

## Otite Media Acuta: dalla diagnosi alla prevenzione

### *Linee Guida della Società Italiana di Pediatria*

#### **Coordinatori:**

Paola Marchisio (Milano), Nicola Principi (Milano), Luisa Bellussi (Roma)

#### **Gruppo di lavoro multidisciplinare:**

1. Antonio Affinita, rappresentante MOIGE
2. Luisa Bellussi, otorinolaringoiatra, Roma
3. Giorgio Conforti, pediatra di famiglia, Genova
4. Domenico Cuda, otorinolaringoiatra, Piacenza
5. Elio Cunsolo, otorinolaringoiatra, Modena
6. Giancarlo De Vincentiis, otorinolaringoiatra, Roma
7. Mariacristina Diana, pediatra, Genova
8. Giuseppe Di Mauro, pediatra di famiglia, Caserta (presidente SIPPS)
9. Pasquale Di Pietro, pediatra, Genova (presidente SIP)
10. Mattia Doria, pediatra di famiglia, Venezia
11. Elisa Dusi, medico, Milano
12. Giovanni Felisati, otorinolaringoiatra, Milano
13. Filippo Festini, docente di metodologia della ricerca, infermiere, Firenze
14. Elisabetta Genovese, otorinolaringoiatra, Modena
15. Riccardo Longhi, pediatra, referente per le linee guida SIP, Como
16. Nicola Mansi, otorinolaringoiatra, Napoli
17. Paola Marchisio, pediatra, Milano
18. Lorenzo Mariniello, pediatra, Caserta
19. Giuseppe Mele, pediatra di famiglia, Lecce
20. Michele Miraglia del Giudice, pediatra, Napoli
21. Giovanni Muttillio, infermiere, Milano (presidente Collegio IPASVI Milano-Lodi)
22. Carla Navone, pediatra, Pietra Ligure
23. Giuseppe Nicoletti, microbiologo, Catania
24. Andrea Novelli, farmacologo clinico, Firenze
25. Francesco Paravati, pediatra, Crotone
26. Marco Piemonte, otorinolaringoiatra, Udine
27. Lorenzo Pignataro, otorinolaringoiatra, Milano
28. Paolo Pisani, otorinolaringoiatra, Asti
29. Nicola Principi, pediatra, Milano
30. Daniele Radzik, pediatra di famiglia, Treviso
31. Salvatore Renna, pediatra, Genova
32. Francesco Scaglione, farmacologo clinico, Milano
33. Annamaria Speciale, microbiologa, Catania
34. Giovanni Vitali-Rosati, pediatra di famiglia, Firenze

#### **Società Scientifiche e Organizzazioni rappresentate**

Società Italiana di Pediatria, Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale, Società Italiana di Medicina Emergenza e Urgenza Pediatrica, Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica, Società Italiana di Infettivologia Pediatrica, Società Italiana di Malattie respiratorie infantili, Federazione Italiana Medici Pediatri, Società Italiana delle Cure Primarie Pediatriche, Società Italiana di Chemioterapia, Società Italiana di Microbiologia, Società Italiana di Otorinolaringologia e Chirurgia Cervico-Facciale, Società Italiana di Otorinolaringologia Pediatrica, Società Italiana di Scienze Infermieristiche, Collegio Infermieristico IPASVI Milano-Lodi, Associazione dei genitori: MOIGE

### **Conflitto di interessi**

Nessun componente del gruppo di lavoro ha dichiarato alcun conflitto di interesse.

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

### **Note per gli utilizzatori :**

- le decisioni cliniche sul singolo paziente richiedono l'applicazione delle raccomandazioni, fondate sulle migliori prove scientifiche, alla luce dell'esperienza clinica e di tutte le circostanze di contesto
- Il presente documento costituisce una versione integrale della LG che può essere scaricato nella sua interezza dal sito web della Società Italiana di Pediatria (<http://www.sip.it>).

Data finale di stesura: febbraio 2010

Revisione prevista: febbraio 2012

## **Premessa**

L'otite media è la patologia di più frequente riscontro in età pediatrica: oltre l'80% dei bambini al di sotto dei 3 anni di vita presenta almeno un episodio di otite media acuta (OMA) e in circa un terzo dei soggetti si evidenzia una significativa ricorrenza degli episodi (**Rovers 2004, Pelton 2005**). L'incidenza è massima nel secondo semestre di vita e successivamente decresce fino a raggiungere valori simili all'adulto intorno al 5°-6° anno di vita (**Rovers 2004**). In Europa l'incidenza di OMA in ambito ambulatoriale è pari a 268 episodi per 1000 persone-anno (CI95% 254-283) (**Liese 2009**).

Lo sviluppo di OMA è favorito da numerosi fattori: disfunzione della tuba di Eustachio, sesso maschile, appartenenza a certi gruppi razziali (Indiani Americani, Eschimesi, Aborigeni Australiani), scarso grado di pneumatizzazione della mastoide, storia familiare positiva per otite media ricorrente (predisposizione genetica), allattamento artificiale, presenza di fratelli più grandicelli, frequenza di asilo nido o scuola materna affollati a tempo pieno, scadenti condizioni igienico-sanitarie, esposizione al fumo passivo (**Uhari 1996, Paradise 1997, Lubianca Neto 2006, Bluestone & Klein 2007, Daly 2009**).

Le ricadute in termini medici, sociali ed economici sono rilevanti. Infatti, al di là dei rari casi che evolvono negativamente perché complicati dall'insorgenza di patologie gravi come la mastoidite, la meningite o l'ascesso cerebrale, l'OMA comporta sempre un rilevante impegno assistenziale perché determina quasi costantemente la richiesta di almeno una visita medica e, in una percentuale superiore al 50% dei casi la prescrizione di antibiotici ed antipiretici, con tutte le problematiche conseguenti all'uso di questi farmaci (**Mattila 2006, Rovers 2008<sup>a</sup>, Coco 2009, Grijlva 2009**). Si stima che, fino all'anno 2000, in USA venissero diagnosticati oltre 20 milioni di episodi di OMA (**Zhou 2008**). L'utilizzo degli antibiotici in corso di OMA è variabile nei diversi paesi: utilizzo molto contenuto (circa 50%) in Germania (**Schnabel 2009**), medio alto (65%) in Olanda (**Plaschaert 2006**), tuttora molto elevato negli USA (**Grijlva 2009**) e in Italia (**Moro 2009**), dove oltre l'80% degli episodi sono trattati.

I costi indiretti sono elevati e almeno equivalenti a quelli diretti (**Capra 2000**), e l'impatto sulla quotidianità del bambino e della sua famiglia molto rilevante (**Greenberg 2003**). Una recente indagine condotta online in 7 Paesi Europei, in circa 15000 famiglie, ha evidenziato un costo derivante da otite media considerevole, pur con una variabilità fra le diverse nazioni. In Spagna, Italia, Germania, Gran Bretagna e Francia, il costo annuale è stimabile in 450-950 milioni di Euro, mentre è nettamente più contenuto in Belgio e Olanda (19-32 milioni di Euro). Il costo procapite varia da 168.89 € in Olanda a 498.31€ in Gran Bretagna, con costi diretti equivalenti al 24-40% del totale (**Stolck 2008**).

I dati italiani relativi all'epidemiologia dell'OMA sono numericamente scarsi. Una ricerca condotta dalla Federazione Italiana Medici Pediatri (FIMP) stima in Italia un'incidenza di OMA nei bambini fino a 5 anni pari a 30.000 casi/100.000, assimilabili a oltre un milione di casi di OMA ogni anno (**Angeloni 2001**). Inoltre l'OMA determina, nel nostro paese, un numero rilevante di ricoveri: nel 2005 i ricoveri per OMA sono stati 9536, per un costo totale di oltre 10 milioni di Euro (**Mannocci 2009**).

Nell'ambito dello studio europeo di Stolck (**Stolck 2008**), è stato calcolato retrospettivamente l'utilizzo di risorse economiche nel campione di 2145 questionari compilati da famiglie italiane. Nel 20.6% dei casi la diagnosi di OMA aveva determinato l'assenza di un adulto dal lavoro, con una media di 19.9 ore di lavoro perse (SD  $\pm$  11.2). Oltre la metà dei genitori (83/155) si erano dichiarati preoccupati per la gran parte o per l'intera durata dell'episodio acuto. Sulla base dei dati ottenuti, il costo medio associato ad ogni diagnosi di OMA in Italia è quantificabile in 190,4 € per quanto riguarda i soli costi diretti, mentre sale a 462,4 € quando vengono inclusi anche i costi indiretti (**Vitali Rosati 2008**).

## **Necessità della presente linea guida**

Per almeno due decenni, l'OMA è stata una patologia "statica", di cui si conosceva (o si pensava di conoscere) l'incidenza (elevata o in aumento), l'eziologia (tre soli germi, con frequenza uniforme attraverso tutta l'età pediatrica), la terapia (sempre indispensabile il trattamento antibiotico), la prevenzione (complessa o inefficace) e le potenziali complicanze (rarissime).

Negli ultimi anni, si sono acquisite conoscenze che sembrano condurre a profonde modificazioni eziologiche, diagnostiche, preventive e terapeutiche.

A livello internazionale, si è tentato di fare chiarezza sui vari aspetti di una patologia che, solo apparentemente banale, ha, come ricordato, un impatto socio-economico rilevante. Oltre alla linea-guida (LG) dell'American Academy of Pediatrics (AAP) e dell'American Academy of Family Physicians, tradizionalmente considerata un punto di riferimento eccellente per il pediatra italiano, pubblicata nel 2004 (**AAP 2004**), sono state pubblicate numerose LG su OMA, volte a soddisfare le esigenze nazionali o regionali delle singole organizzazioni professionali. Le singole LG differiscono su numerosi punti-chiave: definizione di diagnosi di OMA, metodi diagnostici, indicazione alla terapia antibiotica nella fascia di età fra 6 e 24 mesi, tipo di antibiotico di prima scelta (elenco LG in allegato 1) .

In un'epoca di globalizzazione, sarebbe auspicabile che le differenze, ora addirittura regionali, fossero smussate e che, per un miglioramento complessivo (e anche più efficientemente economico) gli esperti, non solo pediatri, si confrontassero e concordassero indirizzi terapeutici comuni.

In Italia, il problema è stato finora affrontato a livello regionale (**LG della Regione Emilia-Romagna, Dossier 2007; Percorso Diagnostico-Terapeutico dell'OMA della Regione Veneto**) o locale (**LG dell'Ospedale Bambino Gesù 2008**) mentre non esistevano iniziative nazionali.

La lacuna è stata colmata dall'iniziativa della Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale che, a nome della SIP, ha sollecitato la stesura di una LG nazionale, multidisciplinare e capace di coagulare gli sforzi di diverse Società Scientifiche.

## **Scopo e destinatari della linea guida**

Scopo di questo documento è rendere disponibili le prove aggiornate e le raccomandazioni per la pratica clinica, utili a favorire una razionalizzazione condivisa nella gestione diagnostica, terapeutica e preventiva dell'episodio acuto di otite media, formulate dal gruppo multidisciplinare di esperti.

Si è deciso di considerare come punto di partenza la LG della American Academy of Pediatrics (**AAP 2004**) sulla gestione dell' otite media acuta, pubblicata nel 2004, ritenuta un modello ottimale di multidisciplinarietà. L'intento dichiarato della LG AAP 2004 era quello di valutare le evidenze pubblicate riguardo la storia naturale e la gestione dell'OMA e di proporre raccomandazioni, basate sulle evidenze, a un ampio e variegato gruppo di figure professionali, che include pediatri, otorinolaringoiatri, medici generici, personale infermieristico, medici di Pronto Soccorso.

Contrariamente alla LG dell'AAP 2004, il gruppo di stesura ha deciso di occuparsi non solo di diagnosi e terapia dell'episodio acuto, ma anche di eziologia, prevenzione e complicanze, in particolare di:

- a. criteri diagnostici e modalità ottimali di diagnosi
- b. eziologia dell'episodio acuto, evoluzione nel tempo e resistenze batteriche
- c. efficacia della terapia antibiotica e criteri di utilizzo;
- d. modalità e efficacia delle strategie di prevenzione
- e. complicanze

Inoltre si è deciso di focalizzare l'attenzione solo sul bambino "sano", escludendo cioè le seguenti categorie:

- a. soggetti con immunodepressione (acquisita o congenita)
- b. soggetti con perforazione cronica spontanea o da posizionamento di tubo di drenaggio
- c. soggetti con patologia cronica di base (es. fibrosi cistica)
- d. soggetti con malformazioni facciali

Si è inoltre concordato di escludere il periodo neonatale e i primi 2 mesi di vita, in cui la patologia è rara e gli studi disponibili sono esigui e non trattare la patologia ricorrente o quella cronica, che hanno caratteristiche del tutto diverse e peculiari dal punto di vista diagnostico, terapeutico e preventivo.

La presente LG è applicabile nella popolazione pediatrica di età compresa da 2 mesi a 18 anni.

Il gruppo multidisciplinare ha deciso di applicare criteri diagnostici rigorosi di OMA, al fine di evitare una sovrastima dei casi di questa patologia e consentire un adeguato trattamento solo dei casi con diagnosi ragionevolmente certa. In questa LG una diagnosi accurata di OMA rappresenta la premessa indispensabile, irrinunciabile e ineludibile alla gestione terapeutica.

Il documento è indirizzato a tutti i professionisti (medici di base, pediatri, otorinolaringoiatri), che trattino, sia in ambiente ambulatoriale sia ospedaliero, bambini affetti da OMA.

L'obiettivo è quello di formulare una LG che tenga conto non solo della componente medica, ma anche della società e delle possibili ricadute di comportamenti diagnostici e terapeutici diversi dall'attuale e soprattutto, del benessere, in senso globale, dei bambini.

### **Gruppo di lavoro**

Il gruppo di lavoro multidisciplinare che ha sviluppato questo documento comprende clinici rappresentativi delle principali discipline coinvolte nella diagnosi e nel trattamento della patologia dell'orecchio medio, nonché esperti di sviluppo di LG.

Le società scientifiche nazionali hanno partecipato al processo di sviluppo della LG, designando gli esperti clinici in loro rappresentanza.

Al gruppo è stato chiesto di eseguire una sistematica analisi della letteratura esistente a partire dal 2003 (limite della bibliografia della LG dell'AAP) fino al ottobre 2009 per rispondere a una serie di quesiti relativi agli argomenti sopra citati.

Il gruppo di lavoro si è riunito, in toto o in sottogruppi, più volte tra ottobre 2008 e ottobre 2009 con lo scopo di:

- identificare i quesiti clinici, le parole chiave per costruire la strategia di ricerca e le basi di dati biomediche da consultare;
- discutere la sintesi delle prove e formulare le relative raccomandazioni;
- definire il testo della LG.

### **Metodi**

La stesura del documento è stata realizzata in accordo con la metodologia del Sistema Nazionale per le linee guida (**Manuale Metodologico 2002**).

Sono stati identificati i seguenti quesiti:

1. Quali sono i criteri diagnostici per otite media acuta?
2. Come ottenere una visualizzazione adeguata della membrana timpanica?
3. Quali strumenti utilizzare per la diagnosi di otite media acuta?
4. Quali patogeni sono da considerare responsabili di otite media acuta?
5. Deve essere considerato il cambiamento dell'eziologia dell'OMA dopo vaccinazione pneumococcica?
6. La chemiosensibilità dei patogeni respiratori in Italia è simile a quella riscontrata in altri paesi?

7. Quali sono le indagini ottimali per fare diagnosi eziologica di OMA?
8. Quale trattamento analgesico utilizzare?
9. Quale è l'utilità della terapia antibiotica (beneficio atteso in termini di sintomi)?
10. Quali sono i benefici della vigile attesa e quando utilizzarla?
11. Quale molecola utilizzare nel trattamento dell'OMA?
12. Quale è il frazionamento ottimale della terapia con amoxicillina?
13. Quale è la durata ottimale della terapia antibiotica?
14. Come definire e gestire il fallimento terapeutico?
15. La terapia antibiotica per OMA riduce il rischio di ricorrenze e la durata dell'effusione endotimpanica?
16. La terapia antibiotica per OMA riduce il rischio di mastoidite?
17. Il rischio di complicanze intracraniche è maggiore nei bambini sottoposti a vigile attesa?
18. Quali trattamenti sono raccomandati in associazione alla terapia antibiotica?
19. Quale è l'efficacia delle terapie complementari o alternative nella terapia dell'OMA?
20. Quale è il ruolo della terapia topica auricolare antibiotica o steroidea nell'OMA?
21. Come diagnosticare la mastoidite acuta?
22. Come trattare la mastoidite acuta?
23. Come trattare le altre complicanze intratemporali?
24. Come trattare le complicanze intracraniche?
25. Quale è il ruolo della limitazione dei fattori di rischio nella prevenzione dell'OMA?
26. Quale è il ruolo dei vaccini antinfluenzali nella prevenzione dell'OMA?
27. Quale è il ruolo dei vaccini nella prevenzione delle infezioni respiratorie di origine batterica ?

