale, l'efficacia della vaccinazione con vaccino vivo attenuato comparata al placebo nei bambini dai 6 ai 71 mesi ( $N = 9497$ ) era del 12,4% (95% IC 2,0 – 21,6) nel primo anno e nei bambini dai 18–83 mesi ( $N = 4.142$ ) era del 6,2% nel secondo anno (95% IC –12,4 - 21,7). Se confrontato con il vaccino inattivato, l'efficacia del vivo attenuato nei bambini dai 6 ai 71 mesi ( $N=9901$ ) era del 9,7% (95% IC –2,1 - 20,1; **Heikkinen 2013**). Sugli stessi dati è stata valutata l'efficacia del vaccino vivo attenuato nella prevenzione dei casi di OMA associata all'influenza. Il vaccino vivo attenuato ha efficacia dell'85% (95% IC 78,3 - 89,8) rispetto al placebo e del 54,0% (95% IC 27,0 – 71,7) rispetto al vaccino inattivato. Nei trials placebo-controllati, la frequenza di OMA nei bambini che avevano sviluppato influenza nonostante la vaccinazione con vivo attenuato era del 10% rispetto al 17% dei ricevuti il placebo, determinando una riduzione di OMA del 38% (95% IC 11,0 – 58,2). Nei trials controllati con vaccino inattivato, la frequenza di OMA nei casi di influenza sviluppata nonostante il vaccino era simile nei due gruppi (**Block 2011**).

Uno studio di costo efficacia condotto in Germania sull'introduzione di una vaccinazione universale di bambini e adolescenti con vaccino vivo attenuato intranasale ha dimostrato un significativo vantaggio

economico attribuibile anche alla riduzione dei casi OMA (**Damm 2015**).

#### Raccomandazione 2:

**La vaccinazione antinfluenzale è raccomandata per prevenire gli episodi di OMA (raccomandazione positiva debole)**

#### Quesito n° 3. Qual è il ruolo dei vaccini antibatterici nella prevenzione di OMA?

Lo studio di *Fortunato et al* ha riportato che il programma vaccinale universale introdotto in Italia del 2006 ha determinato una significativa riduzione (40%) della frequenza di ospedalizzazioni per OMA in bambini di età inferiore ai 5 anni, sia a livello nazionale che nelle regioni italiane con una storia vaccinale di maggiore durata (**Fortunato 2015**).

*Kaur et al* hanno condotto uno studio prospettico osservazionale in USA su 615 bambini dai 6 ai 36 mesi che avevano ricevuto 4 dosi di PCV7 o PCV13 (**Kaur 2017**).

Se prima della vaccinazione anti-pneumococcica era riportato che l'80% dei bambini presentava un episodio di OMA entro il terzo anno di vita, con una ricorrenza del 40% di  $\geq 3$  episodi, in epoca post vaccinale il 26% dei bambini presentava un episodio nel primo anno, il 60% nei primi 3 anni con una ricorrenza  $\geq 3$  episodi nel 24% dei casi. Tuttavia, occorre notare come tali dati siano sicuramente influenzati anche dall'adozione di criteri diagnostici più rigorosi nel tempo, che possono aver in parte contribuito alla riduzione delle diagnosi (**Kaur 2017**).

Uno studio condotto in Giappone ha confrontato la frequenza di visite ambulatoriali e di miringotomia in periodo pre e post PCV7 e PCV13 e ha riportato una riduzione significativa dell'uso di miringotomia ma non delle visite ambulatoriali per OMA. Tale studio conclude quindi per un'efficacia del vaccino in termini di riduzione della gravità clinica degli episodi nei bambini di 1 e 5 anni (**Sasaki A 2017**). Un simile dato è riportato in un vasto studio epidemiologico svedese nel quale, dopo l'introduzione della vaccinazione

antipneumococcica su vasta scala, l'incidenza di OMA per qualsiasi causa è ridotta significativamente del 41,5% e del 20,9% in bambini di età inferiore o superiore ai 4 anni, rispettivamente (**Johansson Kostenniemi 2018**).

Analogamente, numerosi altri studi epidemiologici condotti in diversi paesi hanno riportato la riduzione dell'incidenza di OMA, dell'uso di antibiotici e/o di posizionamento di tubi timpanostomici in epoca post vaccinazione pneumococcica (PCV7, PHiD-CV10 o PCV13) (**Stamboulidis 2011, Magnus 2012, Sugino 2015, Ochoa-Gondar 2015, Suarez 2016, Littorin 2016, Gisselsson-Solen 2017, Marom 2017, Suaya JA 2018**).

Dalla revisione sistematica di Taylor *et al* l'efficacia della vaccinazione con PCV 7 nei confronti di casi di OMA da qualsiasi causa era di 0-9% negli RCT e di 7-23% negli studi osservazionali. D'altra parte, le visite mediche per OMA avevano iniziato a presentare una riduzione nei 3-5 anni precedenti l'introduzione di PCV7. Pertanto, oltre alla vaccinazione anti-pneumococcica, altri fattori potevano aver contribuito alla riduzione dell'incidenza di OMA (**Taylor 2012**; AMSTAR II qualità molto bassa).

La revisione Cochrane di Fortainier *et al* ha incluso 9 studi randomizzati controllati in cieco, 5 dei quali valutavano la vaccinazione entro il primo anno di vita in bambini sani e 4 in bambini di età 1-7 anni sani o con storia di patologia respiratoria con o senza storia di OMA, per un totale di 48.426 bambini. I vaccini studiati erano PCV7, PCV9, PCV11 coniugato con la proteina D dell'*Haemophilus influenzae*. L'outcome primario valutato era la frequenza di OMA da qualsiasi causa. Il PCV7 aveva un effetto modesto con una riduzione del rischio relativo del 7% (RRR) se somministrato durante il primo anno di vita ai bambini con basso rischio di OMA. La riduzione del rischio risultava maggiore per PCV7 e PCV11 nei confronti di OMA causata specificatamente da *Streptococcus pneumoniae* (RRR 20-52%). Per il vaccino PD-PCV11 era riportata una maggiore efficacia nei confronti dei casi da *Haemophilus influenzae* non tipizzabile. La somministrazione del vaccino PCV7 ai bambini di età superiore a 1 anno non era associata a una riduzione

del rischio, mentre la somministrazione del vaccino PCV9 è risultata associata a una riduzione del rischio di OMA da tutte le cause nel gruppo di bambini più grandi. Alcuni degli studi valutavano anche l'effetto sui casi di OMAR. La somministrazione di PCV7 era associata a una riduzione significativa (RR 9-10%) di casi di OMAR limitatamente al gruppo di bambini di età inferiore a 1 anno (**Fortainier 2014**; AMSTAR II qualità elevata).

La metanalisi di Ewald *et al*, ha valutato 21 trial randomizzati controllati pubblicati entro il 2014, di cui 12 includevano bambini di età inferiore ai 2 anni, 2 includevano bambini dai 2 ai 15 anni, 2 studi in soggetti dai 16 ai 59 anni e 5 studi in soggetti di età superiore ai 60 anni, per una popolazione totale di 361.612 soggetti. La vaccinazione con PCV coniugato era associata alla riduzione del rischio per OMA da tutte le cause (RR 0,93; 95% IC 0,86 - 1,00;  $p = 0,038$ ). Il PCV risultava inoltre associato a una riduzione degli episodi di OMA determinata dai sierotipi inclusi nel vaccino (RR 0,51; 95% IC 0,43 - 0,60;  $p < 0,001$ ). Non era invece riportato un effetto significativo sui casi di OMAR (RR 0,87; 95% IC 0,72 - 1,05) (**Ewald 2016**, AMSTAR II bassa qualità).

Gisselsson-Solè *et al* hanno condotto uno studio randomizzato controllato non in cieco, su 96 bambini con storia di primo episodio di OMA nei primi 6 mesi di vita e quindi ad alto rischio di OMAR. 46 erano stati vaccinati con PCV7, 50 non avevano ricevuto vaccino. Gli autori hanno riportato una riduzione del numero di episodi di OMA del 26% ( $p = 0,03$ ), del numero di accessi ambulatoriali del 36% ( $p = 0,01$ ) e dell'inserzione di tubi timpanostomici del 50% ( $p = 0,02$ ) nel gruppo vaccinato (**Gisselsson-Solè 2011**). Gli stessi autori hanno successivamente condotto uno studio randomizzato in singolo cieco, vaccino vs placebo su bambini con storia di primo episodio di OMA nei primi 6 mesi di vita e quindi ad alto rischio di OMAR, per un totale di 109 bambini, 52 vaccinati e 57 non vaccinati. Sono stati prelevati dei tamponi nasofaringei sia in condizioni di benessere che in caso di AOM e non è stata riportata una differenza significativa tra la colonizzazione dei due gruppi, nè in termini di ceppi resistenti (**Gisselsson-Solè 2015**).

Quando PCV-7 è somministrato in bambini già affetti da OMAR, il vaccino non è stato dimostrato in grado di ridurre il rischio di comparsa di nuovi episodi, probabilmente perché la somministrazione tardiva ha poca influenza sulla colonizzazione nasofaringea dello pneumococco (**Veenhoven 2003, Lieberthal 2013, Fortainier 2014, Gisselsson-Solé 2015**).

**Il vaccino antipneumococcico PHiD-CV**, avente come proteina di trasporto la proteina D di *H. influenzae*, ha dimostrato un'efficacia nella riduzione delle OMA in toto del 33,6%, del 57,6% per quelle dovute ai sierotipi pneumococcici e del 35,3% per le OMA dovute a *H. Influenzae* non tipizzabile (**Prymula 2006**).

Tregnaghi *et al* hanno condotto un ampio trial in America Latina includendo 7.359 bambini per stabilire l'efficacia del vaccino PCV10 coniugato con la proteina D di *Haemophilus influenzae* (PHiD-CV) in termini di riduzione dei casi con diagnosi clinica di OMA. L'efficacia del vaccino nel ridurre il numero di primi episodi di OMA, è risultata del 16% per i casi di OMA, del 67% per i casi di OMA da sierotipi di pneumococco compresi nel vaccino (**Tregnaghi 2014**). Simili risultati sono stati riportati in Cile (**Rosenblut 2018**).

Lo studio randomizzato in doppio cieco condotto da Palmu *et al* in Finlandia ha valutato l'efficacia della vaccinazione con PHiD-CV 2+1 e 3+1 in termini di riduzione di infezioni pneumococciche gravi, compresi casi di OMA. Tale studio ha reclutato 47.000 bambini e ha rilevato che la vaccinazione con PHiD-CV, iniziata entro i primi 12 mesi di vita era efficace sia con schema 3+1 che 2+1 (**Palmu 2013**). Inoltre, sulla stessa popolazione è stata riportata, sebbene in modo non statisticamente significativo, una riduzione nell'impiego di tubi timpanostomici rispetto al gruppo di controllo (**Palmu 2015, 2014**). Tale riduzione è stata avvalorata con valori statisticamente significativi dallo studio pubblicato successivamente dagli stessi autori (**Palmu 2018**).

Lo studio osservazionale prospettico di Oliveira *et al* condotto in Brasile su 422 bambini ha valutato l'associazione tra la frequenza di OMA e la vaccinazione PHiD-CV. La vaccinazione con PHiD-CV è risultata inversamente proporzionale alla

frequenza di OMA (OR 0,16; 95% IC 0,05 – 0,52; **Oliveira 2016**, bassa qualità).