Le ricerche sono state effettuate adottando strategie di ricerca diversificate a seconda di ciascun quesito. Per ogni quesito sono stati ricercati documenti di sintesi quali revisioni sistematiche e LG, nonché studi di disegno diverso secondo quanto ciascun quesito richiedeva. Le banche dati consultate sono state PubMed e Cochrane Database of Systematic reviews. E' stata eseguita una sistematica analisi della letteratura esistente a partire dal 2003 (limite della bibliografia della LG dell'AAP) fino ad ottobre 2009. I componenti del gruppo di lavoro hanno segnalato la bibliografia utile non reperita attraverso le ricerche eseguite online. Gli studi segnalati sono stati inclusi se giudicati pertinenti e se la data di pubblicazione era compresa nel range temporale adottato per la ricerca primaria. Sono stati tuttavia inclusi anche studi pubblicati al di fuori del range temporale, ritenuti di particolare rilevanza dal gruppo.

Sono stati interrogati i principali siti di LG per individuare i documenti di interesse. Sono stati inoltre consultati Clinical Evidence e libri riportati in bibliografia.

I documenti e gli studi sono stati selezionati nelle lingue inglese, italiana, francese.

Gli articoli reperiti sono stati condivisi da tutto il gruppo, grazie alla creazione di un sito web apposito ([www.biblioma.it](http://www.biblioma.it)), dove solo un coordinatore (PM) poteva archiviare gli articoli, mentre ogni membro del gruppo di stesura poteva accedere al materiale bibliografico, senza modificare il sito, con password personale.

### **Estrazione dei dati, sintesi delle prove e formulazione delle raccomandazioni**

I documenti e gli studi ottenuti dalla consultazione delle basi di dati sono stati selezionati da due revisori per ogni sottocommissione. Una selezione successiva è stata effettuata recuperando il testo integrale dei documenti la cui pertinenza non era sufficientemente chiara con la sola lettura del titolo o dell'abstract.

La valutazione della qualità metodologica e l'estrazione dei dati dei singoli studi sono state eseguite utilizzando le schede elaborate da Scottish Intercollegiate Guidelines

Network (SIGN) tradotte in lingua italiana, specifiche per tipologia di studio (reperibili sul sito SNLG).

Le prove derivanti dai singoli studi sono poi state sintetizzate in apposite tabelle, specifiche per singolo quesito e per disegno di studio.

La formulazione delle raccomandazioni da parte del gruppo di lavoro è avvenuta a partire dalle prove disponibili. È stato adottato il metodo di grading delle prove descritto nel Manuale metodologico PNLG, corredato da sei livelli di prova (I-VI) e cinque gradi di raccomandazione (A-E). Lo schema prevede che la decisione di raccomandare una determinata procedura dipenda da:

- la qualità delle prove scientifiche;
- il peso assistenziale;
- i costi;
- l'accettabilità;
- la praticabilità dell'intervento.

### **LIVELLI DI PROVA**

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

### **FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI**

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

### **Revisione esterna**

Il documento definito dal gruppo di lavoro, dopo la presentazione e la modificazione sulla base dei suggerimenti che sono pervenuti alla SIP Nazionale, è stato inviato a esperti esterni con il mandato esplicito di valutare la sua leggibilità e chiarezza, nonché la rilevanza clinica e l'applicabilità delle raccomandazioni.

### **Diffusione ed implementazione**

Saranno adottati e monitorati gli interventi combinati di diffusione e di implementazione attiva:

- pubblicazioni su siti internet (società scientifiche, agenzie sanitarie)
- pubblicazioni scientifiche
- incontri di formazione interattivi con medici

- presentazione a congressi nazionali e internazionali
- adattamento della linea guida alle realtà locali, attraverso la promozione di percorsi clinici integrati a livello aziendale, con attenzione posta al superamento delle eventuali barriere all'implementazione.

L'implementazione di questa LG potrà permettere di :

- ridurre l'uso inappropriato di antibiotici
- ridurre la spesa per antibiotici
- ridurre le reazioni avverse legate all'uso di antibiotici
- ridurre i ricoveri inadeguati per OMA
- ridurre l'incidenza di OMA mediante l'utilizzo di misure preventive di efficacia

**Allegati e disponibilità del testo integrale**

La linea guida per esteso è disponibile sul sito [www.sip.it](http://www.sip.it).

## DIAGNOSI

### Premessa

La diagnosi di otite media acuta (OMA) è difficile (**Rosenfeld 2002**): le circostanze in cui si effettua non sono sempre ottimali, il bambino non sempre collabora, i segni e sintomi sono spesso aspecifici e il training pre e post laurea del medico non specialista non è sufficiente.

Una diagnosi di OMA corretta è però imprescindibile: solo una accurata e precisa differenziazione dei soggetti con OMA certa rispetto ai soggetti con otite media con effusione (OME) o altre forme può, infatti, evitare trattamenti inutili e ingiustificati.

La letteratura internazionale segnala l'alto numero e la notevole rilevanza clinica degli errori diagnostici di OMA e in particolare l'elevata frequenza di sovrastima diagnostica di OMA, che viene frequentemente scelta come diagnosi in casi in realtà attribuibili a sola iperemia della membrana timpanica o a OME (caratterizzata solo da effusione endotimpanica senza segni di flogosi acuta) (**Pichichero 2001<sup>b</sup>, Wald 2003, Rothman 2003, Garbutt 2003, Blomgren 2004**) (livello di prova I).

Gli studi comparativi dimostrano che lo specializzando in pediatria compie più errori del pediatra esperto e che quest'ultimo, a sua volta, sovrastima la diagnosi di OMA più spesso dell'otorinolaringoiatra (**Pichichero 2002**). Lo stesso specialista otorinolaringoiatra di fronte a immagini otoscopiche senza il supporto della clinica effettua un rilevante numero di errate diagnosi. La scarsa capacità diagnostica è indipendente dalla provenienza geografica di pediatri e ORL (**Pichichero 2003, Pichichero 2005<sup>b</sup>**) (livello di prova I).

Gli errori diagnostici, in parte inevitabili, sono enfatizzati da differenti fattori ed in particolare da: (a) scarsa chiarezza o inesattezze nella precisazione dei criteri diagnostici (siano questi relativi ai dati anamnestici e clinici che al quadro otoscopico); (b) utilizzo di strumentario insufficiente; (c) frequente difficoltà di eseguire una corretta otoscopia per fattori limitanti la visibilità della membrana timpanica: tappi di cerume, tappi epidermici, corpi estranei nel condotto uditivo esterno (CUE); (d) scarsa collaborazione da parte del piccolo paziente che può limitare la corretta ispezione dell'orecchio.

La formazione su OMA è carente sia nel nostro paese che a livello internazionale. In un paese come gli Stati Uniti, dove da oltre 20 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, solo pochi specializzandi in pediatria sono in grado di formulare una diagnosi corretta (**Steinbach 2002, Varrasso 2006**) (livello di prova V). Nel nostro paese, la formazione è assolutamente limitata nel periodo pre-laurea e aumenta durante la specializzazione. Per i pediatri, la maggior parte della formazione avviene, tuttavia, nel periodo post-specialità (**Marchisio 2009**).

### Quesito n° 1. Quali sono i criteri diagnostici per otite media acuta?

La letteratura suggerisce di individuare criteri diagnostici limitati e rigorosi per otite media acuta. L'adozione di parametri più generici facilita la diagnosi, ma determina inevitabilmente un alto numero di falsi positivi ovvero una sovrastima di OMA. Criteri più selettivi riducono il numero di casi diagnosticati come OMA (in questo caso con alta probabilità di una diagnosi espressa correttamente), ma creano inevitabilmente una sottopopolazione di casi in cui la diagnosi resta dubbia.

La diagnosi di OMA si basa sul rilievo contemporaneo dei seguenti tre riscontri clinici (**AAP 2004**): (1) esordio acuto della sintomatologia; (2) flogosi della membrana timpanica e (3) presenza di essudato nella cassa timpanica.

L'anamnesi, che deve essere raccolta in modo preciso, consente di valutare il tempo di insorgenza della sintomatologia: un esordio acuto (entro le precedenti 72 ore) rappresenta il primo e fondamentale criterio diagnostico di OMA. I sintomi fondamentali che caratterizzano l'OMA sono: otalgia (che può manifestarsi anche con una non usuale attitudine del bambino a toccarsi o a sfregarsi l'orecchio), irritabilità, e/o febbre.

Le caratteristiche della sintomatologia sono generalmente molto variabili e poco specifiche, in quanto si sovrappongono frequentemente con la sintomatologia di una infezione non complicata a carico delle alte vie aeree (**Rothman 2003**) (livello di prova I). L'otalgia è il sintomo di per sé più affidabile come criterio diagnostico, ma può mancare nel 50 % dei casi nei bambini di età inferiore a 2 anni e fino al 35% in quelli di età superiore (**Kontiohari 1998**). Inoltre, l'individuazione del momento preciso dell'insorgenza dei sintomi può essere difficoltoso nei bambini più piccoli. La febbre è spesso citata come sintomo primario di OMA, ma essa mostra una ampia variabilità, potendo mancare in oltre la metà dei bambini (**Kontiohari 1998**) (livello di prova III).

L'otorrea, se di chiara provenienza dalla cassa timpanica attraverso una perforazione spontanea della membrana timpanica, è invece segno indiscutibile della presenza di versamento nella cassa timpanica e di acuzie.

La definizione di diagnosi certa di OMA è riportata nella tabella 1.

#### **Tabella 1 - Definizione di diagnosi certa di otite media acuta**

<p>Gli elementi per la definizione di OMA sono i seguenti:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Esordio acuto, inteso come recente (entro 72 ore) ed in genere improvviso inizio dei sintomi di infiammazione acuta dell'orecchio medio</li><li>▪ Segni di infiammazione dell'orecchio medio, inclusi iperemia e colore giallastro della membrana timpanica</li><li>▪ Presenza di essudato (effusione) nell'orecchio medio, indicata da estroflessione (bulging) della membrana timpanica o da assente/fortemente limitata mobilità o da otorrea da perforazione spontanea</li></ul>
---

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 colore giallastro (per visione in trasparenza di materiale purulento endotimpanico). In alternativa è segno obiettivo certo di OMA la presenza di otorrea con membrana timpanica perforata spontaneamente. Esempi di OMA certa sono riportati nelle figure 1 a e b.



**Figure 1a e 1b:** Esempi di quadri otoscopici di OMA certa

L'estroflessione rappresenta il segno che, singolarmente, ha la più elevata correlazione con una OMA batterica confermata da timpanocentesi ed è segno della pressione posi-

tiva esercitata dal processo infiammatorio all'interno della cavità timpanica verso la membrana timpanica, che viene dislocata verso il CUE (**Rothman 2003**).

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 semmai ad indirizzare verso una diagnosi di OME). In particolare, 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 non sono da considerare OMA (livello di prova V).

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 reflettometria (**AAP 2004**) o, in mano allo specialista ORL con altre metodiche quali otomicroscopia o videoendoscopia.

Il concetto di gravità della sintomatologia dell'OMA è tuttora poco chiaro in letteratura, essendo disponibili diverse e non sovrapponibili definizioni di gravità (**AAP 2004, Hottomi 2005, Le Saux 2005**). Come esempio, si riporta in tabella il punteggio utilizzato da Le Saux, sulla base del quale un episodio è definito lieve se la somma dei punteggi è compresa fra 0 e 2, moderato fra 3 e 7 e grave fra 8 e 15 (tabella 2).

**Tabella 2 – Esempio di punteggio per valutare la gravità clinica di OMA**  
(modificata, da Le Saux 2005)

Caratteristica	Punteggio 0	Punteggio 1	Punteggio 2	Punteggio 3
T. corporea (°C)	< 38	38.0 – 38.5	38.6 - 39.0	> 39.0
Irritabilità	assente	lieve	moderata	grave
Portare la mano all'orecchio	assente	lieve	moderata	grave
Iperemia MT*	assente	lieve	moderata	grave
Estroflessione MT*	assente	lieve	moderata	grave

\*MT = membrana timpanica

Recentemente, sono stati approntati, dal gruppo di Galveston (**Friedman 2006**) e da quello di Pittsburgh (**Shaick 2009<sup>a</sup>, Shaick 2009<sup>b</sup>**) (livello di prova I) punteggi di valutazione oggettiva, da parte dei genitori, della gravità della sintomatologia dell'episodio che sembrano essere promettenti, per quanto riguarda la possibilità di valutare nel tempo l'evoluzione della sintomatologia. Non esistono, al momento, evidenze della superiorità di un punteggio rispetto ad un altro.

**Raccomandazione 1.** Per effettuare diagnosi di OMA è necessario che sia presente il rilievo contemporaneo di tre riscontri clinici : (a) sintomatologia insorta acutamente; (b) membrana timpanica con segni evidenti di flogosi e (c) presenza di essudato nella cassa timpanica [livello di prova I/forza della raccomandazione A]

**Raccomandazione 2.** E' consigliabile graduare la gravità dei sintomi utilizzando uno dei punteggi clinici disponibili [VI/B]

## **Quesito n° 2 . Come ottenere una visualizzazione adeguata della membrana timpanica?**

Il principale problema diagnostico dell'OMA è costituito dalla difficoltà di visualizzare correttamente la membrana timpanica per poterne apprezzare le caratteristiche. L'obiettività otoscopica è un elemento essenziale e imprescindibile per la diagnosi di OMA. Tappi di cerume, tappi epidermici, corpi estranei del CUE o qualunque altra causa che copra completamente o in parte la membrana timpanica possono rendere difficile o addirittura impraticabile la valutazione otoscopica. Tale evento si presenta fino a un terzo dei pazienti con un andamento inversamente proporzionale all'età (maggiore frequenza nel primo anno di vita) (**Ahmad 2009**) (livello di prova I).

In letteratura, non esistono dati epidemiologici precisi che ci consentano di determinare quale sia il numero di casi con sospetta diagnosi di OMA (sintomi improvvisi, in particolare otalgia) che non possono essere diagnosticati per presenza di cerume. Talora la membrana è osservabile solo in parte e questo aumenta il rischio di errori diagnostici. È evidente che, in tutti questi casi va eseguita una pulizia del condotto, richiedendo, ove necessario, una visita otorinolaringoiatrica.

Diverse possono essere le modalità di rimozione del cerume a seconda della formazione specialistica di chi le attua.