Sàez Llorenz *et al* hanno condotto uno studio randomizzato in doppio cieco in cui 7.359 bambini sono stati randomizzati a ricevere PHiD-CV o il vaccino di controllo all'età di 2/4/6 e 15-18 mesi. Per un periodo medio di 32 mesi di follow up, in caso di diagnosi clinica di OMA sono stati prelevati campioni di liquido endotimpanico. La somministrazione del vaccino coniugato PHiD-CV era associata ad efficacia contro il primo episodio di OMA (diagnosi clinica) (24,0%; 95% IC 8,7 – 36,7) e diagnosi microbiologica (B-AOM) (48,0%; 95% IC 20,3 – 66,1) nei bambini sotto i 24 mesi di vita, con una riduzione dell'efficacia con l'aumentare dell'età. L'efficacia era superiore nella prevenzione delle forme gravi rispetto alle forme moderate (VE moderate: 7,7% [-6,1 – 36,2]; VE gravi 32,7% [-20,5 – 62,4]). L'efficacia era significativa nella prevenzione di episodi di OMA da ceppi di pneumococco compresi nel vaccino ma non nei confronti di *Haemophilus influenzae* non tipizzabile (**Saez-Llorens 2017**).

La review di Clarke *et al* ha analizzato 5 trials randomizzati controllati sull'efficacia del vaccino PHiD-CV nel prevenire infezioni delle vie respiratorie da *H. influenzae* non tipizzabile (NTHi) e nel modificare la colonizzazione nasofaringea (**Clarke 2017, Vesikari 2016, Sáez-Llorens 2017**). Complessivamente, la proteina D appare in grado di stimolare la risposta immune e di ridurre l'incidenza di OMA da NTHi. Emerge una riduzione della colonizzazione da NTHi, sebbene di durata transitoria. Pertanto, tale vaccinazione non sembra poter determinare immunità di gregge verso tale agente (**Clarke 2017**).

Lo studio osservazionale retrospettivo condotto da Eythorsson *et al* in Islanda su dati riguardanti visite per OMA dal 2008 al 2015, ha riportato una riduzione del numero di visite per OMA (da 47,5 a 33,9 visite per 1000 persone/anno; IRR 0,86; 95% IC 0,81 – 0,91;  $P < 0,001$ ) e una riduzione dell'uso di ceftriaxone (6,49 – 2,96 terapie per 1000 persone/anno; IRR 0,45; 95% IC 0,37 – 0,54;  $P < 0,001$ ) dopo l'introduzione del vaccino PHiD-CV. La riduzione dell'uso di ceftriaxone è stata usata come

indicatore indiretto di fallimento terapeutico imputabile alla diffusione di ceppi resistenti (**Eythorsson 2018a**). Lo stesso gruppo ha condotto uno studio retrospettivo su visite per OMA svolte dal 2005 al 2015 riportando una riduzione delle visite per OMA dopo l'introduzione del PHiD-CV, con effetto sul primo (RR 0,84; 95% IC 0,82 – 0,86) e sul secondo episodio di OMA (HR 0,95; 95% IC 0,93 – 0,98) ma non su episodi successivi (**Sigurðsson 2018**). Risultati simili erano già stati riportati nel 2015 (**Sigurðsson 2015**). Sempre lo stesso gruppo ha seguito in follow-up dalla nascita 53.510 bambini e ha registrato l'incidenza di OMA nella coorte di bambini vaccinati e non vaccinati con PHiD-CV. Nel gruppo dei vaccinati la frequenza delle prescrizioni antibiotiche per OMA è risultata significativamente inferiore, con un impatto del 21,8% (95% IC 11,5 – 30,9) (**Eythorsson 2018b**).

Sono disponibili studi di costo-efficacia condotti in diversi Paesi, che dimostrano un vantaggio nell'uso del PHiD-CV in termini di riduzione dei costi derivanti da casi di OMA (**Komakhidze 2015, Mart 2013**).

**Il vaccino pneumococcico 13 valente** è composto dalla proteina di trasporto dei polisaccaridi capsulari del PCV7, ma contiene 6 sierotipi aggiuntivi. È l'unico ad includere il sierotipo 19A, identificato come la più importante causa di malattia pneumococcica invasiva, inclusa la mastoidite (**Giannakopoulos 2014**). Inoltre, se PCV10 coniugato è in grado di modificare la colonizzazione nasofaringea quanto il PCV7, PCV13 riduce significativamente la colonizzazione dei sierotipi 1, 6A, 7F, 6C, 10A e 19F (**Rybak 2018**). In uno studio condotto in Italia su 177 bambini di una zona ad alta copertura vaccinale da PCV13 che avevano presentato otorrea in corso di OMA è stato richiesto l'esame colturale dell'essudato. Lo *Streptococcus pneumoniae* è stato isolato nel 27% dei bambini. Nel 77% dei casi si trattava di sierotipi non compresi nel vaccino PCV13 (**Marchisio 2017**).

Lau *et al* in un vasto studio osservazionale condotto nel Regno Unito hanno dimostrato che l'introduzione della vaccinazione con PCV7 era associata ad una riduzione significativa del 22% di

caso di otite media nei bambini di età inferiore ai 10 anni. Un'ulteriore riduzione del 19% era successiva all'introduzione della vaccinazione con PCV13 (**Lau 2015**).

Ben Shimol *et al* hanno condotto uno studio osservazionale prospettico in Israele reclutando tutti i casi di OMA per i quali era stato richiesto lo studio del liquido endotimpanico in bambini di età inferiore ai 3 anni, dal 2004 al 2015. Sono stati suddivisi 3 periodi: pre-PCV, PCV7, e PCV13 ed è stata valutata l'incidenza di casi di OMA da *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* non tipizzabile, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pyogenes*, e di casi di OMA a coltura negativa. Tale studio ha riportato una riduzione di OMA, sia dei casi da pneumococco che di altra eziologia batterica. Gli autori hanno ipotizzato che una protezione nei confronti di casi di OMA precoci può risultare nella prevenzione di forme successive da altri agenti (**Ben Shimol 2016**).

Lo studio osservazionale retrospettivo di Marom *et al*, ha comparato la frequenza e le caratteristiche dei ricoveri ospedalieri associati a diagnosi di OMA e di mastoidite acuta in bambini di età inferiore a 1 anno registrata nel periodo pre-PCV13 (2010-2011) con la frequenza del periodo post PCV13 (2012-2015) riportando una riduzione della durata di ospedalizzazione, della frequenza di mastoidite acuta dopo l'introduzione del PCV13 rispetto al periodo precedente (**Marom 2017**). Gli stessi autori hanno riportato una maggiore prevalenza di ceppi di pneumococco sensibili alla penicillina nei campioni di essudato dei bambini vaccinati con PCV7 o PCV13 rispetto ai non vaccinati (**Marom 2017**).

Kawai *et al* hanno condotto uno studio osservazionale retrospettivo in USA per valutare l'impatto della vaccinazione anti-pneumococcica sul numero di visite ambulatoriali per sospetto di OMA. Rispetto al periodo pre-PCV7, nel periodo post PCV13 la frequenza delle visite ambulatoriali per OMA erano ridotte del 51% (95% IC 42 - 58) nei bambini di età inferiore ai 2 anni e del 37% (95% IC 23 - 48) nei bambini dai 2 ai 4 anni. Tale dato è probabilmente influenzato dalla maggiore

accuratezza diagnostica sviluppata progressivamente negli anni (**Kawai 2018**).

Risultati contrastanti sono stati riportati da **Talathi et al** in USA. A differenza del ruolo del PCV13 nel ridurre le patologie pneumococciche invasive, l'effetto sulla riduzione dell'incidenza di OMA (26,4%) era minimo se confrontato con quello determinato da PCV7 (26%) (OR 1,02; 95% IC 0,65 – 1,60) (**Talathi 2017**). Tale studio utilizza però come criteri diagnostici di OMA solo la presenza di otorrea e di bulging, mentre in assenza di questi ultimi si poneva diagnosi di OME. Pertanto, i risultati potrebbero essere stati inficiati dalla definizione di OMA e dovrebbero essere interpretati con prudenza (**Talathi 2017**).

**Rybak et al** hanno condotto uno studio cross-sectional 2001-2016 sulla colonizzazione nasofaringea da *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis* comparando la frequenza della colonizzazione del periodo pre-PCV13 e con quella post PCV13 (dal 2013). Tale studio ha riportato una riduzione significativa dei ceppi di *Streptococcus pneumoniae* resistente alle penicilline e dall'altro lato un aumento della colonizzazione da parte dei ceppi di *Haemophilus influenzae* beta lattamasi produttore (**Rybak 2018**).

**Pichichero et al** hanno condotto uno studio prospettico osservazionale negli USA reclutando dal 2010 al 2013 i bambini sani, vaccinati con PCV13 e valutati a livello ambulatoriale per sospetta OMA. Sono stati ricercati i sierotipi presenti nel liquido endotimpanico e confrontati con quelli di un gruppo di bambini vaccinati per PCV7 e reclutati dal 2007 al 2009. I sierotipi specifici del PCV13 sono stati isolati nell'8% dei campioni nel gruppo vaccinato con PCV13 contro il 52% dei campioni prelevati nel gruppo vaccinato PCV7, con una riduzione dell'86% (95% IC 61-94; P=0,0010). La riduzione più significativa era quella del sierotipo 19A, del 91% (95% IC 58-97; P = 0,0010) (**Pichichero 2018**).

Sono disponibili anche numerosi studi di costo-efficacia in diversi Paesi che dimostrano un vantaggio nell'uso del PCV13 in termini di riduzione dei costi derivanti da casi di OMA in bambini

vaccinati e non vaccinati (**Shen 2018, Maurer 2016, Gouveia M 2017, Tyo 2011**). In numerosi paesi quali Canada, Perù, Colombia, Svezia, Italia e Danimarca la vaccinazione con PCV13 ha una costo-efficacia superiore a quella del PHiD-CV (**Earnshaw 2012, Gomez 2013, Klok 2013, Mezones-Holguin 2015, Ordóñez JE 2015, Castiglia 2017**).

In altri paesi quali Nuova Zelanda e Giappone è stata invece riportata un'analisi costo-efficacia della vaccinazione con PHiD-CV migliore rispetto a quella con PCV13 (**Shiragami 2014, Varghese 2018**). Sulla base di tale risultato, in Nuova Zelanda nel 2017 il PCV13 è stato sostituito dal PHiD-CV (**Varghese 2018**).

In Croazia, l'analisi costo-efficacia non ha evidenziato un vantaggio dell'uso della vaccinazione anti-pneumococcica, né di PHiD-CV né del PCV13 (**Vučina 2015**).

In conclusione, dall'analisi complessiva delle evidenze si evince che la vaccinazione anti-pneumococcica è efficace nella prevenzione nel primo anno di vita, sulla base dei risultati della revisione Cochrane (**Fortanier 2014**) e di un successivo RCT di buona qualità (**Tregnaghi 2014**). Per quanto riguarda la prevenzione delle ricorrenze, la revisione Cochrane e un RCT di buona qualità (**Palmu 2015**) non riscontrano un sicuro vantaggio in termine di significatività con l'utilizzo della vaccinazione coniugata, mentre 1 RCT di qualità moderata non incluso nella Cochrane (**Gisselson-Solen 2011**) oltre a numerosi studi osservazionali, mostrano tutti risultati coerenti in termini di riduzione dell'incidenza di OMA.

#### Raccomandazione 3:

**Si raccomanda di eseguire la vaccinazione anti-pneumococcica per prevenire il primo episodio di OMA (raccomandazione positiva forte) e le ricorrenze (raccomandazione positiva debole)**

#### Quesito n° 4. Qual è il ruolo della timpanostomia?

Il posizionamento di tubi timpanostomici per la profilassi chirurgica dell'OMA ricorrente è un argomento controverso. La timpanostomia è stata ampiamente studiata per la prevenzione dell'otite media essudativa in presenza o in assenza di OMA (**Mclsaac 2000, Lieberthal 2013**).

Il posizionamento di tubi timpanostomici è ampiamente utilizzato sia per l'OME che per l'OMAR (**Florentzson 2012, Rosenfeld 2013**).