### A cura del pediatra.

La rimozione del cerume è possibile con l'irrigazione con acqua tiepida del canale uditivo (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 (spesso di difficile e pericoloso impiego sul bambino, 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** (modificata, da Roland 2008)

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

**Raccomandazione 3.** Per una otoscopia diagnostica è essenziale una visualizzazione il più possibile completa della membrana timpanica, con un canale uditivo esterno libero da cerume o corpi estranei [V/B]

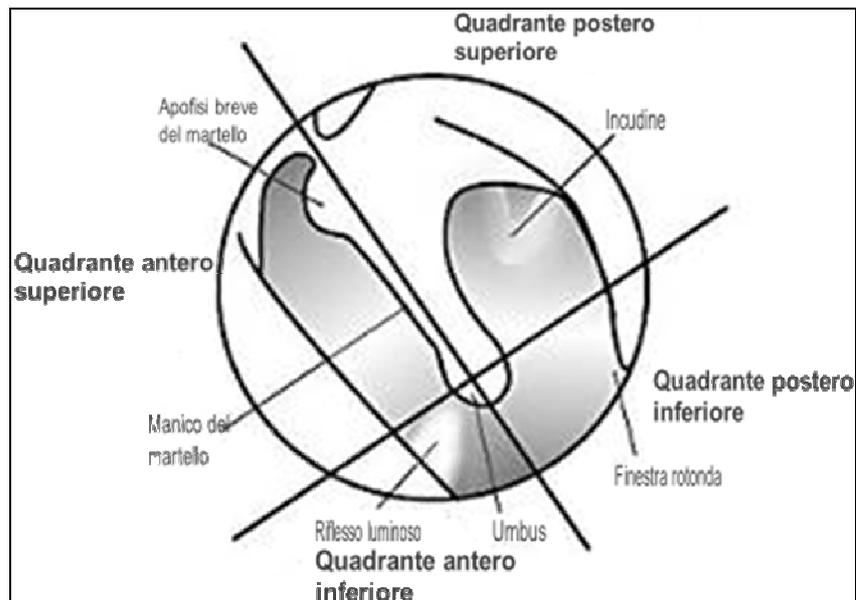
**Raccomandazione 4.** La rimozione del cerume dal CUE può essere eseguita dal pediatra, opportunamente addestrato o dall'ORL con modalità esecutive ed organizzative differenti a seconda della diversa preparazione dell'operatore e degli strumenti a disposizione [I/A]

### **Quesito n° 3. Quali strumenti utilizzare per la diagnosi di otite media acuta?**

Lo strumentario diagnostico in campo otologico è molto vario e tendenzialmente caratterizzato da alcune differenze fra quanto in uso fra i pediatri e quanto utilizzato dagli ORL. Strumenti base sono lo speculum auricolare e una fonte di luce adeguata per la visualizzazione della membrana timpanica. Gli ORL spesso adottano luci frontali, talvolta il microscopio o l'endoscopio che consentono con facilità di eseguire manovre di pulizia del condotto uditivo esterno. Tali strumenti non sono generalmente adottati dai pediatri.

L'otoscopio è utilizzato sia dai pediatri che dagli ORL e deve avere una fonte luminosa adeguata (con pile adeguatamente cariche) 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**) (livello di prova V).

La valutazione otoscopica consente, da un lato, una valutazione diretta della membrana timpanica e delle sue caratteristiche che possono indirizzare verso una diagnosi di flogosi, dall'altro una analisi indiretta, per trasparenza, dell'obiettività della cassa timpanica, alla ricerca della presenza di essudato. L'ispezione della membrana timpanica deve includere la valutazione di sei caratteristiche: integrità, posizione, colore, trasparenza, luminosità, 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 (Figura 2).



**Figura 2.** Punti di reperi della membrana timpanica (destra, in questo quadro) e suddivisione in 4 quadranti

L'acronimo "COMPLETES" facilita la memorizzazione degli elementi da valutare (**Kaleida 1997**, tabella 4). La descrizione deve avvenire per entrambe le membrane timpaniche e l'episodio deve essere descritto come bilaterale o monolaterale, in quanto è noto che gli episodi bilaterali possono avere una maggiore gravità ed una evoluzione meno favorevole (**McCormick 2007**).

**Tabella 4 - COMPLETES : come ricordare gli elementi essenziali dell'esame otoscopico** (modificata, da Kaleida 1997)

- 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)

Numerose LG ad orientamento prevalentemente pediatrico riportano che la diagnosi di OMA raggiunge il maggiore grado di affidabilità quando condotta con un otoscopio pneumatico corredato di una fonte luminosa adeguata e di uno speculum delle dimensioni adatte per evitare dispersioni della pressione (**AAP 2004, SIGN 2003, ICSI 2008, Forgie 2009**). L'otoscopio pneumatico è in grado di identificare la presenza di versamento endotimpanico in modo significativamente più rilevante rispetto all'otoscopio semplice (**Takata 2003, Jones 2003**) (livello di prova I).

L'utilizzo dell'otoscopio pneumatico, dopo un addestramento adeguato, non è doloroso e non è rischioso. L'uso della fase pneumatica è inutile in caso di evidente estroflessione completa della membrana timpanica o di otorrea spontanea (**Marchisio 2005<sup>b</sup>**) (livello di prova VI).

L'utilizzo dell'otoscopio pneumatico è estremamente limitato nella pratica comune quotidiana italiana, sia per quanto riguarda i pediatri che gli specialisti ORL che, nei casi dubbi, preferiscono basarsi su strumenti più complessi, quali otomicroscopia o videoendoscopia (**Marchisio 2009**) (Livello di prova V). La situazione italiana è analoga a quanto descritto in USA (**Vernacchio 2006**).

L'impedenzometro e il riflettometro possono essere di aiuto nell'individuare la presenza di versamento timpanico e quindi risolvere i casi dubbi. Il loro utilizzo è limitato in caso di OMA e sicuramente non necessario quando ci si trovi di fronte ad una membrana timpanica fortemente estroflessa e chiaramente alterata per la presenza di flogosi (**Spiro 2004**) (livello di prova II). L'impedenzometro è, peraltro, utilizzato nella nostra realtà quasi unicamente dagli ORL (**Marchisio 2009**) (vedi allegato 2).

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**) (livello di prova II) sia l'otomicroscopia, che ha dimostrato grande accuratezza nell'identificare la presenza di effusione endotimpanica (**Young 2009**) (livello di prova II).

Nell'attesa che, anche nel nostro Paese, programmi di formazione specifici vengano messi a punto da personale qualificato, è possibile esercitare la propria capacità diagnostica gratuitamente su alcuni siti disponibili in Internet (vedi sitografia).

**Raccomandazione 5.** La diagnosi puramente otoscopica di OMA raggiunge il maggiore grado di affidabilità quando condotta con un otoscopio pneumatico corredato di una fonte luminosa adeguata e di uno speculum delle dimensioni adatte e non colorato [II/B]

**Raccomandazione 6.** La descrizione dell'episodio deve includere tutte le caratteristiche della membrana timpanica e la lateralità [II/B]

**Raccomandazione 7.** Nei casi dubbi, in assenza dell'otoscopio pneumatico, il pediatra può avvalersi dell'uso combinato di otoscopio semplice e di impedenzometro o riflettometro, oppure dovrà indirizzare il paziente allo specialista ORL che utilizzerà microscopia ottica e/o otoendoscopia e/o impedenzometria [II/A]

## EZIOLOGIA

### Quesito n° 4. Quali patogeni sono da considerare responsabili di OMA?

La prima diagnosi batterica di OMA è attribuibile a Netter che, nel 1887, osservò cocchi nelle fosse nasali, nei seni nasali e nella cavità timpanica, e a Zanfà che, l'anno successivo, identificò diplococchi nella cavità dell'orecchio medio (**White 1979**). Tutti gli studi effettuati nel corso degli anni '50 individuarono negli streptococchi di gruppo A (*Streptococcus pyogenes*) i principali agenti eziologici di OMA. Negli anni successivi sono stati, invece, identificati, quali principali patogeni, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* non tipizzabile e *Moraxella catarrhalis*, tutti e tre normali colonizzatori del nasofaringe.

Bluestone e coll. (**Bluestone 1992**) hanno effettuato uno dei più vasti studi sulla eziologia batterica dell'OMA, su prelievi di fluido dell'orecchio medio di 2807 pazienti, evidenziando che l'eziologia dell'OMA è soprattutto batterica e, in genere, riconducibile a *S. pneumoniae*, *H. influenzae* e *M. catarrhalis*, e simile in ogni fascia di età pediatrica.

*S. pneumoniae* è il più importante agente eziologico di OMA, ed è la più frequente causa di forme gravi e di complicanze suppurative, con un'incidenza variabile dal 26 al 55% (**Vergison 2008**). Fino agli anni 2000, i risultati ottenuti da aspirati di fluido dell'orecchio medio di bambini con OMA, sia in Europa che negli Stati Uniti, hanno messo in evidenza che i sierotipi più rappresentati sono: 23F, 19F, 19A, 14, 6A e 6B (**Dagan 2002<sup>b</sup>, Palmu 2004<sup>a</sup>**). Il recente impiego del vaccino antipneumococcico epta-

valente (PCV-7) è stato invece associato ad un aumento della percentuale di OMA causata da sierotipi immunologicamente non correlati ai sierotipi vaccinali (**Block 2004, Casey 2004, Pichichero 2007**).

*H. influenzae* non tipizzabile è comunemente associato ad episodi di OMA nel bambino (secondo patogeno più frequente dopo *S. pneumoniae*) ed è il patogeno più frequentemente isolato in caso di otite ricorrente. Un tempo era considerato responsabile di OMA soprattutto in bambini in età prescolare, ma già negli anni '70 è stato isolato dall'essudato dell'orecchio medio del 36% dei bambini di età compresa tra 5 e 9 anni (**Schwartz 1977**), del 33% dei pazienti di 8-17 anni (**Schwartz 1981**) e del 33% dei pazienti con più di 16 anni (**Herberts 1971**). Meno del 2% dei casi sono legati a *H. influenzae* di tipo B e, di questi, in un quarto dei casi il paziente ha concomitante batteriemia o meningite (**Harding 1973**). In USA, a seguito dell'introduzione universale del PCV-7, *H. influenzae* non tipizzabile ha dimostrato una tendenza a sostituire lo pneumococco quale principale agente eziologico di OMA (**Block 2004, Casey 2004, Casey 2009**).

*M. catarrhalis* è un microrganismo che colonizza con elevata frequenza il nasofaringe dei bambini, e si stima che, dopo i 2 anni di età, tre quarti dei bambini siano colonizzati da questo microrganismo (**Faden 1990**), e che la colonizzazione sia tanto più elevata quanto più i soggetti sono predisposti ad ammalarsi di otite. Considerato inizialmente un microrganismo commensale, cominciò ad essere correlato all'OMA dopo che, dal 1980, venne isolato dal fluido dell'orecchio medio di soggetti con OMA (**Shurin 1983, Van Hare 1987**) e l'infezione confermata dal punto di vista sierologico (**Leinonen 1981**). In uno studio di coorte il gruppo di Dagan ha dimostrato che l'OMA causata da *M. catarrhalis* è caratterizzata da una proporzione maggiore di infezioni miste, da una età inferiore alla diagnosi, da un minor rischio di perforazioni spontanee e da un'assenza di evoluzione verso la mastoidite (**Broides 2009**) (livello di prova V).

Tradizionalmente, e per decenni, il ruolo di *S. pyogenes* nel determinismo dell'OMA è stato del tutto trascurabile. Recentemente il gruppo israeliano diretto da Dagan ha osservato che *S. pyogenes* è causa di OMA in una percentuale modesta (solo il 3.1%) ma che questa percentuale aumenta con l'età (fino al 7.4 % in bambini di età superiore a 24 mesi) (**Segal 2005<sup>a</sup>**) e che *S. pyogenes* è strettamente correlato ad una maggior gravità dell'episodio acuto, sia intesa come presenza di perforazione spontanea che come maggior potenzialità di sviluppo di complicanze intracraniche (**Spingarn 1994, Segal 2005<sup>a</sup>**). Il rischio di mastoidite acuta è infatti molto più elevato nei pazienti in cui l'OMA è causata da *S. pyogenes* rispetto ai soggetti con OMA causata da altri patogeni: 11.6 episodi/1000 episodi di otite da *S. pyogenes* rispetto a 2.2 episodi su 1000 di otite da *S. pneumoniae* (livello di prova V). I dati corroborano quanto già descritto nella realtà italiana, dove da anni è stato segnalato un ruolo rilevante di *S. pyogenes*, soprattutto in bambini con OMA caratterizzata da perforazione spontanea della membrana timpanica (**Marchisio 2005<sup>a</sup>**).

*Staphylococcus aureus* non è tra i batteri comunemente causa di OMA, in quanto isolato dal 3 al 10% dei campioni di fluido dell'orecchio medio di bambini con OMA (**Blue-stone 2007<sup>c</sup>**). In bambini infettati dal virus HIV, *S. aureus* viene isolato dal fluido dell'orecchio medio nel 10% dei casi, mentre, in bambini non infetti la percentuale è solo del 2.5% (**Marchisio 1996**) (livello di prova III).

Il ruolo eziopatogenetico di altri microrganismi, quali difteroidi e stafilococchi coagulasi-negativi, non è definito, ed essi vengono considerati germi commensali, in grado di invadere l'orecchio medio solo sporadicamente, come in seguito ad un'effusione molto prolungata nel tempo. La letteratura riporta che solo in pochi casi sono stati isolati stafilococchi coagulasi negativi dal fluido dell'orecchio medio e che, tra questi, *S. epidermidis* è quello presente con maggiore frequenza (**Bernstein 1984**).

Il ruolo svolto dai bacilli Gram-negativi in caso di OMA è significativo nei bambini nella prima infanzia (20%), mentre sono raramente presenti nel fluido dell'orecchio medio di pazienti di maggiore età. Uno studio di Ostfeld e Rubinstein (**Ostfeld 1980**) condotto su 33 soggetti di età compresa tra 3 mesi e 80 anni, riporta che *Pseudomonas aeruginosa* è stata isolata nel 70% dei casi e *Proteus* spp. nel 18.2% dei casi. Questi isolamenti erano però correlati a forme gravi suppurative e spesso a complicanze intracraniche (livello di prova V).

Per anni, *Mycoplasma pneumoniae* è stato ritenuto essere un agente eziologico tipico delle forme di miringite bollosa: i dati derivati dallo studio FinOM hanno dimostrato che la miringite è causata dagli stessi patogeni dell'OMA non bollosa e che il ruolo di *M. pneumoniae* è inesistente (**Palmu 2001, Kotikoski 2004**).

Nel 2000 è emerso un possibile ruolo di *Alloiococcus otitidis* quale agente eziologico di otite media. Il suo ruolo patogeno non è stato ancora definito con certezza, anche perché il microrganismo è difficile da coltivare, e quindi i dati fino ad ora disponibili derivano da identificazione mediante la tecnica PCR. Tano e coll. (**Tano 2008**) hanno messo in dubbio il ruolo eziologico di *A. otitidis*, sia per l'alta prevalenza (29%) di isolamenti dal canale esterno di individui sani, che per l'assenza di segni clinici gravi di OMA nella sperimentazione effettuata su ratti. In contrasto con questi dati, Harimaya e coll. (**Harimaya 2009**) attribuiscono ad *A. otitidis* un ruolo eziopatogenetico simile a quello svolto da *S. pneumoniae*, in quanto, nel loro studio, la quantità di citochine proinfiammatorie (IL-8, IL-1, IL-6, TNF- $\gamma$ ) e di chemochine CXC (IP-10, I-TAC) aumenta in modo significativo, rispetto ai controlli, sia nel gruppo di pazienti da cui è stato isolato *S. pneumoniae*, che in quello da cui è stato isolato *A. otitidis*.

Il ruolo dei virus nell'eziopatogenesi dell'OMA è fondamentalmente quello di produrre congestione della mucosa delle alte vie respiratorie, che porta alla ostruzione delle tube di Eustachio ed al conseguente accumulo di fluido nell'orecchio medio. L'associazione dell'OMA con infezione da virus respiratori è stata documentata in ampie casistiche (**Heikkinen 2003, Larcher 2006, Manoha 2007, Chonmaitree 2008**). Secondo uno studio recente, i virus respiratori possono essere individuati in più della metà dei casi di OMA e nel 19% dei casi il virus era il solo patogeno individuato (**Kleemola 2006**). Virus respiratorio sinciziale (RSV), adenovirus 1, 2 e 5, virus influenzali A e B, virus parainfluenzali, virus della parotite ed enterovirus sono i virus che vengono maggiormente isolati (**Heikkinen 1999, Pitkaranta 1999, Nokso-Koivisto 2004, Sagai 2004, Fleming 2005**) (livello di prova V). Ci sono evidenze del ruolo eziologico nell'OMA di virus, a tropismo elettivo per le basse vie aeree, come metapneumovirus (**Schildgen 2005, Heikkinen 2008**), bocavirus umani (**Beder 2009**), o con manifestazioni sistemiche come il morbillo (**Yano 2005**). Recentemente, mediante la tecnica RT-PCR è stato isolato un nuovo rhinovirus umano, l'HRV-C, dall'essudato dell'orecchio medio di pazienti con OMA (**Savolainen-Kopra 2009**). Yano e coll. (**Yano 2007**), utilizzando la nested PCR, hanno individuato per la prima volta il citomegalovirus nel nasofaringe e nel fluido dell'orecchio medio di bambini con OMA.