Studi randomizzati hanno confrontato il numero di episodi di OMA dopo timpanostomia e in assenza di chirurgia. Due RCT hanno dimostrato una riduzione del numero medio di episodi di OMA dopo timpanostomia in 6 mesi di follow up (**Gonzalez 1986, Shin 2008**). Uno studio randomizzato ha confrontato la frequenza di OMA in 3 gruppi: il primo riceveva placebo, il secondo assumeva profilassi con amoxicillina e il terzo veniva sottoposto a timpanostomia. Tale trial ha evidenziato da un lato una minore frequenza di OMA nei bambini in profilassi antibiotica, mentre non vi era differenza significativa tra chi riceveva timpanostomia e placebo (**Casselbrant 1992**).

Uno studio multicentrico non randomizzato ha mostrato miglioramento della qualità di vita in termini di miglioramento dell'udito, stress emotivo, preoccupazioni del caregiver.

Il posizionamento di tubi timpanostomici risultava associato a complicanze quali modificazioni anatomiche della membrana timpanica, atrofia focale, timpanosclerosi (32%) e perforazione cronica nel 2,2% dei casi per tubi short term e nel 16% in caso di quelli long term (**Kay 2001**).

La revisione sistematica di Lous *et al* ha incluso 5 RCT, di cui 3 controllati con terapia antibiotica, 2 placebo-controllati, 2 con gruppo di controllo senza trattamento, per un totale di 519 bambini. La timpanostomia risultava in grado di prevenire un episodio di OMA o di impedire ad un bambino di incontrare un nuovo episodio di OMA, ogni 2-5 bambini trattati. Risultati simili erano riportati dopo 6 mesi di profilassi antibiotica (**Lous 2011, AMSTAR II qualità moderata**). La revisione sistematica di

Hellström *et al* ha analizzato 63 studi, randomizzati e non randomizzati, per valutare l'efficacia della timpanostomia in termini di riduzione di episodi di OMA e di miglioramento della qualità di vita. Per gli autori l'evidenza non era sufficiente per supportare l'efficacia della timpanostomia nei confronti dell'OMAR (**Hellström 2011; AMSTAR II qualità molto bassa**).

Kujala *et al* hanno condotto uno studio randomizzato in Finlandia su 300 bambini, dai 10 mesi ai 2 anni di età, con OMA ricorrente senza effusione cronica. La popolazione è stata randomizzata in 3 gruppi: uno sottoposto a posizionamenti di tubi timpanostomici e adenoidectomia, il secondo sottoposto solo a posizionamento di tubi timpanostomici mentre il terzo gruppo fungeva da controllo. I bambini sono stati seguiti per 12 mesi. L'outcome primario era rappresentato dal fallimento terapeutico, definito come almeno due episodi di OMA in 2 mesi, 3 in 6 mesi o effusione persistente per 2 mesi. Il fallimento è risultato significativamente meno frequente in caso di posizionamento di tubi timpanostomici e adenoidectomia (-18%; 95% IC -30 - -6%,  $P < 0,004$ ) e posizionamenti di tubi timpanostomici da soli (-13%; 95% IC -25% - -1%;  $P < 0,04$ ) rispetto al controllo. È stato inoltre valutato il numero di episodi di OMA nei tre gruppi. È stata riportata una riduzione significativa dei casi di OMA dopo posizionamento dei tubi timpanostomici con e senza adenoidectomia del 46% e del 32% rispettivamente, rispetto al gruppo di controllo e una differenza significativa dell'intervallo di tempo per l'insorgenza di un nuovo episodio di OMA tra chi aveva ricevuto solo il posizionamento dei tubi ed il gruppo di controllo ( $P = 0,01$ ) e il gruppo che aveva ricevuto anche adenoidectomia ( $P = 0,002$ ) rispetto al gruppo di controllo (**Kujala 2012**). Tale studio include tuttavia numerose limitazioni: non sono state valutate la presenza di perforazione spontanea, l'ipertrofia adenoidea con fibroscopia e pertanto i gruppi potevano non essere comparabili. Inoltre, non è stata valutata la durata della persistenza in sede del tubo di drenaggio, né la presenza di otorrea da tubo di drenaggio. Lo stesso gruppo ha valutato il miglioramento della qualità di vita dopo posizionamento di tubi timpanostomici associato o

meno ad adenoidectomia. Lo score globale e i parametri della preoccupazione dei caregiver risultavano migliorati nel tempo, senza tuttavia alcuna differenza significativa tra i due gruppi (Kujala 2014).

La metanalisi di Steele *et al* ha incluso studi che hanno valutato l'efficacia del posizionamento di tubi timpanostomici in bambini con otite media cronica essudativa (COME) (54 studi) e OMAR (8 studi). È stato riportato che i bambini con COME trattati con timpanostomia, se confrontati con quelli seguiti con vigile attesa, presentavano una netta riduzione della soglia uditiva ad un follow up di 1-3 mesi ma non a 12-24 mesi. Nella popolazione dei bambini con OMA ricorrente, quelli sottoposti a posizionamento di tubo di drenaggio presentavano un minore numero di episodi di OMA, rispetto alla vigile attesa e al placebo, ma l'evidenza si basa su casistiche limitate (Steele 2017).

La metanalisi di Mikals ha valutato l'efficacia dell'associazione dell'intervento di adenoidectomia al posizionamento di tubi timpanostomici. L'*outcome* primario era il numero di reinterventi di timpanostomia, gli *outcomes* secondari erano il numero di episodi di OMAR, OME ed otorrea. L'associazione all'adenoidectomia risultava associata ad un minore numero di reinterventi per timpanostomia in bambini di età superiore ai 4 anni. Non vi erano invece differenze in termini di episodi OMAR (Mikals 2014).

La revisione Cochrane di Venekamp *et al* ha analizzato 5 RCT (805 bambini) che comparavano l'inserzione bilaterale di tubi timpanostomici associata o meno a adenoidectomia con vigile attesa, profilassi antibiotica o placebo, in bambini fino ai 16 anni di vita. Gli *outcome* valutati erano la proporzione di bambini senza episodi di OMA a 3-6 mesi di follow up e l'assenza di perforazione timpanica persistente. L'*outcome* secondario valutava la frequenza di bambini con recidiva dopo oltre 12 mesi, il numero totale di episodi di OMA, la qualità di vita, la presenza di essudato endotimpanico e altri effetti avversi. Gli autori concludono per una lieve riduzione delle recidive di OMA nei bambini sottoposti a posizionamento di

tubi timpanostomici rispetto alla vigile attesa e al placebo con una riduzione di 1,5 episodi di OMA nei sei mesi successivi alla chirurgia, rispetto alla vigile attesa (Venekamp 2018, AMSTAR II qualità elevata; Kujala 2012).

#### Raccomandazione 4:

**Il posizionamento di tubi timpanostomici può essere effettuato in casi selezionati di OMA ricorrente che non abbiano risposto a tutte le altre strategie preventive (raccomandazione positiva debole).**

#### Quesito n° 5. Qual è il ruolo della profilassi antibiotica?

La profilassi antibiotica è stata considerata per decenni un'opzione primaria per la prevenzione dell'OMA, con il rationale di ridurre la colonizzazione batterica naso-faringea e di conseguenza diminuire la frequenza di OMA. Tuttavia, è stato ormai largamente dimostrato che le infezioni virali delle alte vie aeree sono la principale causa di OMA (Nokso-Koivisto 2015). Pertanto, l'efficacia dell'uso degli antibiotici per la terapia e la profilassi è stata messa in discussione e ampiamente studiata.

In studi più datati l'antibiotico profilassi (penicillina V, amoxicillina o azitromicina) veniva somministrata in modo intermittente (Prellner 1994, Foglè-Hansson 2003, Berman 1992, Peterson 1990), mentre studi più recenti hanno analizzato l'efficacia di una profilassi continua per tutta la durata del periodo invernale o per un anno (Marchisio 1996, Rosenfiels 2003, Leach 2006, Cheong KH 2012).

La revisione Cochrane di Leach *et al* ha incluso 16 studi randomizzati controllati di cui 14 in cieco, per un totale di 1.461 bambini, sull'uso di una profilassi antibiotica continua per almeno 6 settimane rispetto a placebo o a mancato trattamento per la prevenzione di OMA e OME cronica. Tutti i bambini erano a rischio di OMA o con storia di OMAR. Gli antibiotici utilizzati erano sulfisoxazolo (25-50 o 75 mg/kg/die), trimetoprim-sulfametoxazolo (12 mg/kg/die), amoxicillina (20 o 50 mg/kg/die),

penicillina V (25 mg/kg/die) in genere per 3-6 mesi, somministrati in una o due dosi al giorno. 293/800 bambini (37%) nel gruppo trattato e 368/661 (56%) nel gruppo di controllo ha sperimentato almeno un episodio di OMA durante il periodo di intervento con un RR di 0,65 (95% IC 0,53 – 0,79). È stata stimata una riduzione del 21%, che equivale a dire che bisognerebbe trattare 5 bambini (95% IC 4-6) per prevenire che un bambino sperimenti un episodio di OMA durante la profilassi. Inoltre, è stato riportato che la profilassi antibiotica era associata in media a 1,5 episodi in meno di OMA per anno di profilassi, in corso di trattamento (**Leach 2006**, AMSTAR II qualità elevata).

I risultati di tale meta-analisi devono essere tuttavia interpretati con cautela in quanto gli studi analizzati avevano criteri di inclusione differenti, diversi tipi di antibiotici impiegati e tempi di follow-up variabili. Inoltre, la maggior parte degli studi è stata effettuata prima della diffusione della vaccinazione anti-pneumococcica.

Nella revisione sistematica di Cheong *et al* sono stati inclusi 4 studi che confrontavano l'impiego di antibiotico-profilassi e il placebo nella prevenzione dell'OMA in termini di riduzione di ricorrenze, frequenza di casi di OMA e tempo totale con OMA. Sebbene non sia stato possibile effettuare una pooled-analysis, è stato riportato che l'antibiotico-profilassi è un metodo efficace per prevenire la ricorrenza (3 studi), la frequenza di casi di OMA (2 studi) e il tempo totale con OMA (2 studi), con un'efficacia superiore al posizionamento di tubi timpanostomici e all'adenoidectomia (**Cheong KH 2012**, AMSTAR II qualità molto bassa).

In conclusione, alcuni studi dimostrano una riduzione statisticamente significativa del numero di episodi di OMA rispetto a placebo. Tuttavia, l'importanza clinica di tali risultati è oggetto di discussione in letteratura, considerando anche il numero limitato di eventi di OMA evitati su un lungo periodo di tempo, il rischio di eventi avversi e la possibilità di selezionare batteri resistenti. Inoltre, la maggior parte degli studi è stata effettuata prima della diffusione della vaccinazione anti-pneumococcica.

#### Raccomandazione 5:

**La profilassi antibiotica non è raccomandata nella prevenzione di OMA ricorrente tranne in casi selezionati (*Raccomandazione negativa debole*).**

#### Quesito n° 6. Qual è il ruolo dello Xilitolo?

Lo xilitolo è un pentitolo che si trova in natura in frutti come prugne, fragole, lamponi. È un dolcificante non cariogeno ampiamente utilizzato per la produzione di gomme da masticare, paste dentifricie e medicinali. Alcuni dati della letteratura suggeriscono che l'aggiunta di xilitolo all'1% e al 5% nel terreno di crescita è associato a una riduzione della crescita *in vitro* e che l'esposizione a xilitolo al 5% è associata alla riduzione dell'adesione cellulare di *Streptococcus pneumoniae* (**Kontiokari 1995**, **Kontiokari 1998**). La metanalisi di Danhauer *et al*, che aveva incluso 4 RCT, concludeva per una significativa efficacia dello xilitolo nella prevenzione dei casi di OMA (RR 0,68; 95% IC 0,57 – 0,83 (**Danhauer 2010**, qualità bassa).

La più recente revisione sistematica Cochrane, condotta nel 2016, ha individuato 3 RCT per un totale di 1826 bambini sani finlandesi che frequentavano la comunità infantile. Il gruppo trattato con xilitolo per 2-3 mesi (in qualsiasi formulazione) ha presentato una minore incidenza di OMA rispetto al gruppo di controllo (RR 0,75; 95% IC 0,65 – 0,88). È stato inoltre riportato che nei bambini di età inferiore ai 2 anni, e quindi non in grado di utilizzare la gomma da masticare, l'uso di soluzioni a base di xilitolo è risultato associato ad una riduzione del rischio di OMA del 30%. Negli studi che includevano bambini di età superiore, capaci di utilizzare la gomma da masticare, la riduzione del rischio di OMA era del 41%. L'uso di xilitolo per un breve periodo di tempo, soltanto durante un'infezione respiratoria acuta o in bambini ad elevato rischio di OMA non è invece risultato associato a una riduzione della frequenza di OMA (**Azarpazhooh 2016**; AMSTAR II qualità elevata). Questa meta-analisi ha alcune limitazioni: l'età media dei bambini inclusi era più elevata di quella dei bambini che solitamente presentano l'OMA, in

quanto non erano inclusi i bambini sotto i 2 anni di età; inoltre lo schema di somministrazione applicato negli studi inclusi non è facilmente applicabile nella quotidianità (ad esempio assunzione 5 volte al giorno dopo 5 pasti per 5 minuti).

Il trial randomizzato controllato condotto da Vernacchio *et al* ha valutato l'efficacia della somministrazione di una soluzione di xilitolo 5g per 3 volte al giorno in termini di riduzione della incidenza di OMA in bambini dai 6 mesi ai 5 anni di età con fattori di rischio per OMA. Sono stati reclutati 326 bambini, 160 trattati con xilitolo e 166 con placebo. Tra i due gruppi non sono state osservate differenze nell'incidenza di OMA né in termini di utilizzo della terapia antibiotica dopo 90 giorni di terapia (Vernacchio 2014).

In conclusione, i dati disponibili suggeriscono che l'assunzione di xilitolo potrebbe prevenire l'insorgenza di OMA e che la formulazione in gomme masticabili / compresse sembra essere più efficace rispetto a quella in sciroppo. Tuttavia, vi sono problemi pratici da considerare: i bambini di età inferiore ai 2 anni, che sono quelli a maggior rischio di OMA, non possono assumerle in modo sicuro. Inoltre, per essere efficace, lo xilitolo dovrebbe essere somministrato frequentemente, da 3 a 5 volte al giorno. (Azarpazhooh 2016, Lieberthal 2013).

#### Raccomandazione 6:

**L'utilizzo di xilitolo, in qualsiasi formulazione, non è raccomandato per la prevenzione di OMA (raccomandazione negativa debole)**

#### Quesito n° 7. Qual è il ruolo della somministrazione di probiotici?

Gli studi sull'efficacia dei probiotici nella prevenzione delle infezioni respiratorie, in particolare dell'OMA, sono scarsi e spesso contraddittori (Niittynen 2012).

In alcuni studi randomizzati placebo-controllati in doppio cieco la riduzione di incidenza di OMA

osservata è risultata non significativa e solo marginale (Hatakka K 2007, Rautava 2009, Cohen 2013).

Uno studio randomizzato placebo-controllo in doppio cieco ha riportato che la ricorrenza di OMA in bambini che ricevevano una capsula/die di probiotici (*Lactobacillus rhamnosus* GG e LC705, *Bifidobacterium breve* 99 e *Propionibacterium freudenreichii* JS) era simile a quella dei bambini ricevanti placebo (Hatakka K 2007).

In uno studio randomizzato placebo-controllo in doppio cieco in Finlandia, 72 bambini sono stati randomizzati a ricevere somministrazione quotidiana dei probiotici (*Lactobacillus rhamnosus* GG e *Bifidobacterium lactis* Bb-12) o placebo per 12 mesi. Il gruppo ricevente i probiotici era associato a minore incidenza di OMA (RR 0,44; 95% IC 0,21 - 0,90; p = 0,014) e ad un uso di antibiotici significativamente inferiore (RR 0,52; 95% IC 0,29 - 0,92; P = 0,015). D'altra parte, non era riportata una modifica della colonizzazione faringea da *Streptococcus pneumoniae* o *Haemophilus influenzae*, mentre risultava aumentata la colonizzazione da *Moraxella catarrhalis* (OR 1,79) (Rautava 2009).

In un trial randomizzato placebo-controllo in doppio cieco, 224 bambini (7-13 mesi di età) ad alto rischio di OMA erano randomizzati a ricevere una formula supplementata con probiotici (*Streptococcus thermophilus* CC 2496, *Streptococcus salivarius* DSM 13084 e *L. rhamnosus* LPR CGMCC 1.3724) e prebiotici (Raftilose/ Raftiline) o a ricevere solo una formula semplice. Durante il follow up i due gruppi non hanno mostrato differenze significative in termini di incidenza di OMA (IRR 1,0; 95% IC 0,8 - 1,2), di infezioni respiratorie (IRR 0,9; 95% IC 0,7 - 1,2) né di frequenza di terapia antibiotica (IRR 1,0; 95% IC 0,8 - 1,2), che era prescritta soprattutto per casi di OMA. Non era evidenziabile neppure una differenza nella composizione della colonizzazione nasofaringea nei due gruppi (Cohen 2013).

La metanalisi di Liu *et al* di 4 RCT ha invece riportato una riduzione del rischio (RR 0,76; 95% IC 0,64 - 0,91) di OMA in 1.805 bambini dai 0 ai 18 anni che

assumevano probiotici a base di *Lactobacillus rhamnosus* GG vs placebo (Liu 2013).

Alcuni studi hanno valutato l'efficacia di probiotici topici, somministrati tramite spray nasale. Il microrganismo più studiato è lo *Streptococcus α-haemoliticus*, agente infettivo a basso potere patogeno e che può interferire con la replicazione di altri patogeni del nasofaringe frequentemente associati all'OMA (Santagati 2012). La somministrazione di tale probiotico ha mostrato risultati inizialmente promettenti. In uno studio randomizzato, 43 bambini sono stati sottoposti per 4 mesi a spray nasale con 5 ceppi di *Streptococcus α-haemoliticus* vs. spray nasale con placebo (Tano 2002). La proporzione di bambini con OMA era simile nei due gruppi (AHS: 44%; placebo: 40%) e non è stata dimostrata una differenza in termini di colonizzazione naso-faringea (Tano 2002).

La profilassi con lo *Streptococcus α-haemoliticus* è stata abbandonata per la possibilità di causare infezioni (Roos 2001).

Più recentemente la letteratura si è focalizzata sullo *Streptococcus salivarius*, uno *Streptococcus α-haemoliticus* AHS isolato da soggetti sani, mai associato a infezione. *S. salivarius* è un potenziale probiotico nasofaringeo in relazione alle proprietà immunomodulatorie, antinfiammatorie e battericide e al suo buon profilo di sicurezza (Power 2008).

Studi sull'efficacia del *S. salivarius* 24 SMB sono promettenti (La Mantia 2017, Marchisio 2015). In uno studio randomizzato controllato, 100 bambini con storia di OMA sono stati randomizzati a ricevere uno spray nasale con *S. salivarius* 24 SMB o con placebo in ogni narice due volte al giorno per 5 giorni consecutivi per 3 mesi consecutivi e sono stati monitorizzati con visite mensili e in caso di febbre o sintomi suggestivi di OMA per 6 mesi. Non è stata registrata una differenza significativa in termini di numero di bambini che sviluppavano almeno un episodio di AOM tra i due gruppi. Tuttavia, valutando i soli bambini colonizzati da *S. salivarius* 24 SMB, il numero di episodi di OMA risultava significativamente inferiore rispetto ai bambini non colonizzati (42,8% vs 13,6%;  $p = 0,03$ );

analogamente l'utilizzo della terapia antibiotica era inferiore nei bambini colonizzati rispetto ai non colonizzati (67,8% vs 95,5%;  $p = 0,029$ ). Nello studio osservazionale retrospettivo di bassa qualità di La Mantia *et al*, bambini con storia di OMA sono stati randomizzati a ricevere, in caso di episodio di OMA, solo terapia antibiotica (gruppo A) o terapia antibiotica seguita da somministrazione di spray nasale con *S. salivarius* 24 SMB per 3 mesi (gruppo B). L'outcome primario era valutare il numero di episodi di OMA nell'inverno successivo. 74 bambini (68,5%) del gruppo A vs 15 (9,4%) del gruppo B ha mostrato lo stesso numero di episodi di OMA presentati nello stesso periodo dell'anno precedente,  $p < 0,0001$ . Inoltre, l'analisi intergruppo ha mostrato una differenza significativa in termini di numero di episodi di OMA ( $p < 0,0001$ ) (La Mantia 2017). La randomizzazione arbitraria e in aperto e l'assenza di un vero gruppo di controllo riduce la qualità di questa evidenza. Uno studio italiano retrospettivo includente 133 bambini (3-14 anni) trattati con *Streptococcus salivarius* K12 per 3 mesi riporta una riduzione degli episodi di otite del 70% rispetto alla stagione precedente (Di Pierro 2018). Limiti di questo studio sono tuttavia il disegno retrospettivo e la mancanza di un gruppo di controllo.

#### Raccomandazione 7

**L'uso dei probiotici orale per la prevenzione di OMA non è raccomandato (raccomandazione negativa debole). L'uso dei probiotici topici per la prevenzione di OMA non è raccomandato sulla base delle scarse evidenze disponibili (raccomandazione negativa debole).**

#### Quesito n° 8. Qual è il ruolo dell'integrazione con Vitamina D?

Diversi studi hanno valutato gli effetti della supplementazione in Vitamina D sul numero infezioni respiratorie ricorrenti (Principi 2013). I dati relativi alla prevenzione dell'OMA sono ancora scarsi. Cayir *et al* hanno condotto uno studio

randomizzato caso-controllo in singolo cieco, includendo bambini con OMA e un gruppo di controllo di bambini sani. Sono stati reclutati 169 bambini, 88 casi e 81 controlli, divisi in gruppi secondo il livello basale sierico di 25 OH vitamina D. Il numero dei bambini con livello deficitario ( $< 15$  ng/dL) è risultato significativamente più alto nel gruppo dei bambini affetti da OMA rispetto al controllo ( $p < 0,004$ ) (**Cayir 2014**). La metanalisi di Li *et al* ha analizzato 5 studi (4 in popolazioni pediatriche ed 1 in popolazione adulta), per un totale di 16.689 soggetti in cui sono stati dosati i livelli di vitamina D. I partecipanti con diagnosi di OMA presentavano livelli di 25 OH vitamina D più bassi rispetto ai soggetti senza OMA. In particolare, il gruppo di partecipanti con OMA ma non quello con otite media cronica essudativa, era associato a bassi livelli di 25 OH vitamina D (**Li 2016**).

In un trial italiano randomizzato in doppio cieco, placebo-controllo, in bambini con storia di OMAR di 1-5 anni di età, il numero di bambini con OMA è risultato significativamente inferiore nel gruppo che aveva ricevuto 1000 UI/die di Vitamina D<sub>3</sub> da novembre a marzo, rispetto al gruppo di controllo ( $p = 0,03$ ). Inoltre, la differenza è risultata significativa per i bambini con pregressa OMA non complicata ( $p < 0,001$ ) ma non per i bambini con storia di episodi associati a otorrea spontanea (**Marchisio 2013**).