**Raccomandazione 8.** I patogeni che devono essere considerati responsabili della maggior parte degli episodi di OMA sono *S. pneumoniae*, *H. influenzae* non tipizzabile, *M. catarrhalis* e *S. pyogenes* [I/A]

**Quesito n° 5. Deve essere considerato il cambiamento dell'eziologia dell'OMA dopo vaccinazione pneumococcica?**

Nel 2000 è stato commercializzato e poi utilizzato diffusamente in molte nazioni un nuovo vaccino antipneumococcico eptavalente (PCV-7) per l'immunizzazione nei confronti delle patologie invasive da *S. pneumoniae*. Il PCV-7 include 7 sierotipi di pneu-

molto frequentemente responsabili di OMA (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F), compresi i sierotipi cui appartengono la maggior parte dei ceppi penicillino-resistenti (6B, 9V, 14, 19F, 23F) (**Wald 2001, Block 2002**). Queste evidenze hanno indotto molti studiosi ad eseguire indagini volte a valutare eventuali cambiamenti, correlabili all'uso del vaccino, nella frequenza, nella distribuzione e nell'antibiotico-resistenza dei patogeni responsabili di OMA.

In USA Casey e Pichichero (**Casey 2004**) hanno comparato l'eziologia batterica dell'OMA negli anni 1995-2000 (pre PCV-7) e 2001-2003 (post PCV-7, introdotto in modo universale nel 2000) in bambini con OMA persistente o con OMA che non aveva risposto alla terapia antibiotica. Nel gruppo di pazienti arruolati negli anni 2001-2003 è stata osservata una diminuzione negli isolamenti globali di *S. pneumoniae*, con una diminuzione dei sierotipi contenuti nel PCV-7 di circa il 50% ed un aumento di ceppi di *S. pneumoniae* sensibili alla penicillina, ed un corrispettivo aumento di *H. influenzae*  $\beta$ -lattamasi produttori (livello di prova V).

Block e coll. (**Block 2004**) in Kentucky hanno confrontato bambini (7 – 24 mesi) con OMA grave, o che non rispondevano alla terapia antibiotica, vaccinati con il PCV-7 (anni 2000-2003), con bambini non vaccinati (anni 1992-98) e hanno dimostrato che nei vaccinati si è verificato un decremento dal 48% al 31% di *S. pneumoniae* e un aumento dal 41% al 56% di *H. influenzae*. Nella popolazione vaccinata è stata osservata una più bassa percentuale di ceppi di *S. pneumoniae* resistenti alla penicillina (19% vs. 25%) ed una maggiore percentuale di *H. influenzae*  $\beta$ -lattamasi produttori (64% vs. 56%). L'introduzione del vaccino ha causato il dimezzamento della percentuale di ceppi di *S. pneumoniae* appartenenti ai sierotipi inclusi nel vaccino (36% vs. 70%), l'incremento dall'8% al 32%, e dal 22% al 32%, dei ceppi appartenenti, rispettivamente, ai sierotipi correlati (6A e 19A), ed ai sierotipi non correlati (livello di prova V).

Negli USA, dopo l'introduzione del PCV-7, è stato riportato un aumento della percentuale di casi di OMA causata da ceppi di *S. pneumoniae* non inclusi nel vaccino, ed un aumento dei casi da sierotipi correlati (**McEllistrem 2005; Pichichero 2006<sup>a</sup>**) (livello di prova V). Il gruppo di Pichichero ha rilevato, in 244 bambini con OMA ritenuta fallimento clinico o con OMA ricorrente nel periodo 2003-2006, che *H. influenzae* è stato il patogeno isolato più frequentemente (51%), seguito da *S. pneumoniae* (38%), e che sierotipi di *S. pneumoniae* penicillino-resistenti, in particolare il sierotipo 19A, hanno assunto un ruolo progressivamente più rilevante (**Pichichero 2008<sup>a</sup>**).

In Israele, Porat e coll. (**Porat 2004**) hanno analizzato cambiamenti nell'eziologia e nell'antibiotico-resistenza di *S. pneumoniae* causa di OMA prima dell'introduzione del vaccino eptavalente. Nel 19% dei casi sono stati isolati sierotipi non inclusi nel vaccino e non immunologicamente correlati ad esso, il 39.8% di questi ceppi era resistente alla penicillina, il 36% apparteneva ai sierotipi 35B, 33F, 21 e 15B/C, e l'80% di essi era penicillino-resistente. L'isolamento di questi cloni sposta l'attenzione anche verso questi sierotipi, che potrebbero, col tempo, rimpiazzare i sierotipi contenuti nel vaccino. Ancora in Israele Dagan e coll. (**Dagan 2009**) hanno evidenziato che dagli anni 1999-2001 agli anni 2004-05 gli episodi di OMA causati dal sierotipo 19A, in bambini sottoposti frequentemente a terapia antibiotica, sono aumentati del 63% (da 8.4% a 13.7%), che si è verificato un significativo incremento della resistenza alla penicillina ed all'eritromicina e la proliferazione di 2 nuovi cloni multi-antibiotico-resistenti, probabilmente in associazione ad un aumentato impiego di azitromicina e di cefalosporine orali. Poiché si presume che la diminuita incidenza di casi di OMA possa essere in relazione anche con la riduzione della colonizzazione del nasofaringe da parte dei sierotipi di *S. pneumoniae* contenuti nel vaccino, Revai e coll. (**Revai 2006**) in USA hanno analizzato una popolazione di bambini durante episodi di OMA nel periodo pre-vaccinale e nel periodo post-vaccinale (distinguendo tra vaccinati e non vaccinati), per valutare la colonizzazione nasofaringea. Il grado di colonizzazione nasofaringea da parte di *S. pneu-*

*moniae* è risultato simile nei 3 gruppi, ma l'introduzione del PCV-7 ha causato, sia tra i vaccinati che tra i non vaccinati, una significativa diminuzione della proporzione di isolati di *S. pneumoniae* penicillino-resistenti, ed un aumento della colonizzazione da *M. catarrhalis* e da *H. influenzae* non tipizzabili, rispetto ai pazienti pre PCV-7 (livello di prova III). Nella Repubblica Ceca, Prymula e coll. (**Prymula 2006**), in bambini immunizzati con un vaccino antipneumococcico 11-valente coniugato con la proteina D di *H. influenzae*, hanno evidenziato che il 6% dei bambini vaccinati era colonizzato a livello nasofaringeo da ceppi inclusi nel vaccino rispetto all'11% dei controlli, e, parimenti, solo il 10% è colonizzato da *H. influenzae* rispetto al 18% dei controlli (livello di prova II). In bambini sani vaccinati con il PCV-7, la co-colonizzazione nasofaringea con *S. aureus* e *S. pneumoniae* appartenenti ai sierotipi vaccinali è risultata meno probabile rispetto a quella con *S. aureus* e sierotipi non inclusi nel vaccino (**Bogaert 2004**).

**Raccomandazione 9** . Nelle aree ad alta diffusione del vaccino pneumococcico eptavalente bisogna considerare che l'eziologia dell'OMA si modifica, con una maggior proporzione di casi sostenuti da *H. influenzae* rispetto a *S. pneumoniae* [V/A]

#### **Quesito n° 6. La chemiosensibilità dei patogeni respiratori in Italia è simile a quella riscontrata in altri paesi?**

Per quanto riguarda l'antibiotico-resistenza dei microrganismi coinvolti nell'eziologia dell'OMA, i problemi più seri riguardano i due principali responsabili, ovvero *S. pneumoniae* e *H. influenzae*. Per quanto riguarda *S. pneumoniae*, come riportato in studi di monitoraggio quali l'Osservatorio Epidemiologico Italiano (1997-1999), il Progetto Sentinella (2000) ed il Protekt (1999-2004), in Italia, a partire dal 1998, la resistenza nei riguardi della penicillina e dei macrolidi si è assestata su livelli elevati (**Marchese 2000, Schito 2004, Marchese 2005<sup>a</sup>, Marchese 2005<sup>b</sup>**). Per quanto concerne, invece, *H. influenzae*, il problema è soprattutto legato alla diffusione di ceppi produttori di  $\beta$ -lattamasi, ed alla comparsa di ceppi resistenti ad amoxi-clavulanato  $\beta$ -lattamasi negativi ( $\beta$ LNAR).

I risultati dello studio italiano denominato Progetto Sentinella (**Marchese 2005<sup>b</sup>**), avevano confermato l'andamento osservato in Italia fin dal 1992 (**Felmingham 1996, Felmingham 2000**), ovvero che la resistenza ai macrolidi, nell'ambito dei patogeni respiratori, tende ad aumentare, mentre numerosi antibiotici, quali amoxi-clavulanato, cefalosporine iniettabili di terza generazione e fluorochinoloni, sono attivi verso la maggior parte di questi patogeni. In particolare, la resistenza di *S. pneumoniae* alla penicillina è risultata pari al 10.5% (8.5% Pen-I, 2.0% Pen-R) e quella alla claritromicina al 35.2% (1.5% Pen-I, 33.7% Pen-R). Il 12.5% dei ceppi di *H. influenzae* è risultato produttore di  $\beta$ -lattamasi.

Durante il periodo 2002-2004, lo studio Protekt Italia ha monitorato l'evoluzione delle resistenze dei principali patogeni respiratori isolati da pazienti adulti e pediatrici (**Marchese 2005<sup>b</sup>**). Per *S. pneumoniae* la refrattarietà alla penicillina ed ai macrolidi è risultata più elevata nella popolazione pediatrica che negli adulti (24.6% e 44.2% vs. 22% e 41.5%). Anche in *S. pyogenes* la resistenza ai macrolidi è risultata più comune nei bambini (37%) che negli adulti (26%). La suddivisione tra stipiti pediatrici e non, non ha evidenziato particolari differenze per quanto riguarda la resistenza ad ampicillina e claritromicina in *H. influenzae*. Dei ceppi di *H. influenzae* isolati da pazienti adulti, il 22.6% è risultato  $\beta$ -lattamasi positivo, contro il 24.7% dei ceppi provenienti da bambini. L'incidenza maggiore di stipiti  $\beta$ -lattamasi positivi è stata registrata nella fascia di età 4-6 anni (31.8%). In questo studio sono stati anche isolati, da pazienti pediatrici, ceppi di *H. influenzae*  $\beta$ LNAR.

Più recentemente, il TARGETed Surveillance Study (**Morrissey 2007**) ha monitorato la sensibilità di *S. pneumoniae* isolato da infezioni comunitarie del tratto respiratorio in Europa ed in altre nazioni. In Italia (540 ceppi) la resistenza alla penicillina è pari al 17.9% (9.4% Pen-I, 8.5% Pen-R), mentre in altri paesi europei la resistenza è più elevata (Francia 53.3%, Spagna 40.6%). La resistenza di *S. pneumoniae* alla claritromicina è pari al 38.9%, mentre in Francia e in Spagna è pari al 52.1% ed al 28.5%, rispettivamente. Il ceftriaxone, in Italia, è attivo verso il 96.7% dei ceppi. I fluorochinoloni confermano la loro buona attività verso *S. pneumoniae*. Il 97% ed il 96.7% dei ceppi è risultato sensibile a levofloxacin e moxifloxacin.

In uno studio recente (**Mazzariol 2007**), che ha analizzato la sensibilità di ceppi di *S. pneumoniae* e *S. pyogenes* isolati in Italia da pazienti con patologie delle alte vie respiratorie, sono stati riportati risultati analoghi: la resistenza di *S. pneumoniae* alla penicillina è risultata pari al 17% (11% Pen-I, 6% Pen-R), quella alla claritromicina ed all'eritromicina al 35.5%. Uno studio del 2008 (**Stefani 2008**) riporta i dati relativi alla sensibilità di ceppi isolati in Italia dal tratto respiratorio ai più comuni antibiotici utilizzati per il trattamento di infezioni a carico di questo distretto organico. Sono stati saggiati 938 ceppi di *S. pneumoniae*, di cui il 31.4% era resistente alla penicillina (22.4% Pen-I, 9.0% Pen-R). La resistenza ai macrolidi era bassa (11% e 12%, rispettivamente per claritromicina ed azitromicina) nell'ambito dei ceppi Pen-S, mentre raggiungeva livelli molto elevati nel gruppo di ceppi a resistenza intermedia (46.2% e 46.6%) e nel gruppo di ceppi ad alta resistenza (77.3% e 76.2%). Dei 400 ceppi di *H. influenzae* 43.5% è risultato resistente all'ampicillina, 86.2% per produzione di  $\beta$ -lattamasi, e 13.8% (24 ceppi  $\beta$ LNAR) per modificazione del sito di legame dell'antibiotico al batterio (proteina PBP3). Per quanto concerne gli altri batteri, la produzione di  $\beta$ -lattamasi in *M. catarrhalis* (200 ceppi) è risultata pari all'80%, percentuale analoga a quella riportata in altre nazioni, ed i 252 ceppi di *S. pyogenes* isolati sono risultati sensibili a tutti gli antibiotici, ad eccezione dei macrolidi, ai quali mostrano una resistenza pari al 38% (**Stefani 2008**). La resistenza ai macrolidi è risultata altrettanto elevata anche nello studio Protekt Italia 2004 (**Marchese 2005<sup>b</sup>**), in cui ha sfiorato il 40%, mentre nello studio di Mazzariol e coll. (**Mazzariol 2007**) è stata di circa il 25%.

**Raccomandazione 10.** Nella gestione dell'episodio acuto di OMA bisogna considerare che la resistenza dei patogeni respiratori in Italia è diversa da altri paesi e in particolare che **(a)** la resistenza di *S. pneumoniae* alla penicillina è in aumento, pur se ancora relativamente contenuta, mentre elevata è la resistenza ai macrolidi; **(b)** circa un quarto dei ceppi di *H. influenzae* è  $\beta$ -lattamasi produttore e **(c)** circa l'80% dei ceppi di *M. catarrhalis* è  $\beta$ -lattamasi produttore [V/A].

#### **Quesito n° 7. Quali sono le indagini ottimali per porre diagnosi eziologica di OMA?**

L'unico metodo affidabile per porre una diagnosi eziologica corretta è costituito dal prelievo di una piccola quantità di essudato endotimpanico tramite timpanocentesi e dalla successiva coltura dello stesso (**Bluestone 2007<sup>c</sup>**). In caso di otorrea da perforazione spontanea, solo la coltura dell'essudato prelevato al di là della membrana timpanica perforata (entro comunque 12-24 ore dall'inizio della fuoriuscita) garantisce risultati affidabili, mentre il tampone della secrezione presente nel condotto uditivo può fornire falsi risultati per la presenza di germi colonizzanti il canale auricolare esterno e quindi contaminanti (in particolare *Staphylococcus* e *Pseudomonas*) (**Bluestone 2007<sup>c</sup>, Leibovitz 2009, Brook 2009**). Se l'OMA è caratterizzata da marcata estroflessione, la timpanocentesi, in mani esperte, non è particolarmente traumatica per il piccolo paziente, non richiede sedazione né la esecuzione in un ambiente chirurgico (**Pichichero**

2001). La applicazione nella pratica clinica quotidiana della timpanocentesi varia da paese a paese: da situazioni dove è considerata possibile a livello ambulatoriale pediatrico, da parte del pediatra, solo in caso di OMA complicata, in OMA ricorrente o in caso di fallimento terapeutico, come negli USA (**Pichichero 2002<sup>b</sup>, Pichichero 2006<sup>b</sup>**) a situazioni in cui è proposta, in modo ripetuto nello stesso episodio, per ricerca clinica, in ambito ambulatoriale pediatrico ma con esecuzione da parte dello specialista ORL come in Israele (**Slovik 2008**). In Italia la timpanocentesi è considerata una vera e propria procedura chirurgica e viene attuata, molto raramente, in ambiente chirurgico. Di fatto, la timpanocentesi non è deontologicamente accettabile se proposta per attuare solamente una diagnosi eziologica in caso di OMA non complicata, mentre risulta essere utile in caso di (a) OMA in soggetti con quadro settico; (b) insoddisfacente risposta alla terapia antibiotica ripetuta; (c) necessità di identificare l'agente patogeno in caso di OMA ricorrente entro breve intervallo di tempo; (d) presenza di complicanze suppurative intratemporali; (e) OMA nel neonato e nei soggetti immunodepressi; (f) valutazione per motivi di ricerca dell'epidemiologia eziologica (**Bluestone 2007<sup>c</sup>**).