#### Raccomandazione 8

**L'uso di vitamina D per la prevenzione di OMA non è raccomandato sulla base delle scarse evidenze disponibili (raccomandazione negativa debole).**

#### Quesito n° 9. Qual è il ruolo di altre terapie complementari?

L'uso della medicina complementare è stato proposto come alternativa o supplemento alla tradizionale profilassi antibiotica (**Marchisio 2011, Bukutu 2008**). Uno studio randomizzato controllato, open-label, ha studiato l'efficacia di un prodotto tradizionale giapponese, juzen-taiho-to (JTT) nella prevenzione dell'OMA in bambini a rischio. Gli episodi di OMA risultavano ridotti del 57% rispetto a bambini che avevano ricevuto solo la prevenzione tradizionale ( $0,61 \pm 0,54$  vs  $1,07 \pm 0,72$  AOM episodi/mese  $P = 0,005$ ) (**Ito 2017**).

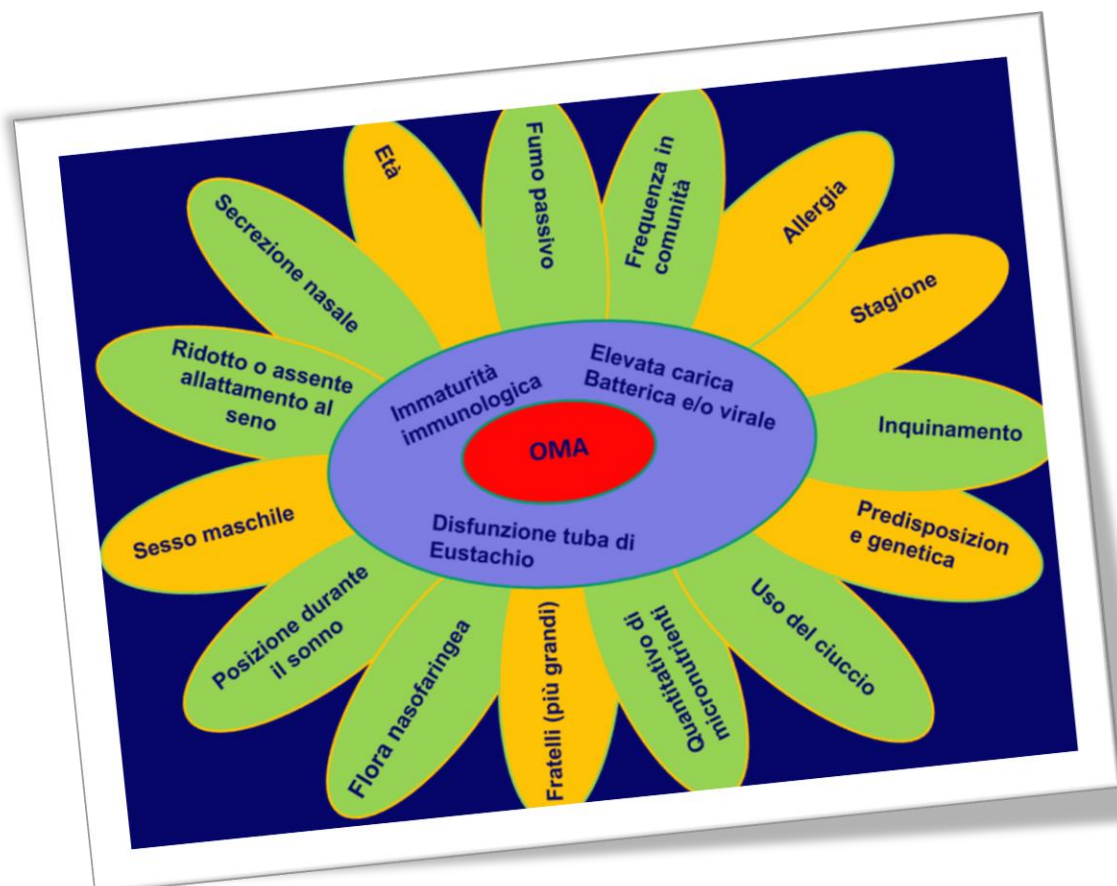
Una revisione Cochrane sull'impiego della supplementazione con zinco ha incluso 10 studi condotti in paesi a medio-basso income, per un totale di 6.820 bambini di età inferiore ai 5 anni, a cui lo zinco è somministrato ai fini di prevenzione della polmonite. L'evidenza di efficacia dello zinco nel ridurre l'incidenza di OMA non è univoca: la supplementazione appare efficace in un gruppo di bambini trattati per malnutrizione grave, ma tale dato si basa su un piccolo trial (39 bambini) e dovrebbe quindi essere interpretato con prudenza (**Gulani 2014**, AMSTAR II qualità elevata).

Sebbene alcuni trial abbiamo valutato l'impiego di terapie complementari per la prevenzione dell'OMA, gli studi disponibili sono gravati da importanti limiti metodologici e non è possibile raggiungere conclusioni definitive riguardo alla loro sicurezza ed efficacia.

**Raccomandazione 9. L'uso di terapie complementari per la prevenzione di OMA non è raccomandato sulla base delle scarse evidenze disponibili. Raccomandazione negativa debole.**

Figura 7.

La margherita dei fattori di rischio: i petali gialli rappresentano i fattori non modificabili mentre i petali verdi rappresentano i fattori di rischio modificabili



## Bibliografia Prevenzione

- Alexandrino AS, Santos R, Melo C, Bastos JM, Postiaux G. Caregivers' education vs rhinopharyngeal clearance in children with upper respiratory infections: impact on children's health outcomes Eur J Pediatr. 2017;176:1375-1383.
- Alexandrino AS, Santos R, Melo C, Bastos JM. Impact of caregivers' education regarding respiratory infections on the health status of day-care children: a randomized trial. Fam Pract. 2016;33:476-81.
- Alexandrino AS, Santos R, Melo C, Bastos JM. Risk factors for respiratory infections among children attending day care centres. Fam Pract. 2016;33:161-6
- Alho OP, Laara E, Oja H, et al. Public health impact of various risk factors for acute otitis media in northern Finland. Am J Epidemiol 1996;143:1149-1156
- Amani S, Yarmohammadi P. Study of Effect of Household Parental Smoking on Development of Acute Otitis Media in Children Under 12 Years. Glob J Health Sci. 2015. 2;8:81-8.
- Azarpazhooh A, Lawrence HP, Shah PS. Xylitol for preventing acute otitis media in children up to 12 years of age. Cochrane Database Syst Rev. 2016:CD007095.
- Ben-Shimol S, Givon-Lavi N, Leibovitz E, Raiz S, Greenberg D, Dagan R. Impact of Widespread Introduction of Pneumococcal Conjugate Vaccines on Pneumococcal and Nonpneumococcal Otitis Media. Clin Infect Dis. 2016. 1;63:611-8.
- Berman S, Nuss R, Roark R, Huber-Navin C, Grose K, Herrera M. Effectiveness of continuous vs. intermittent amoxicillin to prevent episodes of otitis media. Pediatr Infect Dis J. 1992;11:63-67.
- Bielska DE, Kurpas D, Nitsch-Osuch A, Gomółka E, Oldak E, Chlabicz S, Owłasiuk A. Exposure to environmental tobacco smoke and respiratory tract infections in pre-school children - a cross-sectional study in Poland. Ann Agric Environ Med. 2015;22:524-9.
- Black S, Shinefield H, Fireman B, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Pediatr Infect Dis J 2000;19:187-195
- Block SL, Heikkinen T, Toback SL, Zheng W, Ambrose CS. The efficacy of live attenuated influenza vaccine against influenza-associated acute otitis media in children. Pediatr Infect Dis J. 2011;30:203-7.
- Bluestone CD. Epidemiology. In : Otitis media in infants and children. Bluestone CD & Klein Jo (eds). BC Decker Inc. 2007. p 73-100
- Bowatte G, Tham R, Allen KJ, Tan DJ, Lau M, Dai X, Lodge CJ. Breastfeeding and childhood acute otitis media: a systematic review and meta-analysis. Acta Paediatr. 2015;104:85-95
- Bowatte G, Tham R, Perret JL, Bloom MS, Dong G, Waidyatillake N et al. Air Pollution and Otitis Media in Children: A Systematic Review of Literature. Int J Environ Res Public Health. 2018. 3;15. pii: E257
- Bhutta MF. Epidemiology and pathogenesis of otitis media: construction of a phenotype landscape. Audiol Neurotol. 2014;19:210-23.
- Bukutu C, Deol J, Vohra S. Complementary, holistic, and integrative medicine: therapies for acute otitis media. Pediatr Rev. 2008;29:193-9
- Cuhaci Çakir B, Beyazova U, Kemaloğlu YK, Özkan S, Gündüz B, Özdek A. Effectiveness of pandemic influenza A/H1N1 vaccine for prevention of otitis media in children. Eur J Pediatr. 2012;171:1667-71
- Casselbrant M. Epidemiology In: Hamilton OB, Decker, editors. Evidence-based otitis media; 1999. p. 117-36.
- Casselbrant ML, Kaleida PH, Rockette HE, et al. Efficacy of antimicrobial prophylaxis and of tympanostomy tube insertion for prevention of recurrent acute otitis media: results of a randomized clinical trial. Pediatr Infect Dis J. 1992;11:278-286
- Casselbrant ML, Mandel EM, Doyle WJ. Information on comorbidities collected by history is useful for assigning Otitis Media risk to children. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2016 ;85:136-40.
- Cayir A, Turan MI, Ozkan O, Cayir Y. Vitamin D levels in children diagnosed with acute otitis media. J Pak Med Assoc. 2014;64:1274-7.
- Casselbrant ML, Mandel EM, Fall PA, Rockette HE, Kurs-Lasky M, Bluestone CD, Ferrell RE. The heritability of otitis media: a twin and triplet study. JAMA. 1999 Dec 8;282(22):2125-30.
- Cheong KH, Hussain SS. Management of recurrent acute otitis media in children: systematic review of the effect of different interventions on otitis media recurrence, recurrence frequency and total recurrence time. J Laryngol Otol 2012;126:874-85
- Clarke C, Bakaletz LO, Ruiz-Guiñazú J, Borys D, Mrkvan T. Impact of protein D-containing pneumococcal conjugate vaccines on non-typeable Haemophilus influenzae acute otitis media and carriage. Expert Rev Vaccines. 2017;16:1-14.
- Cohen R, Martin E, de La Rocque F, et al. Probiotics and prebiotics in preventing episodes of acute otitis media in high-risk children: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Pediatr Infect Dis J. 2013;32:810-4.
- Csákányi Z, Czinner A, Spangler J, Rogers T, Katona G. Relationship of environmental tobacco smoke to otitis media (OM) in children. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2012;76:989-93.
- Daly Ka, Hoffman HJ, Kvaerner KJ, et al. Epidemiology, natural history, and risk factors: Panel Report from the Ninth International Research Conference on Otitis Media. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2010; 74:231-40.
- Damm O, Eichner M, Rose MA, Knuf M, Wutzler P, Liese JG, Krüger H, Greiner W. Public health impact and cost-effectiveness of intranasal live attenuated influenza vaccination of children in Germany. Eur J Health Econ. 2015;16:471-88
- Danhauer JL, Johnson CE, Corbin NE, Bruccheri KG. Xylitol as a prophylaxis for acute otitis media: systematic review. Int J Audiol. 2010;49:754-61.
- de Hoog ML, Venekamp RP, van der Ent CK, Schilder A, Sanders EA, Damoiseaux RA, Bogaert D, Uiterwaal CS, Smit HA, Bruijning-Verhagen P. Impact of early daycare on healthcare resource use related to upper respiratory tract infections during childhood: prospective WHISTLER cohort study. BMC Med. 2014. 26;12:107.
- Deng Q, Lu C, Jiang W, Zhao J, Deng L, Xiang Y. Association of outdoor air pollution and indoor renovation with early childhood ear infection in China. Chemosphere. 2017;169:288-296.
- Di Pierro F, Rizzo P, Poggi E, Timitilli A, Bolloli S, Bruno M, Caneva E, Campus R, Giannattasio A. Use of Streptococcus salivarius K12 to reduce the incidence of pharyngo-tonsillitis

- and acute otitis media in children: a retrospective analysis in not-recurrent pediatric subjects. *Minerva Pediatr.* 2018;70:240-245.
- Dostál M, Průcha M, Rychlíková E, Pastorková A, Srám RJ. Differences between the spectra of respiratory illnesses in children living in urban and rural environments. *Cent Eur J Public Health.* 2014;22:3-11.
  - Duffy LC, Faden H, Wasielewski R, Wolf J, Krystofik D. Exclusive breastfeeding protects against bacterial colonization and day care exposure to otitis media. *Pediatrics.* 1997;100:E7
  - Earnshaw SR, McDade CL, Zanotti G, Farkouh RA, Strutton D. Cost-effectiveness of 2 + 1 dosing of 13-valent and 10-valent pneumococcal conjugate vaccines in Canada. *BMC Infect Dis.* 2012. 24;12:101.
  - Eskola J, Kilpi T, Palmu A, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med* 2001;344:403-409
  - Esposito S, Baggi E, Bianchini S, et al. Role of vitamin D in children with respiratory tract infections. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2013;26:1-13
  - Eythorsson E, Hrafnkelsson B, Erlendsdóttir H, Gudmundsson SA, Kristinsson KG, Haraldsson A Decreased Acute Otitis Media With Treatment Failure After Introduction of the Ten-valent Pneumococcal Haemophilus influenzae Protein D Conjugate Vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 2018;37:361-366.
  - Eythorsson E, Sigurdsson S, Hrafnkelsson B, Erlendsdóttir H, Haraldsson Á, Kristinsson KG. Impact of the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine on antimicrobial prescriptions in young children: a whole population study. *BMC Infect Dis.* 2018. 4;18:505.
  - Ewald H, Briel M, Vuichard D, Kreutle V, Zhydkov A, Gloy V. The Clinical Effectiveness of Pneumococcal Conjugate Vaccines: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Dtsch Arztebl Int.* 2016. 4;113:139-46.
  - Florentzon R, Finizia C. Transmyringal ventilation tube treatment: a 10-year cohort study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2012;76:1117-22
  - Foglé-Hansson M, White P, Hermansson A. Pathogens in acute otitis media--impact of intermittent penicillin V prophylaxis on infant nasopharyngeal flora. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2003;67:511-6.
  - Fortanier AC, Venekamp RP, Boonacker CW, Hak E, Schilder AG, Sanders EA, Damoiseaux RA. Pneumococcal conjugate vaccines for pre-venting otitis media. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;4:CD001480,
  - Fortunato F, Martinelli D, Cappelli MG, Cozza V, Prato R. Impact of Pneumococcal Conjugate Universal Routine Vaccination on Pneumococcal Disease in Italian Children. *J Immunol Res.* 2015;2015:206757.
  - Giannakopoulos P, Chrysovergis A, Xirogianni A, Nikolopoulos TP, Radiotis A, Lebessi E et al. Microbiology of acute mastoiditis and complicated or refractory acute otitis media among hospitalized children in the postvaccination era. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33:111-3.
  - Gisselsson-Solén M, Henriksson M, Hermansson M Åsa M. Effect of pneumococcal conjugate vaccination on nasopharyngeal carriage in children with early onset of acute otitis media – a randomized controlled trial *Acta Oto-Laryngologica.* 2015; 135: 7–13
  - Gisselsson-Solén M, Melhus A, Hermansson A. Pneumococcal vaccination in children at risk of developing recurrent acute otitis media - a randomized study. *Acta Paediatr.* 2011;100:1354-8.
  - Gisselsson-Solén M, Henriksson G, Hermansson A, Melhus A. Risk factors for carriage of AOM pathogens during the first 3 years of life in children with early onset of acute otitis media. *Acta Otolaryngol.* 2014;134:684-90.
  - Gisselsson-Solén M. Trends in otitis media incidence after conjugate pneumococcal vaccination; a national observational study. *Pediatr Infect Dis J.* 2017;36:1027–1031.
  - Girguis MS, Strickland MJ, Hu X, Liu Y, Chang HH, Kloog I, Belanoff C, Bartell SM, Vieira VM. Exposure to acute air pollution and risk of bronchiolitis and otitis media for preterm and term infants. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2018;28:348-357.
  - Gomez JA, Tirado JC, Navarro Rojas AA, Castrejon Alba MM, Topachevskiy O. Cost-effectiveness and cost utility analysis of three pneumococcal conjugate vaccines in children of Peru. *BMC Public Health.* 2013.30;13:1025.
  - Gonzalez C, Arnold JE, Woody EA, et al. Prevention of recurrent acute otitis media: chemoprophylaxis versus tympanostomy tubes. *Laryngoscope.* 1986;96: 1330–1334
  - Gouveia M, Fiorentino F, Jesus G, Costa J, Borges M. Cost-effectiveness of the 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Children in Portugal. *Pediatr Infect Dis J.* 2017 ;36:782-787.
  - Greenberg D, Givon-Lavi N, Broides A, Blancovich I, Peled N, Dagan R. The contribution of smoking and exposure to tobacco smoke to *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* carriage in children and their mothers. *Clin Infect Dis.* 2006.1;42:897-903
  - Gulani A, Sachdev HS Zinc supplements for preventing otitis media. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014.29;:CD006639.
  - Håberg SE1, Bentdal YE, London SJ, Kvaerner KJ, Nystad W, Nafstad P. Prenatal and postnatal parental smoking and acute otitis media in early childhood. *Acta Paediatr.* 2010;99:99-105.
  - Hatakka K, Blomgren K, Pohjavuori S, et al. Treatment of acute otitis media with probiotics in otitis-prone children-a double-blind, placebo-controlled randomised study. *Clin Nutr* 2007;26:314-21SE
  - Hatakka K., Piirainen L., Pohjavuori S., Poussa T., Savilahti E., Korpela R. Factors associated with acute respiratory illness in day care children. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases,* 2010; 42: 704–711.
  - Heikkinen T, Block SL, Toback SL, Wu X, Ambrose CS. Effectiveness of intranasal live attenuated influenza vaccine against all-cause acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32:669-74.
  - Hellström S, Groth A, Jörgensen F, Pettersson A, Ryding M, Uhlén I, Boström KB. Ventilation tube treatment: a systematic review of the literature. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;145:383-95.
  - Hoberman A, Greenberg DP, Paradise JL, et al. Effectiveness of inactivated influenza vaccine in preventing acute otitis media in young children: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290: 1608-16.
  - Hoffman HJ, Daly KA, Bainbridge KE, Casselbrant ML, Homøe P, Kvestad E, Kvaerner KJ, Vernacchio L. Panel 1: Epidemiology, natural history, and risk factors. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;148(4 Suppl):E1-E25.
  - Holl K, Rosenlund M, Giaquinto C, Silfverdal SA, Carmona A, Larcombe J et al. The Impact of Childhood Acute Otitis Media on Parental Quality of Life in a Prospective Observational Cohort Study. *Clin Drug Investig.* 2015;35:613-24.

- Iannitti T, Palmieri B. Therapeutical use of probiotic formulations in clinical practice. Clin Nutr 2010;29:701-25
- Ito M, Maruyama Y, Kitamura K, Kobayashi T, Takahashi H, Yamanaka N, Harabuchi Y, Origasa H, Yoshizaki T. Randomized controlled trial of juzen-taiho-to in children with recurrent acute otitis media.;44:390-397.
- Jansen AG, Hak E, Veenhoven RH, Damoiseaux RA, Schilder AG, Sanders EA. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing otitis media. Cochrane Database Syst Rev. 2009; 15:CD001480.
- Johansson Kostenniemi U, Palm J, Silfverdal SA. Reductions in otitis and other respiratory tract infections following childhood pneumococcal vaccination. Acta Paediatr. 2018;30.
- Kaur R, Morris M, Pichichero ME. Epidemiology of Acute Otitis Media in the Postpneumococcal Conjugate Vaccine Era. Pediatrics. 2017;140: pii: e20170181
- Kawai K, Adil EA, Barrett D, Manganello J, Kenna MA. Ambulatory Visits for Otitis Media before and after the Introduction of Pneumococcal Conjugate Vaccination. J Pediatr. 2018;26. pii: S0022-3476(18)30760-1.
- Kay DJ, Nelson M, Rosenfeld RM. Metaanalysis of tympanostomy tube sequelae. Otolaryngol Head Neck Surg. 2001;124: 374–380
- Kim JB, Park DC, Cha CI, Yeo SG. Relationship between pediatric obesity and otitis media with effusion. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2007; 133 : 379 – 82.
- Klok RM, Lindkvist RM, Ekelund M, Farkouh RA, Strutton DR. Cost-effectiveness of a 10- versus 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in Denmark and Sweden. Clin Ther. 2013; 35:119-34.
- Koivunen P, Uhari M, Luotonen J, et al. Adenoidectomy versus chemoprophylaxis and placebo for recurrent acute otitis media in children aged under 2 years: randomised controlled trial. BMJ. 2004; 328(7438):487
- Komakhidze T, Hoestlandt C, Dolakidze T, Shakhnazarova M, Chlikadze R, Kopaleishvili N, Goginashvili K, Kherkheulidze M, Clark AD, Blau J. Cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination in Georgia. Vaccine. 2015. 7;33:A219-26.
- Kontiokari T, Uhari M, Koskela M. Antiadhesive effects of xylitol on otopathogenic bacteria. Antimicrob Agents Chemother 1998;41:563-5
- Kontiokari T, Uhari M, Koskela M. Effect of xylitol on growth of nasopharyngeal bacteria in vitro. Antimicrob Agents Chemother 1995;39:1820-3
- Kujala T, Alho O-P, Luotonen J, Kristo A, Uhari M, Renko M et al. Tympanostomy With and Without Adenoidectomy for the Prevention of Recurrences of Acute Otitis Media Pediatr Infect Dis J 2012;31: 565–569
- Kujala T, Alho OP, Kristo A, Uhari M, Renko M, Pokka T, Koivunen P. Quality of life after surgery for recurrent otitis media in a randomized controlled trial. Pediatr Infect Dis J. 2014 ;33:715-9.
- La Mantia I, Varricchio A, Ciprandi G. Bacteriotherapy with *Streptococcus salivarius* 24SMB and *Streptococcus oralis* 89a nasal spray for preventing recurrent acute otitis media in children: a real-life clinical experience. Int J Gen Med. 2017 19;10:171-175.
- Labout JA, Duijts L, Lebon A, de Groot R, Hofman A, Jaddoe VV, Verbrugh HA, Hermans PW, Moll HA. Risk factors for otitis media in children with special emphasis on the role of colonization with bacterial airway pathogens: the Generation R study. Eur J Epidemiol. 2011;26:61-6.
- Lau WC, Murray M, El-Turki A, Saxena S, Ladhani S, Long P, Sharland M, Wong IC, Hsia Y. Impact of pneumococcal conjugate vaccines on childhood otitis media in the United Kingdom. Vaccine. 2015. 22;33:5072-9
- Leach AJ, Morris PS. Antibiotics for the prevention of acute and chronic suppurative otitis media in children. Cochrane Database Syst Rev 2006;4:CD004401
- Lee SK, Yeo SG. Relationship between pediatric obesity and otitis media with effusion. Curr Allergy Asthma Rep 2009; 9:465 – 72.
- Li HB, Tai XH, Sang YH, Jia JP, Xu ZM, Cui XF, Dai S. Association between vitamin D and development of otitis media: A PRISMA-compliant meta-analysis and systematic review. Medicine (Baltimore). 2016;95:e4739.
- Lieberthal AS, Carroll AE, Chonmaitree T, Ganiats TG, Hoberman A, Jackson MA et al. The Diagnosis and Management of Acute Otitis Media. Pediatrics 2013, 131 e964-e999;
- Littorin N, Ahl J, Uddén F, Resman F, Riesbeck K. Reduction of *Streptococcus pneumoniae* in upper respiratory tract cultures and a decreased incidence of related acute otitis media following introduction of childhood pneumococcal conjugate vaccines in a Swedish county. BMC Infect Dis. 2016. 11;16:407
- Liu S, Hu P, Du X, Zhou T, Pei X. Lactobacillus rhamnosus GG supplementation for preventing respiratory infections in children: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. Ind Ped 377, 2013.
- Lous J, Ryborg CT, Thomsen JL. A systematic review of the effect of tympanostomy tubes in children with recurrent acute otitis media. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2011;75:1058-61.
- Lubianca Neto JF, Hemb L, Silva DB. Systematic literature review of modifiable risk factors for recurrent acute otitis media in childhood. J Pediatr (Rio J) 2006; 82:87- 96
- Magnus MC, Vestreim DF, Nystad W, Håberg SE, Stigum H, London SJ, Bergsaker MA, Caugant DA, Aaberge IS, Nafstad P. Decline in early childhood respiratory tract infections in the Norwegian mother and child cohort study after introduction of pneumococcal conjugate vaccination. Pediatr Infect Dis J. 2012;31:951-5
- Manzoli L, Schioppa F, Boccia A, Villari P. The efficacy of influenza vaccine for healthy children: a meta-analysis evaluating potential sources of variation in efficacy estimates including study quality. Pediatr Infect Dis J. 2007;26:97-106
- Marchisio P, Principi N, Sala E, Lanzoni L, Sorella S, Massimini A. Comparative study of once-weekly azithromycin and once-daily amoxicillin treatments in prevention of recurrent acute otitis media in children. Antimicrob Agents Chemother. 1996; 40: 2732–2736
- Marchisio P, Esposito S, Bianchini S, et al. Efficacy of injectable trivalent virosomal-adjuvanted inactivated influenza vaccine in preventing acute otitis media in children with recurrent non-complicated or complicated acute otitis media. Pediatr Infect Dis J 2009;28:855-9
- Marchisio P, Bellussi L, Di Mauro G, et al. Acute otitis media: from diagnosis to prevention. Summary of the Italian guideline. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2010;74:1209-16
- Marchisio P, Bianchini S, Galeone C, Baggi E, Rossi E, Albertario G, Torretta S, Pignataro L, Esposito S, Principi N. Use of complementary and alternative medicine in children with recurrent acute otitis media in Italy. Int J Immunopathol Pharmacol. 2011;24:441-9