La colorazione di Gram del fluido dell'orecchio medio fornisce buone informazioni riguardo ai batteri presenti ed è particolarmente utile nei casi in cui l'esame colturale dà esito negativo (germi difficili da coltivare, anaerobi). Per l'isolamento e l'identificazione dei batteri il fluido aspirato dall'orecchio medio va inoculato su appropriati terreni di coltura e la sensibilità va valutata in base ai valori riportati dal CLSI (**CLSI document 2009**).

L'utilizzo della PCR per l'identificazione di sequenze genomiche batteriche e virali ha rappresentato un miglioramento delle tecniche che consentono di chiarire il ruolo dei microrganismi nell'eziopatogenesi dell'OMA. Rayner e coll. hanno identificato m-RNA di *H. influenzae* nell'11,8% di 93 campioni risultati positivi all'esame colturale e nel 31,2% dei campioni con esame colturale negativo (**Rayner 1998**). Tecniche di estrazione del DNA dall'essudato endotimpanico di pazienti con OMA hanno consentito di identificare dallo stesso campione popolazioni microbiche miste contenenti specie quali *Propionibacterium acnes* o *A. otitidis* (**Beswick 1999**).

In alternativa alla coltura dell'essudato endotimpanico, difficile da ottenere, è stata proposta la coltura della flora dal nasofaringe, normale serbatoio di patogeni respiratori. Schwartz e coll. (**Schwartz 1979**) hanno confrontato la coltura da essudato endotimpanico prelevato con timpanocentesi e con quella del nasofaringe in 225 bambini (età media 34 mesi) con OMA: nel 72% dei casi il risultato del tampone nasofaringeo è stato predittivo della eziologia dell'OMA. Successivi studi hanno dimostrato che la coltura nasofaringea fornisce informazioni utili circa il patogeno causale solo se la presenza del germe viene espressa in termini quantitativi, con un valore predittivo positivo che varia dal 50 all'80% (**Faden 1990, Gehanno 1996**). Al contrario, il valore predittivo negativo è estremamente elevato, soprattutto per *S. pneumoniae*, e raggiunge il 90-100% dei casi: da ciò si deduce che una coltura nasofaringea negativa per *S. pneumoniae* esclude la presenza del patogeno a livello dell'orecchio medio, rendendo inutile il ricorso alla timpanocentesi (**Eldan 2000, Syrianen 2006**) (livello di prova V). Gli stessi studi hanno invece dimostrato una stretta correlazione fra resistenza del patogeno respiratorio colonizzante il nasofaringe e la resistenza del patogeno che determina l'otite media acuta.

Per *S. pneumoniae* il Now test, simile al test dell'antigene urinario, è molto utile nella valutazione dell'aspirato nasofaringeo, poiché è rapido, semplice da utilizzare, e poco costoso (**Faden 2002**).

La diagnosi eziologica clinica non è possibile nell'ambito delle forme di OMA batterica: nessuno dei sintomi sistemici in corso di OMA è associato in modo assoluto e discriminante all'uno o all'altro dei batteri potenzialmente patogeni, anche se gli episodi causati da *S. pneumoniae* tendono ad avere una sintomatologia (febbre, dolore) più grave ri-

spetto a quelli da *H. influenzae*, che, invece possono essere associati a coinvolgimento congiuntivale (**Palmu 2004<sup>c</sup>**). Le OMA ad eziologia batterica sono quelle caratterizzate, rispetto agli episodi causati da virus respiratori, dalla presenza di maggior iperemia ed estroflessione della membrana timpanica, senza alcuna possibilità di differenziazione fra episodi causati da *S. pneumoniae* e episodi causati da *H. influenzae* (**Leibovitz 2003, Satran 2007**).

**Raccomandazione 11.** La timpanocentesi è l'indagine gold-standard per la diagnosi eziologica di OMA ma, considerata la sua invasività, va riservata a casi selezionati [V/B]

**Raccomandazione 12.** La valutazione della flora nasofaringea, come indicatore di eziologia di OMA, può essere utile solo se analizzata quantitativamente [IV/B]

**Raccomandazione 13.** La valutazione della resistenza dei patogeni colonizzanti il nasofaringe è utile come indicatore della resistenza dei patogeni responsabili dell'episodio acuto di otite media [IV/B]

**Raccomandazione 14.** E' sconsigliato basare una diagnosi eziologica di OMA su dati clinico/otoscopici [IV/D]

## TERAPIA

### Premessa

Il trattamento antibiotico universale dell' OMA è stato considerato per decenni l'approccio terapeutico di prima scelta in età pediatrica e l'OMA ha rappresentato una delle cause più frequenti di terapia antibiotica, al punto che ad essa sono state attribuite circa il 25% di tutte le prescrizioni antibiotiche orali (**Rovers 2008<sup>a</sup>**). Negli anni '90 erano individuabili due scuole di pensiero contrapposte. Da un lato, in Olanda e in alcuni paesi del Nord Europa, l'atteggiamento nei confronti del bambino con OMA seguiva un approccio attendista: la raccomandazione era che l'episodio acuto venisse trattato solo con sintomatici per la febbre e il dolore, e che la decisione di iniziare una terapia antibiotica venisse rimandata di almeno 72 ore, a fronte di persistenza o peggioramento dei sintomi clinici. All'altro estremo era identificabile la posizione dei pediatri e degli specialisti otorinolaringoiatri in USA, che, almeno fino alla fine degli anni '90, erano concordi nell'iniziare sempre e subito una terapia antibiotica in caso di OMA, indipendentemente dall'età del soggetto.

L'American Academy of Pediatrics ha pubblicato nel 2004 una LG sulla gestione dell'OMA, che costituisce un buon compromesso fra le posizioni succitate (**AAP 2004**). La LG USA adotta criteri selettivi molto precisi che limitano di molto la popolazione pediatrica alla quale le raccomandazioni sono potenzialmente applicabili, in quanto esclude le età pediatriche estreme, quindi il periodo neonatale e l'adolescente, interessa esclusivamente soggetti sani, senza altra patologia sistemica in atto, che non siano affetti da patologie croniche di base o situazioni cliniche che possano influenzare negativamente il decorso della malattia e che abbiano un'anamnesi negativa per OMA ricorrente nei precedenti 30 giorni o per otite media con effusione persistente.

### Quesito n° 8. Quale trattamento analgesico utilizzare?

Il ruolo della terapia topica nell'OMA è strettamente correlato al trattamento dell'otalgia. L'otalgia è un sintomo di frequente riscontro negli ambulatori dei medici di base, dei pediatri di famiglia e degli otorinolaringoiatri e nel Pronto Soccorso. Anche se l'OMA è la causa in assoluto più frequente di otalgia primaria, ossia di dolore riferito all'orecchio e correlato a una patologia auricolare, è importante non dimenticare che nei bambini, come negli adulti, l'otalgia può essere secondaria/riflessa/riferita, quando il dolore è determinato da patologie extra auricolari (**Majumdar 2009**). Nei bambini e nei giovani ado-

lescenti, sono causa di otalgia secondaria infezioni delle tonsille e del faringe, linfadeniti cervicali e ascessi del collo, parotiti ricorrenti, patologie e/o traumi dell'articolazione temporo-mandibolare e dei denti (inclusa la semplice dentizione). Otalgia può manifestarsi, infine, come sequela dell'adenotonsillectomia e come indice della presenza di corpi estranei in faringe. Cause meno frequenti sono i processi infiammatori e infettivi delle cavità nasali e dei seni paranasali o processi neoplastici del rino e ipofaringe. E' pertanto evidente che, prima ancora dell'appropriato trattamento medico, il corretto inquadramento diagnostico è fondamentale di fronte ad un dolore riferito all'orecchio.

L'otalgia è parte integrante della definizione di OMA (vedi sezione diagnosi) e la gestione terapeutica dell'OMA deve prevedere una valutazione del dolore e la sua cura. Questa raccomandazione è stata condivisa sia dalla LG AAP 2003 (**AAP 2001**) sulla gestione del sintomo dolore che dalla LG AAP su OMA (**AAP 2004**) (livello di prova I). Nella LG AAP 2004 viene sottolineato come il trattamento del dolore, specialmente durante le prime 24 ore di un episodio di OMA, debba essere attuato indipendentemente dall'impostazione o meno della terapia antibiotica.

Sono state proposte diverse modalità di trattamento dell'otalgia: il trattamento per via sistemica con paracetamolo e ibuprofene, pur senza determinare un immediato sollievo, è considerato di scelta dalla LG AAP 2004. L'unico RCT in doppio cieco fra ibuprofene (10 mg x 3 volte/die per 48 ore) e paracetamolo (stessa dose) non evidenzia una superiorità statisticamente significativa di ibuprofene rispetto a paracetamolo nel trattamento dell'otalgia (dopo 48 ore la proporzione di soggetti ancora con otalgia è rispettivamente 7% ibuprofene, 10% paracetamolo e 25% placebo) (**Bertin 1996**) (livello di prova II). Non esistono studi di confronto fra diversi dosaggi di paracetamolo e ibuprofene.

Da sempre, il trattamento per via sistemica è stato affiancato da rimedi "casalinghi": applicazione locale di olio d'oliva, o altri preparati a base di estratti naturali, non efficaci o scarsamente efficaci, come dimostrato dai pochi lavori disponibili in letteratura, condotti, comunque, in bambini maggiori di 5 anni (**Hoberman 1997<sup>b</sup>, Sarrel 2003**) (livello di prova II).

Tra gli anestetici locali, vanno ricordate la lidocaina e la procaina con effetto specifico e rapido proprio perché locale, sull'otalgia. La Cochrane Review del 2006 (**Foxlee 2006**) (livello di prova I) ha esaminato 356 studi, dei quali solo 4 rientravano nei criteri di inclusione: studi in doppio cieco controllati randomizzati o quasi-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 otite media acuta senza perforazione della membrana timpanica. Come outcome primario è stata scelta la valutazione della gravità e della durata del dolore, come outcome secondari sono stati considerati la soddisfazione dei genitori, i giorni di assenza da scuola o dal lavoro, la comparsa di reazioni avverse. Solo uno studio confrontava l'efficacia di anestetici locali verso placebo, mentre tre studi valutavano l'efficacia di gocce anestetiche verso gocce di preparati naturopatici. 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. Nel confronto tra preparati naturopatici e soluzioni anestetiche, i risultati, pur se a favore delle preparazioni officinali, non raggiungevano sempre una differenza statisticamente significativa. Inoltre, in nessuno dei 4 lavori rintracciati che rientravano nei criteri di inclusione sono stati analizzati gli outcome secondari. La revisione conclude che le informazioni attualmente disponibili sono insufficienti per stabilire se la terapia topica antalgica sia efficace o meno e rinvia la decisione a quando un maggior numero di studi di buona qualità sia disponibile.

Dopo la revisione del 2006, sono stati pubblicati due studi meritevoli di considerazione. Lo studio RCT in doppio cieco di Bolt (**Bolt 2008**) confronta l'efficacia nella riduzione dell'otalgia di una soluzione acquosa al 2% di lidocaina per uso topico verso placebo

(fisiologica) in bambini dai 3 ai 12 anni afferenti al Pronto Soccorso per OMA: la lidocaina è superiore al placebo nel ridurre il dolore del 50% dopo 10 minuti (RR 2.06, CI95% 1.03–4.11, p=0.03) e dopo 30 minuti (RR 1.44, CI95% 1.07–1.93, p=0.009) ma non a 20 minuti (RR 1.35 CI95% 0.88–2.06) (livello di prova II). Una limitazione dello studio è la precedente o concomitante analgesia per os che può influenzare l'effetto della lidocaina. I risultati possono spiegarsi anche con la particolare farmacologia della lidocaina che raggiunge il picco d'azione entro 5' minuti dalla somministrazione per scomparire quasi completamente a 30-45' minuti (**Bharti 2008**). In base a queste osservazioni, la terapia topica con anestetico deve continuare a considerarsi quale terapia di supporto alla somministrazione di paracetamolo e ibuprofene.

Lo studio di McWilliams e coll. (**McWilliams 2008**) è uno studio di coorte con controllo (livello di prova IV) che valuta la riduzione degli accessi ad un Pronto Soccorso per OMA e otalgia prima e dopo un programma di istruzione fornito dai pediatri ai genitori dei bambini afferenti all'ospedale per il bilancio di salute a 15 mesi di età. I genitori erano stati istruiti a somministrare, in caso di otalgia, durante gli episodi di infezioni ricorrenti delle vie aeree superiori, una soluzione otologica contenente un antinfiammatorio non steroideo e un anestetico locale e contemporaneamente a riconoscere segni e sintomi di un'infezione particolarmente severa che non consentisse di dilazionare nel tempo l'urgenza di un controllo medico. Il programma di intervento si è dimostrato efficace nel ridurre in modo significativo gli accessi non necessari al PS. L'intervento si è inoltre dimostrato gradito ai genitori e un follow up, nei 3 anni successivi, non ha evidenziato complicanze riferibili al ritardato intervento diagnostico e terapeutico del medico.

**Raccomandazione 15.** La gestione terapeutica dell'OMA deve prevedere una valutazione dell'otalgia e la sua cura [I/A]

**Raccomandazione 16.** Il trattamento cardine dell'otalgia è rappresentato dalla somministrazione di antidolorifici a dosaggio adeguato per via sistemica (paracetamolo o ibuprofene) [I/A]

**Raccomandazione 17.** Nei bambini oltre i 3 anni di vita è accettabile la somministrazione topica di soluzioni analgesiche (lidocaina 2%) in soluzione acquosa, in aggiunta alla terapia antalgica sistemica, nelle prime 24 ore dalla diagnosi di OMA con otalgia da moderata a severa, in assenza di perforazione timpanica [II/B]

**Raccomandazione 18.** Alla luce dell'insufficienza dei dati disponibili, è sconsigliato l'uso di preparati analgesici a base di estratti naturali [II/D]

### **Quesito n° 9. Quale è l'utilità della terapia antibiotica (beneficio atteso in termini di sintomi)?**

La revisione sistematica di Sanders (**Sanders 2009**) ha lo scopo di determinare l'utilità della terapia antibiotica nell'OMA, confrontandola con placebo, in termini di riduzione del dolore, della febbre o di entrambi (livello di prova I). Il tempo a cui è considerata l'efficacia è dopo un giorno e dopo (globalmente) 2-7 giorni. Dopo un giorno, non si osserva alcuna riduzione significativa del dolore nei soggetti trattati con antibiotico. Nell'intervallo di tempo che va da 2 a 7 giorni la durata del dolore è inferiore del 38% nel gruppo trattato rispetto al gruppo di controllo (RR 0.72, CI95% 0.70-0.74). Considerando i trials che comparano trattamento immediato e vigile attesa, non si osserva differenza nella durata dell'episodio. Il beneficio atteso dalla terapia antibiotica risulta modesto e pari a un NNT (number needed to treat) di 16.

La metanalisi su dati individuali (IDMA, individual data meta-analysis) di Rovers (**Rovers 2006**) (livello di prova I) si pone come obiettivo l'identificazione di sottogruppi che possano 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 trat-

tamento. 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 a nessun trattamento e da 2 studi che comparavano una terapia antibiotica immediata rispetto ad un trattamento ritardato. Un disegno di questo tipo ha il vantaggio di superare i limiti degli studi singoli, che sono troppo limitati in termini numerici per identificare sottogruppi e perché la valutazione dei soli dati pubblicati non permette di valutare nel dettaglio i criteri di inclusione o, all'opposto, tende a mettere in rilievo falsi positivi, riducibili con un'analisi multivariata su casistiche amplissime. Dall'analisi emerge che traggono maggiormente vantaggio dal trattamento antibiotico immediato due categorie di soggetti (figura 3): i bambini con OMA bilaterale e età inferiore a 2 anni e i bambini con otorrea spontanea.

Considerando la somministrazione di antibiotico rispetto al placebo, emerge che, complessivamente (non suddividendo in sottogruppi la popolazione in studio), il rischio relativo per un decorso prolungato di malattia (definito come presenza di febbre e dolore a 3-7 giorni) è 0,83 (CI95% 0.78-0.89). La differenza fra gruppo trattato e quello non trattato è 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 presenta 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 ha ancora dolore, febbre od entrambi dopo 3-7 giorni, mentre solo il 25% dei trattati ha un decorso prolungato. Il NNT cambia quindi in base alle caratteristiche dei soggetti, riducendosi fortemente, come delineato nella tabella 5, in alcune categorie.

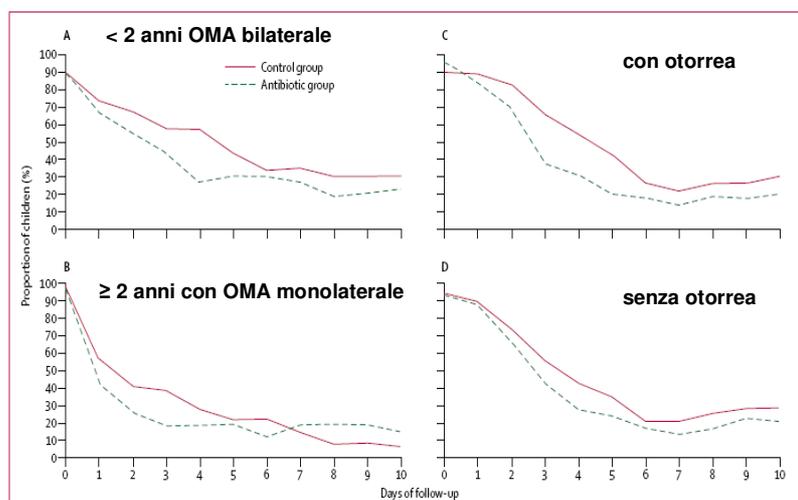


Figure 1: Proportion of children with an extended course of acute otitis media  
A: ≤2 years with bilateral disease; B: ≥2 years with unilateral disease; C: with otorrhoea; and D: without otorrhoea.

**Figura 3. Proporzioe 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 %	CI 95%	NNT*
Età:				
< 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
Otorrea	Presente	- 36	27 - 45	3
	assente	- 14	11- 17	8
Bilaterale	Presente	- 20	11 - 28	5
	assente	- 6	0 - 12	17

\*NNT= number needed to treat

Un'altra metanalisi di Rovers (**Rovers 2007**) ha come obiettivo individuare nei bambini con OMA fattori predisponenti un prolungato decorso di malattia, anche in questo caso definito come presenza di dolore, febbre o entrambi a 3-7 giorni. Risultano associati ad un decorso prolungato l'età inferiore ai 2 anni, la familiarità per OMA, la presenza di febbre al momento della diagnosi, la bilateralità dell'OMA, la presenza di otorrea spontanea e l'iperemia della membrana timpanica all'otoscopia. La febbre, l'iperemia della membrana timpanica e l'otorrea sono, d'altra parte, segni patognomonic per OMA certa.

Lo studio RCT di Le Saux (**Le Saux 2005**) ha come obiettivo stimare il miglioramento clinico in bambini (di età compresa fra 6 mesi e 5 anni) con OMA visti in un PS pediatrico e randomizzati a ricevere un trattamento immediato con amoxicillina (60 mg/kg/die) oppure placebo, in associazione comunque a 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 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.

La gravità della sintomatologia è riportata come elemento determinante nella strategia terapeutica dell'OMA nella LG AAP 2004. I criteri sono perentori e funzionali alla necessità di una classificazione. La gravità si basa su febbre  $\geq 39^{\circ}\text{C}$  nelle 24 ore precedenti o sulla presenza di otalgia moderata o grave (criteri discutibili in tutte le età, e particolarmente nei bambini più piccoli, considerata la potenziale assenza di sintomi). Viene inclusa nella definizione di gravità anche la capacità di giudizio del clinico, in quanto viene ricordato come criterio di gravità "la presenza di qualsivoglia segno o indicazione di malattia grave in base al giudizio clinico". La non gravità è quindi definita da febbre inferiore a  $39^{\circ}\text{C}$  nelle 24 ore precedenti e/o otalgia lieve (livello di prova I). La gravità dell'episodio non è considerata nella revisione sistematica (**Sanders 2009**) e nella metanalisi di Rovers (**Rovers 2006**) (solo uno studio). Mancano tuttavia al momento evidenze di superiorità di un punteggio di gravità rispetto ad un altro (vedi anche sezione diagnosi).

Nella LG AAP 2004 era prevista la possibilità di una diagnosi di OMA non certa. Considerato il rischio di sovrastima della diagnosi di OMA e la mancanza di evidenze di efficacia di trattamento in caso di OMA non certa, questa LG, che adotta criteri diagnostici

stringenti, non prevede il trattamento nella categoria di soggetti con diagnosi dubbia, tranne in casi selezionati e solo dopo aver effettuato tutte le indagini diagnostiche, con motivate indicazioni.

I bambini con OMA trattati con antibiotici hanno un rischio aumentato di sviluppare vomito, diarrea o rash cutaneo. Nella revisione sistematica del 2009 (**Sanders 2009**) (livello di prova I), gli antibiotici (senza alcun dettaglio delle molecole) determinano un aumento di rischio rispetto al placebo (RR 1.38; CI95% 1.09-1.76). Nella metanalisi di Rovers del 2006 (**Rovers 2006**), l'effetto collaterale più frequente riportato dai 6 studi analizzati (5 con amoxicillina e uno con amoxicillina-acido clavulanico) è la diarrea, comparsa in 4 - 21% dei trattati, rispetto a 2 - 14% dei controlli, seguita da rash cutaneo (controlli: 2-6%, trattati: 1-8%). Nella metanalisi di Vouloumanou (**Vouloumanou 2009**) la diarrea è riportata più frequentemente nei soggetti trattati con antibiotico (RR 1.5, CI95% 1.16-1.95) rispetto a quelli trattati con placebo o con vigile attesa, mentre non ci sono differenze per quanto riguarda il rash cutaneo (RR 0.97, CI95% 0.62-1.53).

**Raccomandazione 19.** Considerato il rapporto fra il beneficio in termini di riduzione del dolore e di febbre e il rischio di effetti collaterali, una terapia antibiotica immediata è sempre raccomandata nei soggetti con otite media acuta di età inferiore a 2 anni con otite bilaterale, nei soggetti con sintomatologia grave, in quelli con otorrea da perforazione spontanea, in quelli con storia di ricorrenza [I/A]

**Raccomandazione 20.** La gravità dell'episodio deve essere tenuta in considerazione, pur in assenza di dati di evidenza sulla superiorità di un punteggio clinico rispetto ad altri [VI/B]

**Raccomandazione 21.** Nei soggetti con sintomatologia grave, di età inferiore a 2 anni, nei quali, espletate tutte le procedure diagnostiche, non ci sia ancora certezza di OMA, il trattamento antibiotico è ragionevolmente consigliabile [VI/B]

### **Quesito n° 10. Quali sono i benefici della vigile attesa e quando utilizzarla?**

Nella LG AAP 2004 viene accolta la possibilità di un atteggiamento di attesa vigile ("watchful waiting"), suggerendo l'opzione di non trattare immediatamente con antibiotici l'OMA non grave nei soggetti di età superiore a 6 mesi, ma di posporre di 48-72 ore l'inizio della terapia antimicrobica solo in caso di non miglioramento o di peggioramento della sintomatologia. I benefici attesi dall'astensione dall'intervento terapeutico immediato con antibiotici sono rappresentati non solo dalla diminuzione dei costi e dalla riduzione degli effetti collaterali da antibiotici, ma soprattutto, dalla riduzione, nella popolazione generale, della resistenza batterica e quindi dalla conseguente persistenza di attività di farmaci antimicrobici per patologie di elevata rilevanza clinica.

Dopo la pubblicazione della LG, sono stati pubblicati alcuni studi che ne provano l'applicabilità nella pratica clinica. Nello studio RCT di Mc Cormick (**Mc Cormick 2005**), che ha come obiettivo stabilire sicurezza, efficacia, accettabilità della vigile attesa rispetto al trattamento antibiotico immediato in bambini di età compresa fra 6 mesi e 12 anni (57% < 2 anni) con OMA non severa circa il 66% dei soggetti assegnati al gruppo di attesa vigile hanno completato lo studio senza dover utilizzare la terapia antibiotica. Il gruppo in terapia risolve i sintomi più velocemente e utilizza una minor dose di antidolorifico rispetto al gruppo della vigile attesa. La percentuale di fallimento clinico è maggiore nel gruppo sottoposto a vigile attesa rispetto al gruppo trattato con antibiotici immediatamente (21% vs 5%, differenza 16%). I bambini di età < 2 anni hanno un maggior numero di fallimenti e di ricorrenze rispetto ai bambini di età superiore. Nel gruppo trattato con antibiotici immediatamente si nota, dopo 12 giorni, un aumento significativo di *S.pneumoniae* penicillino-resistenti colonizzanti il nasofaringe, e un maggior numero, anche se non significativo, di effetti collaterali. Il costo in termini economici è maggiore

nel gruppo trattato con antibiotici. Non si osservano differenze nei due gruppi per quanto riguarda visite mediche, giorni di scuola persi e grado di soddisfazione dei genitori (livello di prova II).

Lo studio RCT di Spiro (**Spiro 2006**) ha come obiettivo stabilire se il trattamento dell'OMA attraverso la vigile attesa, in comparazione alla prescrizione antibiotica immediata, riduca significativamente l'uso di antibiotici in bambini con OMA (di cui non viene definita la gravità) visti presso un Pronto Soccorso pediatrico. La percentuale di utilizzo di antibiotici è significativamente minore nel gruppo della vigile attesa, senza che nei 2 gruppi si osservino differenze statisticamente significative riguardo a durata della febbre, dell'otalgia e dell'utilizzo di antidolorifici a 4-6 giorni dalla diagnosi dell'episodio acuto.

Nello studio di Neumark (**Neumark 2007**), svolto in ambito ambulatoriale in bambini di età compresa fra 2 e 16 anni con otalgia, per valutare il possibile beneficio del trattamento antibiotico immediato rispetto alla vigile attesa, emerge che i bambini trattati immediatamente con antibiotico hanno un beneficio significativo rispetto al gruppo non trattati in termini di intensità del dolore, di numero di dosi di analgesico nei primi 2 giorni dalla diagnosi e di numero di visite supplementari richieste entro una settimana (livello di prova II).

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 sintomatici, 67.6% hanno avuto un'evoluzione favorevole precoce (dopo 3 giorni), senza il ricorso alla terapia antibiotica e 65.1% non hanno avuto necessità di terapia entro 30 giorni dall'episodio acuto, senza che si verificassero complicanze. I bambini con OMA severa (presenza di febbre > 38.4°C e membrana timpanica estroflessa e iperemica) sono stati trattati entro 72 ore in percentuale significativamente più elevata rispetto ai bambini con OMA non severa (RR 1,91% CI95% 1,58-2,30).

Dalla letteratura presa in considerazione, l'età di 2 anni rappresenta un parametro fondamentale da considerare sempre nella strategia terapeutica dell'OMA. D'altronde l'età di 2 anni era già stata in passato identificata come età sotto la quale il numero di fallimenti terapeutici era maggiore (**Rovers 2004**). La bilateralità è un elemento non messo in risalto dalla LG AAP 2004. In realtà, Palmu e coll avevano già dimostrato, sulla base dei dati derivati dallo studio FinOM, (**Palmu 2004<sup>a</sup>**) che un'OMA bilaterale era più probabilmente batterica di una OMA monolaterale. Il dato è stato ulteriormente supportato dai dati di McCormick (**Mc Cormick 2007**) che ha dimostrato che, rispetto ai soggetti con OMA monolaterale, i casi con OMA bilaterale erano più probabilmente di origine batterica ed erano caratterizzati da una maggior severità dei segni di infiammazione (livello di prova III).

Il periodo di osservazione clinica è presentato dalla LG AAP 2004 come opzione, non come scelta obbligatoria: il medico è comunque libero di scegliere la strategia che è più congeniale alla situazione del bambino e al contesto clinico, familiare, organizzativo, geografico, in cui opera.

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**). E' necessaria 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 e

possa accedere rapidamente ad un nuovo controllo medico se non si rileva un sicuro miglioramento clinico.

L'accettabilità di un periodo di astensione dalla terapia antibiotica è maggiore se il genitore si sente incluso nella decisione terapeutica (**Pshetisky 2003, Finkelstein 2005, Merenstein 2005**) 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**).

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** livello di prova II; **Fischer 2009** livello di prova IV), 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**) (livello IV). Mancano dati sulla applicabilità della attesa vigile nella realtà del Pronto Soccorso in Italia. E' possibile che, in questo ambito, possa essere particolarmente difficile riuscire ad avere la certezza che il bambino con OMA venga correttamente seguito dalla famiglia e riportato a controllo. Tuttavia, se il medico di PS rileva le condizioni per una vigile attesa, è tenuto a discuterla con i genitori, invitando gli stessi a rivolgersi al proprio pediatra per una verifica.

La LG AAP 2004 lascia al medico, sulla base del contesto clinico, la decisione di operare la scelta fra un contatto telefonico programmato entro 48 - 72 ore, una visita programmata entro 48 - 72 ore, un contatto telefonico su iniziativa dei genitori, se i sintomi non migliorano, o, infine, l'utilizzo posticipato di una prescrizione antibiotica. Non esistono, ad oggi, studi comparativi sulla migliore modalità di follow-up, né sulla tempistica ottimale (48 o 72 ore di attesa). L'utilizzo posticipato di 48-72 ore, in seguito alla persistenza di sintomi, di una prescrizione antibiotica consegnata al genitore al momento della diagnosi di OMA (safety-net prescription) è stata dimostrata possibile nella pratica clinica pediatrica in USA (**Siegel 2003, Fischer 2005**) e in Israele. Mancano dati sulla possibilità di applicazione della prescrizione posticipata in Italia.

Gli studi che confrontano l'utilizzo della terapia antibiotica con il placebo o con la vigile attesa sono talora soggetti a errori metodologici che possono influenzare in modo rilevante i risultati e le conseguenze derivanti dall'applicazione dei risultati stessi.

L'elemento che più di ogni altro può avere un impatto è la variabilità diagnostica. Studi basati su una diagnosi clinica spesso: **(a)** includono bambini con solo iperemia della membrana timpanica (es Van Buchem 1981, citato in **Sanders 2009**), senza reale evidenza di presenza di effusione endotimpanica, **(b)** non utilizzano i mezzi diagnostici considerati gold standard (otoscopia pneumatica o timpanometria o micro-otoscopia o otoendoscopia), **(c)** basano la diagnosi clinica su criteri non restrittivi, utilizzati nella pratica clinica dai singoli medici, **(d)** escludono i bambini che sono affetti da una patologia più severa o **(e)** escludono o limitano molto l'inclusione di soggetti di età inferiore a 2 anni. Anche il follow-up può essere molto variabile, perché basato solo su interviste telefoniche e non sull'esame diretto del paziente oppure può essere effettuato in tempi molto diversi dopo l'inizio della terapia (da 3 a 30 giorni) (**Pichichero 2008<sup>b</sup>, Pichichero 2008<sup>c</sup>**).

La revisione sistematica di Sanders (**Sanders 2009**) ha 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 il dolore, mentre non vengono presi in considerazione altri segni/sintomi, (quali durata della febbre) e, infine, l'intervallo di tempo utilizzato per la misurazione dell'outcome (2-7 giorni) è ampio, senza alcun dettaglio dell'evoluzione ai singoli intervalli temporali. E' ipotizzabile che la differenza in termini di riduzione della

sintomatologia dolorosa e di febbre potrebbe essere nettamente maggiore a favore del trattamento antibiotico se gli studi inclusi nelle diverse metanalisi avessero reclutato anche bambini con sintomatologia grave e/o a rischio di complicanze o ricorrenza. La sintesi della strategia terapeutica per OMA è riassunta nella tabella 6.