- Marchisio P, Consonni D, Baggi E, Zampiero A, Bianchini S, Terranova L, Tirelli S, Esposito S, Principi N. Vitamin D supplementation reduces the risk of acute otitis media in otitis-prone children. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32:1055-60.
- Marchisio P, Nazzari E, Torretta S, Esposito S, Principi N. Medical prevention of recurrent acute otitis media: an updated overview. *Expert Rev. Anti infect. Ther.* 2014. 12; 611-620
- Marchisio P, Santagati M, Scillato M, Baggi E, Fattizzo M. *Streptococcus salivarius* 24SMB administered by nasal spray for the prevention of acute otitis media in otitis-prone children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015;34:2377-83
- Marchisio P, Esposito S, Picca M, Baggi E, Terranova L, Orenti A, Biganzoli E, Principi N; Milan AOM Study Group. Serotypes not included in 13-Valent Pneumococcal Vaccine as Causes of Acute Otitis Media with Spontaneous Tympanic Membrane Perforation in a Geographic Area with High Vaccination Coverage. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36:521-523.
- Marom T, Israel O, Gavriel H, Pitaro J, Baker AA, Eviatar E. Comparison of first year of life acute otitis media admissions before and after the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2017;97:251-256.
- Marom T, Bookstein Peretz S, Schwartz O, Goldfarb A, Oron Y, Tamir SO. Impact of Pneumococcal Conjugate Vaccines on Selected Head and Neck Infections in Hospitalized Israeli Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36:314-318.
- Marom T, Avraham E, Cinamon U, Tamir SO. The effect of immunization with pneumococcal conjugated vaccines on *Streptococcus pneumoniae* resistance patterns in acute otitis media. *J Microbiol Immunol Infect*. 2017;50:714-717
- Martí SG, Colantonio L, Bardach A, Galante J, Lopez A, Caporale J, Knerer G, Gomez JA, Augustovski F, Pichon-Riviere A. A cost-effectiveness analysis of a 10-valent pneumococcal conjugate vaccine in children in six Latin American countries. *Cost Eff Resour Alloc*. 2013. 30;11:21
- Maurer KA, Chen HF, Wagner AL, Hegde ST, Patel T, Boulton ML, Hutton DW. Cost-effectiveness analysis of pneumococcal vaccination for infants in China. *Vaccine*. 2016 7;34:6343-6349.
- McCormick DP, Jennings K, Ede LC, Alvarez-Fernandez P, Patel J, Chonmaitree T. Use of symptoms and risk factors to predict acute otitis media in infants. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2016;81:55-9.
- McIsaac WJ, Coyte PC, Croxford R, Asche CV, Friedberg J, Feldman W. Otolaryngologists' perceptions of the indications for tympanostomy tube insertion in children. *CMAJ*. 2000;162:1285-1288
- Mezones-Holguin E, Canelo-Aybar C, Clark AD, Janusz CB, Jauregui B, Escobedo-Palza S, Hernandez AV, Vega-Porras D, González M, Fiestas F, Toledo W, Michel F, Suárez VJ. Cost-effectiveness analysis of 10- and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines in Peru. *Vaccine*. 2015. Suppl 1:A154-66.
- Mikals SJ, Brigger MT. Adenoidectomy as an adjuvant to primary tympanostomy tube placement: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;140:95-101.
- Niemela M, Pihakari O, Pokka T, et al. Pacifier as a risk factor for acute otitis media: a randomized, controlled trial of parental counseling. *Pediatrics* 2000; 106: 483-488
- Niittynen L, Pitkäranta A, Korpela R. Probiotics and otitis media in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2012;76:465-70
- Nokso-Koivisto J, Marom T, Chonmaitree T. Importance of viruses in acute otitis media. *Curr Opin Pediatr*. 2015;27:110-5.
- Norhayati MN, Ho JJ, Azman MY. Influenza vaccines for preventing acute otitis media in infants and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017. 17;10:CD010089.
- Nowak AJ, Niemelä M, Uhari M, et al. Pacifier as a Risk Factor for Acute Otitis Media. *Pediatrics* 2002;109:351-353
- Ochoa-Gondar O, Figuerola-Massana E, Vila-Corcoles A, Aguirre CA, de Diego C, Satue E, Gomez F, Raga X; EPIVAC Study Group. Epidemiology of *Streptococcus pneumoniae* causing acute otitis media among children in Southern Catalonia throughout 2007-2013: Incidence, serotype distribution and vaccine's effectiveness. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2015;79:2104-8
- Oliveira JR, Bouzas ML, Cardoso MR, Barral A, Nascimento-Carvalho C. Frequency of complications and the effects of pneumococcal vaccination in young children with acute respiratory tract infection. *Acute Respiratory Infection and Wheeze Study Group Phase I and II. Vaccine*. 2016.17;34:2556-61.
- Ordóñez JE, Orozco JJ. Cost-effectiveness analysis of the available pneumococcal conjugated vaccines for children under five years in Colombia. *Cost Eff Resour Alloc*. 2015. 10;13:6
- Palmu AA, Jokinen J, Borys D, Nieminen H, Ruokokoski E, Siira L, Puumalainen T, Lommel P, Hezareh M, Moreira M, Schuerman L, Kilpi TM. Effectiveness of the ten-valent pneumococcal *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV10) against invasive pneumococcal disease: a cluster randomised trial. *Lancet*. 2013. 19;381(9862):214-22.
- Palmu AA, Jokinen J, Nieminen H, Rinta-Kokko H, Ruokokoski E, Puumalainen T, Borys D, Lommel P, Traskine M, Moreira M, Schuerman L, Kilpi TM. Effect of pneumococcal *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV10) on outpatient antimicrobial purchases: a double-blind, cluster randomised phase 3-4 trial. *Lancet Infect Dis*. 2014;14:205-12.
- Palmu AA, Jokinen J, Nieminen H, Rinta-Kokko H, Ruokokoski E, Puumalainen T, et al. Effectiveness of the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine against tympanostomy tube placements in a cluster-randomized trial. *Pediatr Infect Dis J* 2015. 34:1230-5
- Palmu AA, Rinta-Kokko H, Nohynek H, Nuorti JP, Jokinen J. Impact of National Ten-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Program on Reducing Antimicrobial Use and Tympanostomy Tube Placements in Finland. *Pediatr Infect Dis J*. 2018;37:97-102.
- Paradise JL, Rockette JE, Colborn K et al. Otitis media in 2,253 Pittsburgh-area infants: prevalence and risk factors during the first two years of life. *Pediatrics* 1997;99:318-333
- Park M, Han J, Jang MJ, Suh MW, Lee JH, Oh SH, Park MK. Air pollution influences the incidence of otitis media in children: A national population-based study. *PLoS One*. 2018;13:e0199296.
- Pavia M, Bianco A, Nobile CG, Marinelli P, Angelillo IF. Efficacy of pneumococcal vaccination in children younger than 24 months: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2009;123:e1103-10.
- Peterson L, Peterson KE, Peterson LR. Intermittent antimicrobial prophylaxis for recurrent acute otitis media. *J Infect Dis*. 1990;161:806-7.
- Pichichero ME, Casey JR, Almudevar A. Nonprotective responses to pediatric vaccines occur in children who are otitis prone. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32:1163-8- Erratum in: *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33:80.