**Tabella 6 – Sintesi della strategia terapeutica dell’OMA non complicata\***

Diagnosi	Certa			
Lateraltà	Bilaterale		Monolaterale	
Severità sintomi	Grave	Lieve	Grave	Lieve
Età < 6 mesi	Antibiotico immediato	Antibiotico Immediato	Antibiotico immediato	Antibiotico immediato
Età 6 – 24 mesi	Antibiotico immediato	Antibiotico Immediato	Antibiotico immediato	Attesa vigile
Età > 24 mesi	Antibiotico immediato	Attesa vigile	Attesa vigile	Attesa vigile

\* assenza di otorrea, complicanze intracraniche o storia di ricorrenza

**Raccomandazione 22.** La vigile attesa può essere applicata a bambini di età superiore a 2 anni con OMA mono o bilaterale, senza sintomatologia grave o a quelli di età compresa fra 6 mesi e 2 anni, con forma monolaterale e non grave [I/B]

**Raccomandazione 23.** La vigile attesa deve essere valutata nel singolo caso e condivisa con i genitori [I/A]

**Raccomandazione 24.** La vigile attesa può essere applicata solo nel caso in cui sia garantita la possibilità di follow-up (telefonico e/o clinico) entro 48 - 72 ore [I/A]

**Raccomandazione 25.** In assenza di dati di evidenza, la scelta della modalità di contatto entro 48 - 72 ore e dell’utilizzo di una prescrizione antibiotica posticipata è lasciata al giudizio del medico, sulla base del contesto clinico [I/A]

### Quesito n° 11. Quale antibiotico utilizzare nel trattamento dell’OMA?

I principali requisiti farmacocinetici di un antibiotico ideale nelle infezioni in età pediatrica possono essere riassunti in una biodisponibilità orale elevata, una semivita di eliminazione sufficientemente lunga da garantire una o al massimo due somministrazioni giornaliere e una buona diffusione tissutale. In età pediatrica e in particolare per il trattamento dell’ OMA, la scelta di primo impiego è limitata alle betalattamine (aminopenicilline da sole o associate ad inibitori betalattamasi, cefalosporine di II o III generazione), ai macrolidi ed agli azalidi.

Da un punto di vista farmacologico, uno degli obiettivi principali è rappresentato dal raggiungimento, nella sede di infezione, di concentrazioni di antibiotico superiori alle minime inibenti (MIC) la specie patogena in causa. Questo aspetto è fondamentale al fine di ottenere l’eradicazione del patogeno, anche se in pratica esistono delle possibili differenze tra le varie classi di chemioterapici antimicrobici, in funzione delle caratteristiche delle singole molecole. L’eradicazione del germe responsabile del singolo episodio è l’obiettivo principale del trattamento antibiotico. Da tempo è noto che esiste una stretta relazione fra eradicazione del germe e outcome clinico: i soggetti in cui si raggiunge, entro 3–7 giorni dall’inizio della terapia, l’eradicazione dall’essudato endotimpanico del patogeno responsabile dell’episodio di OMA migliorano più rapidamente e più frequentemente dei bambini in cui il patogeno non è eradicato (**Dagan 2002<sup>b</sup>, Dagan 2008**)

Considerando la valutazione farmacologica clinica, le betalattamine e i macrolidi sono stati oggetto di studi di correlazione farmacocinetica-farmacodinamica (PK/PD) ed efficacia clinica, che permettono di suddividerli in due gruppi: 1) antibiotici con efficacia tempo-dipendente come betalattamine e macrolidi naturali (eritromicina) 2) antibiotici con efficacia concentrazione-dipendente che comprendono i macrolidi semisintetici (claritromicina) e gli azalidi (azitromicina) (**Craig 1998, Novelli 2002**). Il parametro più appropriato per la correlazione dinamico-cinetica degli antibiotici con attività tempo-dipendente è rappresentato dal tempo con concentrazioni sieriche e/o tissutali superiori alle MIC ( $T > MIC$ ), mentre per quelli con attività concentrazione-dipendente, il parametro migliore è dato dal rapporto picco (ematico e/o tissutale)/MIC o AUC/MIC (**Craig 1998**). Risale a circa dieci anni fa la prima ed ancora oggi fondamentale pubblicazione relativa all'impiego e alla correlazione con l'efficacia clinica di varie betalattamine nel trattamento dell'OMA in età pediatrica, in funzione del raggiungimento o meno di elevati valori di  $T > MIC$  nell'intervallo tra le dosi (**Craig 1996**). Gli Autori hanno, in particolare, considerato un numero adeguato di studi clinici dai quali erano estrapolabili dati relativi alle concentrazioni plasmatiche degli antibiotici e i patogeni responsabili dell'infezione, con le relative MIC. Una eradicazione batteriologica dell'80-85% e quindi una buona efficacia clinica era ottenibile soltanto in presenza di concentrazioni ematiche dell'antibiotico impiegato superiori alle MIC del patogeno per tempi pari o superiori al 40% dell'intervallo fra le dosi ( $T > MIC \geq 40\%$ ).

Dagan e coll., 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 concentrazioni minime inibenti, non solo per *S. pneumoniae*, ma anche per il patogeno emergente nelle OMA e cioè *H. influenzae* (**Dagan 2002<sup>b</sup>, Dagan 2007**). Non c'è dubbio che le infezioni respiratorie dovute allo *S. pneumoniae* siano una importante causa di morbidità, anche per la crescente penicillino-resistenza. In USA, dove il vaccino pneumococco eptavalente è universalmente raccomandato dal 2000, oltre alla alterazione significativa nei patogeni responsabili di OMA nei soggetti vaccinati (vedi sezione microbiologia), si ipotizza il rischio teorico di una maggiore incidenza di fallimenti terapeutici nei bambini immunizzati con il PCV ed affetti da OMA (**Revai 2006**). Valori delle MIC più elevati sono, a parità di concentrazioni dell'antibiotico nella sede di infezione, la causa più ovvia dei fallimenti terapeutici.

Amoxicillina mantiene un ottimo valore di  $T > MIC$  nel caso di infezioni sostenute da *S. pneumoniae* penicillino-sensibile ed anche con resistenza intermedia, ma non è in grado di contrastare adeguatamente il patogeno oggi emergente in questa patologia e cioè *H. influenzae*, soprattutto se produttore di betalattamasi (**Craig 1996, Dagan 2002<sup>b</sup>**). In particolare, Dagan e coll. evidenziano, in base a studi condotti sia in Israele che negli Stati Uniti, che in caso di OMA sostenuta da *H. influenzae*, un trattamento con amoxicillina, pur a dosi adeguate, comporta comunque un fallimento terapeutico nel 20-30% dei casi sostenuti da ceppi non produttori di betalattamasi, che si incrementa fino a valori ben più consistenti e dell'ordine del 60-66%, nel caso di produzione di enzimi inattivanti (**Dagan 2002<sup>b</sup>**).

Tra le altre betalattamine orali utilizzate per il trattamento dell'OMA e presenti nel normale ciclo distributivo italiano, possiamo includere amoxicillina+acido clavulanico, cefaclor (**Mandel 1993**), cefprozil e ceftibuten tra le molecole cefemiche rispettivamente di II e III generazione, che hanno tutte una biodisponibilità pressoché completa e cefixima (terza generazione) caratterizzato da una minore biodisponibilità (Tabella 7).

**Tabella 7 – Parametri farmacocinetici di betalattamine orali in pediatria\***

Farmaco	Dose (mg/kg)	C <sub>max</sub> (mg/l)	T <sub>max</sub> (h)	T <sub>1/2</sub> β (h)	fu (%)	Biodisp. (%)	Intervallo fra le dosi (h)	Cinetica lineare
Co-amoxi/clav*	22,5/3,2	12,0/5,5	1,3	1,2/1,0	75/60	90/75	12	Si
Cefaclor*	20,0	13,1	1,0	1,0	71	95	8/12	Si
Cefprozil*	15,0	11,2	1,2	1,6	60-70	89	12	Si
Cefuroxima axetil**	15,0	5,1	2,7	1,4	--	35-50	12	Si
Cefixima*	8,0	3,1	4,5	4,1	15	40-50	24	No
Ceftibuten*	9,0	8,6	2,0	2,1	70	85	24	Si / No***
Cefpodoxima proxetil**	6,0	3,1	3,0	2,3	46	50	12	Si

•Biodisponibilità intrinseca \*\* profarmaco \*\*\*per dosi > 9 mg/kg  
 \* modificata, da Petri 2006, Mazzei 2005, Novelli 2000

Recentemente, Fallon e coll, avvalendosi della tecnica di simulazione Monte Carlo, hanno dimostrato che, in base alle caratteristiche dinamiche e cinetiche delle betalattamine orali, le due molecole in grado di garantire la più alta percentuale teorica di successo sono amoxicillina+acido clavulanico (45 mg/kg x 2) e cefpodoxima-proxetil (5 mg/kg x 2), che raggiungono rispettivamente nell'85.7% e nell'87.5% dei casi, rispetto ad amoxicillina (30 mg/kg x 3) che lo raggiunge nel 70.8% (**Fallon 2008**).

Amoxicillina è stata considerata per anni il farmaco di prima scelta nel trattamento dell'OMA, in quanto rispondente a criteri di efficacia, di sicurezza, di basso costo, di buona palatabilità, e di spettro antimicrobico ristretto. Amoxicillina è tuttora il farmaco di scelta per OMA in 11 delle 15 LG nazionali (Australia, Belgio, Canada, Francia, Germania, Inghilterra, Olanda, Scozia, Spagna, USA, Sud Africa), mentre penicillina V è ritenuta il farmaco di scelta nei Paesi Scandinavi (Danimarca, Finlandia, Norvegia, Svezia). Penicillina V non è mai stata considerata proponibile come antibiotico di scelta in Italia sia per lo spettro d'azione limitato sia per la non disponibilità di formulazioni pediatriche.

Tenendo conto delle evidenze PK/PD, amoxicillina al dosaggio tradizionale di 50 mg/kg/die è ancora proponibile come farmaco di prima scelta in caso di OMA non complicata, senza otorrea, in soggetti senza storia di ricorrenza di OMA, con sintomatologia non grave, in cui non siano presenti fattori di rischio di maggior resistenza dei patogeni potenzialmente responsabili (età minore di 3 anni, frequenza di comunità infantile, terapia antibiotica nei 30 giorni precedenti, presenza di fratelli più grandi che frequentano il day-care, non vaccinazione entro il primo anno di vita con vaccino eptavalente coniugato) (**Principi 1999, Garbutt 2006**). La motivazione di questa scelta risiede nella consapevolezza che una storia di ricorrenza di OMA è correlata ad un più elevato numero di *H. influenzae* (**Kilpi 2001**), mentre otorrea è caratterizzata, nella nostra realtà microbiologica, da una maggior proporzione di *H.influenzae* (**Marchisio 2005<sup>a</sup>**). Il dosaggio elevato (80-90 mg/Kg/die) di amoxicillina deve essere invece scelto in ogni caso di rischio potenziale di patogeni resistenti. La LG AAP 2004 è favorevole all'utilizzo immediato del dosaggio elevato e la scelta è condivisa anche da altre LG (Belgio, Francia) mentre altre ancora propendono per dosaggi molto contenuti (es. Olanda, 30-40 mg/kg/die, **Damoiseaux 2006**) o da modulare in base alla situazione clinica e di resistenza (**Segal 2005<sup>b</sup>**). Il dosaggio totale giornaliero di amoxicillina (sia semplice che protetta) può es-

sere incrementato, senza rischi di tossicità, considerato il buon profilo farmacocinetico e di tollerabilità, a 100-120 mg/kg/die (livello di prova VI).

Per quanto riguarda i pro-farmaci orali che possono liberare con sufficiente rapidità il principio attivo a livello dell'enterocita od immediatamente dopo, nel sangue, come ad esempio i derivati cefemici cefuroxima-axetil e cefpodoxima-proxetil, è noto che hanno una biodisponibilità orale notevolmente aumentata rispetto alla molecola di partenza, ma non raggiungono quasi mai un assorbimento pressoché completo, che può determinare livelli insufficienti di antibiotico nella sede di infezione e un possibile rischio di dismicrobismo intestinale, legato alla azione del composto attivo sulla flora microbica enterica. 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 chemiosensibilità di patogeni respiratori da infezioni respiratorie comunitarie in Italia (vedi anche sezione eziologia) (**Stefani 2008**).

**Tabella 8** - Betalattamine orali alle posologie pediatriche: durata del tempo con concentrazioni ematiche ( $T > MIC$ ) superiori alle MIC90 per *S. pneumoniae* penicillino-sensibile (pen S) o sensibilità intermedia alla penicillina (pen I), a *H. influenzae* produttore (+) o meno (-) di  $\beta$ -lattamasi e *M. catarrhalis* (modificata, da Stefani 2008)

Betalattamine	Posologia	<i>S.pneumoniae</i>		<i>H. influenzae</i>		<i>M. catarrhalis</i>
		Pen S	Pen I	$\beta$ -	$\beta$ -	
Co-amoxi/clav	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'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*, 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 suf-

ficiente nei confronti degli stipti betalattamasi positivi (**Harrison 1997, Novelli 2000, Mazzei 2005, Petri 2006**).

L'altra classe di antibiotici teoricamente utilizzabile nel trattamento dell'OMA è rappresentata da macrolidi ed azalidi (**Ramakrishnan 2007**). Gli studi *in vitro* e soprattutto *in vivo* orientano per un comportamento concentrazione dipendente sia di azitromicina che di claritromicina e quindi il regime posologico ottimale per i macrolidi semisintetici e gli azalidi deve tendere a raggiungere le massime concentrazioni, in quanto la batteriocidia 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 semivita 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 tessuto/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 dì 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 l' *S. pneumoniae* nel suo complesso, rendendo così improponibile l'impiego di questi antibiotici nella terapia dell'OMA (**Cuhna 2004**).

Cotrimossazolo non rientra fra le molecole eligibili per il trattamento di OMA nel nostro paese per la elevata resistenza dei patogeni respiratori (**Stefani 2008**).

In conclusione, le betalattamine orali rivestono un ruolo primario per motivi di spettro, di cinetica e di tollerabilità nel trattamento dell'OMA in pediatria. Il ruolo di amoxicillina deve, allo stato attuale delle evidenze, essere rivisto e limitato. Amoxicillina+acido clavulanico ed in misura minore alcune cefalosporine sono in grado di soddisfare i parametri dinamico-cinetici per un potenziale successo clinico. I macrolidi semisintetici, pur dimostrando favorevoli prerogative cinetiche ed una buona tollerabilità, possono risultare meno efficaci per problemi di chemioresistenza e devono essere scelti solo nei casi di allergia sia ad amoxicillina che a cefalosporine.

In termini di tollerabilità, le betalattamine, soprattutto penicilline protette e cefalosporine orali, intrinsecamente resistenti alle betalattamasi prodotte dalle specie in causa, possono essere considerate farmaci sicuri. Lo schema di terapia per OMA è sintetizzato nella tabella 9.

**Tabella 9 – Terapia dell'episodio di OMA**

<b>Caratteristiche episodio</b>	<b>Raccomandata</b>	<b>Alternativa</b>
Sintomi lievi No otorrea No ricorrenza No fattori R*	<b>Amoxicillina</b> (50 mg/kg/die in 2 -3 dosi)	<b>Cefaclor</b> (40 - 50 mg/kg/die in 2 dosi)
Sintomi gravi Otorrea Ricorrenza Fattori R*	<b>Amoxicillina + acido clavulanico</b> (80 - 90** mg/kg/die in 2 - 3 dosi)	<b>Cefuroxime-axetil</b> (30 mg/kg/die in 2 dosi) <b>Cefpodoxime-proxetil</b> (8 mg/kg/die in 2 dosi)

\* fattori di rischio di maggior resistenza batterica: età < 3 anni, frequenza di day-care, fratelli più grandi in day-care, recente (< 1 mese) terapia antibiotica

\*\* dose riferita ad amoxicillina

**Raccomandazione 26.** Le molecole raccomandate per il trattamento sono da distinguere in base a criteri clinici come segue:

- a. otite media acuta non complicata e con sintomatologia lieve in soggetti senza fattori di rischio per resistenze batteriche e senza storia di ricorrenza: Scelta raccomandata Amoxicillina, alla dose di 50 mg/kg/die [I/A]; Scelta alternativa: Cefaclor, alla dose di 50 mg/kg/die [II/B];
- b. otite media acuta complicata da otorrea, con sintomatologia grave, e/o in soggetti a rischio di resistenza batterica o con recidività: Scelta raccomandata Amoxicillina + acido clavulanico, alla dose (di amoxicillina) di 80 – 90 mg/kg/die [I/A]; scelta alternativa: Cefpodoxime proxetil [II/B]; Cefuroxime axetil [II/B]

**Raccomandazione 27.** L'incremento della dose di amoxicillina (sia semplice che protetta) fino a 100-120 mg/kg/die è possibile in caso di maggior rischio di resistenze [VI/C]

**Raccomandazione 28.** L'uso dei macrolidi non è consigliabile ad esclusione dei casi con allergia sia ad amoxicillina che a cefalosporine [VI/D]

### **Quesito n° 12. Quale è il frazionamento ottimale della terapia con amoxicillina?**

Le betalattamine impiegate per via orale sono molecole caratterizzate da una biodisponibilità variabile, con un volume di distribuzione legato alle caratteristiche di idrosolubilità della classe, una rapida e consistente distribuzione al compartimento extravascolare, con concentrazioni tissutali sufficientemente alte e persistenti, in funzione della maggiore o minore biodisponibilità, una scarsa od assente biotrasformazione ed una prevalente eliminazione renale (**Harrison 1997, Novelli 2000, Mazzei 2005, Petri 2006**).