- Pichichero, M.E. Ten-Year Study of the Stringently Defined Otitis-prone Child in Rochester, NY. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35:1033–1039
- Pichichero M, Kaur R, Scott DA, Gruber WC, Trammel J, Almudevar A, Center KJ. Effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination for protection against acute otitis media caused by *Streptococcus pneumoniae* in healthy young children: a prospective observational study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018;2:561-568.
- Poehling KA, Szilagyi PG, Grijalva CG, et al. Reduction of frequent otitis media and pressure-equalizing tube insertions in children after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics* 2007;119:707-15.
- Power DA, Burton JP, Chilcott CN, et al. Preliminary investigations of the colonisation of upper respiratory tract tissues of infants using a paediatric formulation of the oral probiotic *Streptococcus salivarius* K12. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008;27:1261-3
- Prellner K, Fogl -Hansson M, J rgensen F, Kalm O, Kamme C. Prevention of recurrent acute otitis media in otitis-prone children by intermittent prophylaxis with penicillin. *Acta Otolaryngol*. 1994;114:182–187
- Principi N, Tagliabue C, Tenconi R, Esposito S. Probiotics and prevention of pediatric upper respiratory tract infections. *Eur J Inflam* 2013;11:581-9
- Principi N, Marchisio P, Terranova L, Zampiero A, Baggi E, Daleno C, Tirelli S, Pelucchi C, Esposito S. Impact of vitamin D administration on immunogenicity of trivalent inactivated influenza vaccine in previously unvaccinated children. *Hum Vaccin Immunother*. 2013;9:969-74+
- Prins-van Ginkel AC, Buijning-Verhagen PC, Uiterwaal CS, van der Ent CK, Smit HA, de Hoog ML. Acute Otitis Media During Infancy Parent reported Incidence and Modifiable Risk. *Pediatr Infect Dis J* 2017;36:245–249
- Prymula R, Peeters P, Chrobok V, et al. Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both *Streptococcus pneumoniae* and non-typable *Haemophilus influenzae*: a randomised double-blind efficacy study. *Lancet* 2006;367:740-8.
- Rautava S, Salminen S, Isolauri E. Specific probiotics in reducing the risk of acute infections in infancy - a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Nutr* 2009;101:1722-6
- Rye MS, Blackwell JM, Jamieson SE. Genetic susceptibility to otitis media in childhood. *Laryngoscope*. 2012 Mar;122(3):665-75.
- Rye MS, Warrington NM, Scaman ES, Vijayasekaran S, Coates HL, Anderson D, Pennell CE, Blackwell JM, Jamieson SE. Genome-wide association study to identify the genetic determinants of otitis media susceptibility in childhood. *PLoS One*. 2012;7(10):e48215.
- R  met M, L  fgren J, Alho OP, Hallman M. Surfactant protein-A gene locus associated with recurrent otitis media. *J Pediatr*. 2001 Feb;138(2):266-8.
- Roos K, Ha  kansson EG, Holm S. Effect of recolonisation with "interfering" alpha streptococci on recurrences of acute and secretory otitis media in children: randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2001;322:210-12
- Rosenblut A, Rosenblut M, García K, Maul X, Santolaya ME. Frequency of Acute Otitis Media in Children Under 24 Months of Age Before and After the Introduction of the 10-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Into the National Immunization Program in Chile. *Pediatr Infect Dis J*. 2018;37:132-134.
- Rosenfeld RM, Schwartz SR, Pynnonen MA, Tunkel DE, Hussey HM, Fichera JS, Grimes AM, Hackell JM, Harrison MF, Haskell H, Haynes DS, Kim TW, Lafreniere DC, LeBlanc K, Mackey WL, Nettekville JL, Pipan ME, Raol NP, Schellhase KG. Clinical practice guideline: Tympanostomy tubes in children. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;149:S1-35.
- Rosenfeld RM. Clinical pathway for acute otitis media. In: Rosenfeld RM, Bluestone CD, eds. *Evidence-Based Otitis Media*. 2nd ed. Hamilton, Canada: BC Decker; 2003: 280–302
- Rovers MM, Numans ME, Langenbach E, Grobbee DE, Verheij TJ, Schilder AG. Is pacifier use a risk factor for acute otitis media? A dynamic cohort study. *Fam Pract*. 2008b;25:233-6.
- Rybak A, Levy C, Bonacorsi S, B  chet S, Vi   le Sage F, Elbez A, Varon E, Cohen R. Antibiotic Resistance of Potential Otopathogens Isolated From Nasopharyngeal Flora of Children With Acute Otitis Media Before, During and After Pneumococcal Conjugate Vaccines Implementation. *Pediatr Infect Dis J*. 2018;37:e72-e78
- Saarinen UM. Prolonged breast feeding as prophylaxis for recurrent otitis media. *Acta Paediatr Scand*. 1982;71:567-71.
- S  ez-Llorens X, Rowley S, Wong D, et al. Efficacy of 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine against acute otitis media and nasopharyngeal carriage in Panamanian children – a randomized controlled trial. *Hum Vaccin Immunother*. 2017. 3;13:1-16
- Santagati M, Scillato M, Patane   F, et al. Bacteriocin-producing oral streptococci and inhibition of respiratory pathogens. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2012;65: 23-31
- Sasaki A, Kunitomo M, Takeno S, Sumiya T, Ishino T, Sugino H, Hirakawa K. Influence of pneumococcal conjugate vaccines on acute otitis media in Japan. *Auris Nasus Larynx*. 2017: S0385-8146.
- Seaberg RM, Chadha NK, Hubbard BJ et al. Chorda tympani nerve function in children: relationship to otitis media and body mass index. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010; 74 : 1393 – 6).
- Shea KM, Weycker D, Stevenson AE, Strutton DR, Pelton SI. Modeling the decline in pneumococcal acute otitis media following the introduction of pneumococcal conjugate vaccines in the US. *Vaccine*. 2011.19;29:8042-8
- Shen K, Wasserman M, Liu D, Yang YH, Yang J, Guzauskas GF, Wang BCM, Hilton B, Farkouh R. Estimating the cost-effectiveness of an infant 13-valent pneumococcal conjugate vaccine national immunization program in China. *PLoS One*. 2018. 25;13:e0201245.
- Shin JJ, Stinnett SS, Hartnick CJ. Pediatric recurrent acute otitis media. In: Shin JJ, Hartnick CJ, Randolph GW, eds. *Evidence- Based Otolaryngology*. New York, NY: Springer; 2008:91–95 203.
- Sidell D, Shapiro NL, Bhattacharyya N. Laryngoscope. Obesity and the Risk of Chronic Rhinosinusitis, Allergic Rhinitis, and Acute Otitis Media in School-Age Children 2013; Laryngoscope.123:2360-3.
- Sigurdsson S, Kristinsson KG, Erlendsdóttir H, Hrafnkelsson B, Haraldsson Decreased Incidence of Respiratory Infections in Children After Vaccination with Ten-valent Pneumococcal Vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34:1385-90.
- Sigurdsson S, Eythorsson E, Hrafnkelsson B, Erlendsdóttir H, Kristinsson KG, Haraldsson   . Reduction in All-Cause Acute Otitis Media in Children <3 Years of Age in Primary Care Following Vaccination With 10-Valent Pneumococcal *Haemophilus influenzae* Protein-D Conjugate Vaccine: A

- Whole-Population Study. *Clin Infect Dis*. 2018 28;67:1213-1219.
- Shiragami M, Mizukami A, Leeuwenkamp O, Mrkvan T, Delgleize E, Kurono Y, Iwata S. Cost-Effectiveness Evaluation of the 10-Valent Pneumococcal Non-typeable Haemophilus influenzae Protein D Conjugate Vaccine and 13-Valent Pneumococcal Vaccine in Japanese Children. *Infect Dis Ther*. 2014. 20.
  - Stamboulidis K, Chatzaki D, Poulakou G, Ioannidou S, Lebesse E, Katsarolis I, Sypsa V, Tsakanikos M, Kafetzis D, Tsolia MN. The impact of the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine on the epidemiology of acute otitis media complicated by otorrhea. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30:551-5
  - Steele DW, Adam GP, Di M, Halladay CH, Balk EM, Trikalinos TA. Effectiveness of Tympanostomy Tubes for Otitis Media: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2017;139. pii: e20170125
  - Suarez V, Michel F, Toscano CM, Bierrenbach AL, Gonzales M, Alencar AP, Ruiz Matus C, Andrus JK, de Oliveira LH. Impact of pneumococcal conjugate vaccine in children morbidity and mortality in Peru: Time series analyses. *Vaccine*. 2016. 7;34:4738-4743.
  - Suaya JA, Gessner BD, Fung S, Vuocolo S, Scaife J, Swerdlow DL, Isturiz RE, Arguedas AG. Acute otitis media, antimicrobial prescriptions, and medical expenses among children in the United States during 2011-2016. *Vaccine*. 2018. 26;36(49):7479-7486
  - Sugino H, Tsumura S, Kunimoto M, Noda M, Chikui D, Noda C, Yamashita M, Watanabe H, Ishii H, Tashiro T, Iwata K, Kono T, Tsumura K, Sumiya T, Takeno S, Hirakawa K. Influence of Pneumococcal Conjugate Vaccine on Acute Otitis Media with Severe Middle Ear Inflammation: A Retrospective Multicenter Study. *PLoS One*. 2015 8;10:e0137546
  - Talathi S, Gupta N, Sethuram S, Khanna S, Sitnitskaya Y. Otitis Media in Fully Vaccinated Preschool Children in the Pneumococcal Conjugate Vaccine Era. *Glob Pediatr Health*. 2017
  - Tano K, Grahns Ha°kansson E, Holm SE, Hellstro°m S. A nasal spray with alpha-haemolytic streptococci as long term prophylaxis against recurrent otitis media. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2002;62: 17-23
  - Taylor S, Marchisio P, Vergison A, Harriague J, Hausdorff WP, Haggard M. Impact of pneumococcal conjugate vaccination on otitis media: a systematic review. *Clin Infect Dis*. 2012;54:1765-73
  - Torretta S, Marchisio P, Cappadona M, Baggi E, Pignataro L. Habitual use of push and pull plastic bottle caps is more prevalent among children with recurrent acute otitis media. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2013;77:1179-82.
  - Tregnaghi MW, Sáez-Llorens X, López P, Abate H, Smith E, Póseleman A, Calvo A et al. Efficacy of pneumococcal nontypable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) in young Latin American children: A double-blind randomized controlled trial. *PLoS Med*. 2014. 3;11(6):e1001657.
  - Tyo KR, Rosen MM, Zeng W, Yap M, Pwee KH, Ang LW, Shepard DS. Cost-effectiveness of conjugate pneumococcal vaccination in Singapore: comparing estimates for 7-valent, 10-valent, and 13-valent vaccines. *Vaccine*. 2011.2;29:6686-94
  - Uhari M, Mantysaari K, Niemela M. A meta-analytic review of the risk factors for acute otitis media. *CID* 1996: 22:1079-1083
  - van Ingen G, Li J, Goedegebure A, Pandey R, Li YR, March ME, Jaddoe VW, Bakay M, Mentch FD, Thomas K, Wei Z, Chang X, Hain HS, Uitterlinden AG, Moll HA, van Duin CM, Rivadeneira F, Raat H, Baatenburg de Jong RJ, Sleiman PM, van der Schroeff MP, Hakonarson H. Genome-wide association study for acute otitis media in children identifies FNDC1 as disease contributing gene. *Nat Commun*. 2016 28;7:12792.
  - Varghese L, Talbot L, Govender A, Zhang XH, Mungall BA. A Cost-Effectiveness Analysis of the 10-Valent Pneumococcal Non-Typeable Haemophilus influenzae Protein D Conjugate Vaccine (PHiD-CV) Compared to the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV13) for Universal Mass Vaccination Implementation in New Zealand. *Appl Health Econ Health Policy*. 2018;16:331-345
  - Veenhoven R, Bogaert D, Uterwaal C et al. Effect of conjugate pneumococcal vaccine followed by polysaccharide pneumococcal vaccine on recurrent acute otitis media : a randomised study *Lancet* 2003; 361: 2189-2195
  - Venekamp RP, Mick P, Schilder AG, Nunez DA. Grommets (ventilation tubes) for recurrent acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018. 9;5:CD012017.
  - Vernacchio L, Corwin MJ, Vezina RM, Pelton SI, Feldman HA, Coyne-Beasley T and Mitchell AA, Xylitol Syrup for the Prevention of Acute Otitis Media. *Pediatrics* 2014;133;289
  - Vesikari T, Fleming DM, Aristegui JF, et al. Safety, efficacy, and effectiveness of cold adapted influenza vaccine-trivalent against community-acquired, culture-confirmed influenza in young children attending day care. *Pediatrics*. 2006;118:2298-312
  - Vesikari T, Forsten A, Seppä I, et al. Effectiveness of the 10-valent pneumococcal nontypeable Haemophilus influenzae protein D-conjugated vaccine (PHiD-CV) against carriage and acute otitis media-a double-blind randomized clinical trial in Finland. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2016;5:237-248.
  - Vučina VV, Filipović SK, Kožnjak N, Stamenić V, Clark AD, Mounaud B, Blau J, Hoestlandt C, Kaić B. Cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination in Croatia. *Vaccine*. 2015.7;33 Suppl 1:A209-18.
  - Wiertsema SP, Herpers BL, Veenhoven RH, Salimans MM, Ruven HJ, Sanders EA, Rijkers GT. Functional polymorphisms in the mannan-binding lectin 2 gene: effect on MBL levels and otitis media. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 117(6):1344-50.
  - Xiao Q, Liu Y, Mulholland JA, Russell AG, Darrow LA, Tolbert PE, Strickland MJ. Pediatric emergency department visits and ambient Air pollution in the U.S. State of Georgia: a case-crossover study. *Environ Health*. 2016.25;15:115.
  - Zhang Y, Xu M, Zhang J, Zeng L, Wang Y, Zheng QY. Risk factors for chronic and recurrent otitis media-a meta-analysis. *PLoS One*. 2014.23;9:e86397

*Editing terminato il 10 maggio 2019*