In base alle caratteristiche farmacodinamiche ed agli aspetti cinetici, la posologia giornaliera 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.

Il frazionamento in due dosi di amoxicillina o amoxicillina protetta da acido clavulanico, è stato dimostrato da anni possibile ed efficace nella terapia dell'OMA (**Principi 1986, Hoberman 1997<sup>a</sup>**). La metanalisi di Thanaviratananich (**Thanaviratananich 2008**), che include, oltre a questi, altri 4 studi, evidenzia una efficacia comparabile nei soggetti trattati con frazionamento ridotto rispetto a quelli con frazionamento in 3-4 dosi, pur con limiti metodologici. L'AAP 2004 raccomanda il frazionamento in 2 dosi. In Italia questa opzione si considera 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 3 dosi non deve riferirsi alla posologia tradizionale del farmaco, ma deve prevedere l'aggiunta di una terza dose del farmaco.

**Raccomandazione 29.** Il frazionamento in due dosi di amoxicillina o amoxicillina protetta da acido clavulanico è raccomandato nei soggetti a basso rischio di colonizzazione *S.pneumoniae* resistente, mentre il frazionamento in tre dosi è raccomandato nei soggetti ad alto rischio di colonizzazione da *S.pneumoniae* resistente [II/A]

### **Quesito n° 13. Quale è la durata ottimale della terapia antibiotica?**

Tradizionalmente, il trattamento dell'OMA viene raccomandato per 10 giorni. Gli studi che hanno confrontato la durata di 10 giorni con schemi abbreviati (1-7 giorni) sono stati, per anni, caratterizzati da 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.

Le raccomandazioni delle LG di diversi paesi differiscono fortemente fra loro. Mentre alcune LG hanno adottato, negli ultimi anni, schemi abbreviati a 5 giorni indipendentemente dall'età (Finlandia, Germania, Svezia, UK, Scozia, Australia), alcune consigliano schemi di durata di 7 giorni (Olanda, Sud Africa) mentre, in altre, si opta per durate differenziate, in base all'età del soggetto (Canada, Francia, USA, Lussemburgo), con durata prolungata a 10 giorni in bambini di età inferiore a 2 anni e 5 giorni se di età superiore a 2 anni.

Nel gruppo delle beta-lattamine orali, solo per amoxicillina + acido clavulanico (**AAP 2004**), cefpodoxime-proxetil (**AAP 2004**), cefuroxime-axetil (**Gooch 1996**), cefaclor (**Hendrickse 1988**) esistono studi clinici controllati randomizzati che dimostrino la possibilità di riduzione a 5 giorni della terapia di OMA (livello di prova I) .

Esiste la possibilità di una terapia estremamente semplificata utilizzando azitromicina in un'unica dose ad alto dosaggio (30 mg/kg/die): l'efficacia è sovrapponibile a quella dei farmaci tradizionali in bambini di età superiore a 6 mesi, con OMA non complicata e non trattati nell'ultimo mese con antibiotici (**Arguedas 2005**). L'utilizzo dei macrolidi nella terapia dell'OMA è tuttavia in Italia non raccomandato (vedi sopra) (livello di prova II).

La revisione sistematica di Kozyrsky del 2000 aveva evidenziato che una terapia antibiotica di durata abbreviata a 5 giorni era altrettanto efficace di una terapia di 8–10 giorni e presentava meno effetti collaterali (**Kozyrsky 2000**). Tali conclusioni sono state in parte superate da una successiva revisione sistematica del 2003 che ha dimostrato che l'età inferiore a 2 anni, la presenza di otorrea da perforazione spontanea della membrana timpanica, la storia di ricorrenza rappresentano gli elementi che aumentano il rischio di fallimento, utilizzando uno schema di terapia antibiotica abbreviato a soli 5 giorni di terapia (**Ovetchine 2003**) (livello di prova I). Inoltre, il trattamento prolungato viene consigliato nei soggetti con storia di ricorrenza e nei soggetti tradizionalmente a rischio di evoluzione sfavorevole (**Pichichero 2001<sup>a</sup>**).

**Raccomandazione 30.** Si raccomanda che la durata della terapia antibiotica sia di 10 giorni in bambini a rischio di evoluzione sfavorevole (minori di 2 anni e/o con otorrea spontanea) [I/B]

**Raccomandazione 31.** E' possibile una durata ridotta (5 giorni) in bambini maggiori di 2 anni senza rischio di evoluzione sfavorevole [I/B]

#### **Quesito n° 14. 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 fra amoxicillina+acido clavulanico e cefalosporine orali ad elevata attività sui germi potenzialmente resistenti (vedi sopra).

Il ceftriaxone, alla dose di 50 mg/kg/die in unica somministrazione giornaliera per 3 giorni (sia endovena che per via intramuscolare), si è dimostrato efficace negli episodi di OMA considerati fallimento terapeutico. L'efficacia del trattamento per 3 giorni è superiore a quella di un solo giorno (**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>**). Un recente RCT (**Noel 2008**) ha dimostrato che levofloxacin (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. 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. Alla luce di questi dati e considerato che l'uso dei chinolonici non è approvato nel nostro Paese in età pediatrica, questa classe di farmaci non trova applicazione nella pratica clinica quotidiana.

**Raccomandazione 32.** L'utilizzo di ceftriaxone per via intramuscolare deve essere riservato alla gestione del fallimento terapeutico dopo adeguata somministrazione di farmaci per via orale o per i soggetti incapaci di assumere correttamente la terapia per os [II/B]

**Raccomandazione 33.** L'uso dei chinolonici nel trattamento del fallimento terapeutico deve essere evitato [IV/E]

### **Quesito n° 15. La terapia antibiotica per OMA riduce il rischio di ricorrenze e la durata dell'effusione endotimpanica?**

La revisione sistematica di Sanders 2009 (**Sanders 2009**) dimostra che il trattamento immediato non riduce il rischio di ricorrenza rispetto al placebo o alla vigile attesa. La solidità dei dati disponibili è limitata.

Per quanto riguarda l'effusione endotimpanica, la metanalisi su dati individuali di Koopman (**Koopman 2008**), su 5 studi che includono 1328 bambini di età compresa fra 6 mesi e 12 anni, evidenzia che il beneficio della terapia antibiotica in termini di prevenzione dello sviluppo di otite media con effusione asintomatica è non significativo né dal punto di vista statistico né clinico (RR 0.9, CI95% 0.8-1.0, p=.19).

**Raccomandazione 34.** La terapia antibiotica per OMA non è utile per prevenire lo sviluppo di otite media con effusione [II/D]

### **Quesito n° 16. La terapia antibiotica per OMA riduce il rischio di mastoidite acuta?**

La terapia antibiotica ha ridotto significativamente la mortalità per complicanze dell'OMA riducendone notevolmente anche l'incidenza (**Leskinen 2005, Luntz 2001, Mostafa 2009**) (livello di prova V). L'incidenza della mastoidite acuta (e delle complicanze purulente in genere) sembra essere correlata all'uso degli antibiotici nel trattamento delle OMA, essendosi ridotta dallo 0.4% in era preantibiotica allo 0.004% dopo introduzione della terapia antibiotica, anche se questo risultato è da ascrivere in parte al miglioramento generale delle condizioni di vita (**Luntz 2001**).

A partire dalla seconda metà degli anni '90, viene segnalato da più studi un aumento delle complicanze intracraniche (**Sharland 2005, Hyden 2006, Benito 2007, Kvaerner 2007, Kuczkowski 2007<sup>b</sup>**) concomitante alla riduzione di prescrizioni antibiotiche per il trattamento dell'OMA (**Nussinovitch 2004, Sharland 2005**). Nei Paesi in cui tradizionalmente l'uso di antibiotici nell'OMA è sempre stato limitato, come nei Paesi Bassi, tale aumento risulta più evidente rispetto ai Paesi in cui la terapia antibiotica è da sempre maggiormente utilizzata (**Van Zuijlen 2001**) (livello di prova III). Anche in Italia, dove la prescrizione di antibiotici è sempre stata elevata, alcuni lavori (peraltro tutti di tipo retrospettivo o descrittivo di casi clinici isolati), hanno segnalato, nell'ultimo decennio, un incremento dell'incidenza di mastoidite acuta (**Tarantino 2002, Ruffini 2004, Fusi 2006, Zanetti 2006, Palma 2007**) (livello di prova V).

La correlazione tra incidenza di mastoidite acuta e prescrizione antibiotica per OMA resta tuttavia controversa. Lo studio di Ho (**Ho 2008**) è una revisione retrospettiva il cui outcome primario è la valutazione del numero di episodi di mastoidite acuta/anno afferiti ad un centro pediatrico di 3° livello in Australia nel periodo 1996-2005. L'incidenza di mastoidite acuta è rimasta invariata, mentre la percentuale di bambini trattati con antibiotici per OMA prima di sviluppare mastoidite si è ridotta (dal 64% nel 1996 al 27% nel 2005). Non si è osservata alcuna differenza significativa nel consumo precedente di antibiotici nei bambini con mastoidite associata ad ascesso sottoperiosteale rispetto a quelli con mastoidite semplice. Gli Autori affermano che l'uso di antibiotici per il trattamento di OMA non è in grado di influenzare né la frequenza, né la gravità delle complicanze. Alcuni bias limitano tuttavia la validità dello studio: dallo studio non si può risalire al numero totale di episodi di OMA che possono essere variati nel lasso di tempo considerato per una serie di fattori quali: (a) una diminuzione del numero di pazienti afferenti all'ospedale per diminuzione generale della popolazione; (b) un diverso atteggiamento dei medici di base che possono aver trattato localmente i piccoli pazienti con sospetto di mastoidite acuta piuttosto che far riferimento al centro di III livello; (c) l'introduzione del vaccino eptavalente antipneumococcico. Riguardo a quest'ultimo punto tuttavia, lo studio di Revai (**Revai 2006**) ha dimostrato che l'introduzione del vaccino non può aver influito sul numero di OMA e di sue complicanze: i bambini vaccinati affetti da OMA, poiché più colonizzati in rinofaringe da *H. influenzae* e *M. catarrhalis*, corrono un rischio maggiore, rispetto ai non vaccinati, di fallimento clinico e quindi di sviluppo di complicanze.

Lo studio di Thompson (**Thompson 2009**) è uno studio di coorte retrospettivo (livello di prova IV) volto alla valutazione del trend temporale dell'incidenza di mastoiditi in un arco di 15 anni (1990-2006), della frequenza di precedenti episodi di OMA nei soggetti che avevano sviluppato la complicanza e dell'effetto della terapia antibiotica sul rischio di sviluppo di mastoidite in bambini di età compresa tra 3 mesi e 15 anni. I dati dello studio sono stati estratti dai database dei Medici di Medicina Generale del Regno Unito e pertanto il campione esaminato è estremamente vasto. L'estensione del campione rappresenta in questo caso anche il limite dello studio, poiché la modalità di raccolta dati (revisione retrospettiva) ha reso di fatto impossibile un controllo della correttezza diagnostica e della successiva impostazione terapeutica. L'incidenza di mastoidite acuta è rimasta stabile nell'arco di tempo esaminato (circa 1.2 casi/10000 bambini/anno). Il rischio di mastoidite è risultato 1.8/10000 episodi dopo un trattamento antibiotico per OMA rispetto a 3.8/10000 episodi in caso di OMA non trattata con antibiotici. Solo in un terzo dei casi la mastoidite acuta era correlata ad un episodio di OMA antecedente ed il NNT di episodi di OMA da trattare con antibiotici per evitare lo sviluppo di mastoidite acuta è risultato elevato per tutte le età (NNT=4831) e massimo fra i 2 e i 5 anni (NNT=16051).

<b>Raccomandazione 35.</b> Una terapia antibiotica universale in tutti i casi di OMA non può essere considerata valida per ridurre il rischio di sviluppo di mastoidite acuta [IV/D]
--

### **Quesito n° 17. Il rischio di complicanze intracraniche è maggiore nei bambini sottoposti a vigile attesa?**

In nessuna delle metanalisi considerate (**Rovers 2006, Sanders 2009**), sono riportate complicanze relative all'episodio di OMA (es. mastoidite, sepsi) sia in soggetti trattati immediatamente con antibiotico, sia in soggetti in terapia con placebo e senza trattamento, sia in soggetti assegnati al gruppo della vigile attesa. In realtà, il rischio di mastoiditi è così basso da non permettere di derivare un rischio stimabile preciso per questa complicazione (**Rovers 2006, Sanders 2009**) (livello di prova I).

Lo studio di Little (**Little 2006**), che valuta a lungo termine (tramite questionario, dopo 3 mesi e dopo un anno) gli episodi di otalgia e un punteggio clinico di funzionalità clinica in bambini con OMA trattati con antibiotico immediato o con vigile attesa e prescrizione antibiotica posticipata, non evidenzia differenze fra i due gruppi, tranne nei bambini con storia di ricorrenza.

**Raccomandazione 36.** La terapia antibiotica immediata non può essere considerata utile per prevenire il rischio di sviluppo di complicanze intracraniche [IV/D]

#### **Quesito n° 18. 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, può 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'allocazione 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 Coleman (**Coleman 2008**) ha come obiettivo considerare 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.

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 (livello di prova VI).

**Raccomandazione 37.** L'utilizzo di altre terapie (oltre a quelle analgesiche) in associazione alla terapia antibiotica non è raccomandata [VI/D]

**Raccomandazione 38.** L'utilizzo di decongestionanti, sia sistemici che topici, deve essere evitato [I/D]

**Raccomandazione 39.** L'utilizzo di steroidi è sconsigliato [II/D]

**Raccomandazione 40.** La rimozione delle secrezioni nasali mediante lavaggio nasale è consigliabile come trattamento complementare [VI/B]

**Quesito n° 19. Quale è l'efficacia delle terapie complementari o alternative nella terapia dell'OMA?**

Studi ben condotti sull'utilizzo di terapie alternative nei pazienti con OMA sono praticamente inesistenti. Una revisione narrativa (**Carr 2006**) analizza l'utilizzo di xilitolo e alcuni composti fitoterapici e omeopatici in bambini con OMA. Gli studi inclusi sono comunque pochi e non vi è alcun giudizio sulla qualità degli stessi. A parte le già note proprietà dello xilitolo nell'inibizione della crescita dello pneumococco, non emergono, per gli altri trattamenti, effetti benefici nel ridurre la durata dell'episodio di OMA. In nessuno studio, escluso uno sull'utilizzo dello xilitolo, si parla degli eventuali effetti collaterali che i trattamenti alternativi possono avere.

**Raccomandazione 41.** Le terapie alternative sono sconsigliate [VI/D]

**Quesito n° 20. 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.

Sulla base dell'inconsistenza dei dati della letteratura, la somministrazione di antibiotici nell'OMA deve effettuarsi esclusivamente per via sistemica: il criterio è valido sia in presenza di membrana timpanica integra che nelle forme con perforazione, nelle quali, alla non documentabile efficacia, si associa il rischio di diffusione del farmaco all'orecchio interno. Inoltre, 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.

Recentemente, 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 (livello di prova II).

I cortisonici presenti nelle preparazioni in commercio, generalmente per somministrazione in gocce, sono: idrocortisone, beclometasone, betametasona, prednisone, desametasone, 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 42.** A fronte delle prove disponibili, la terapia topica auricolare steroidea o antibiotica è attualmente sconsigliata [VI/D]

## COMPLICANZE

### Premessa

Le complicanze dell'OMA vengono classificate in intratemporali ed endocraniche. In particolare, le complicanze intratemporali possono essere a loro volta suddivise in locali, rappresentate dagli esiti dei processi flogistici della cassa (perforazione della membrana timpanica e sequele funzionali) e regionali, fra le quali, oltre alla mastoidite acuta, che rappresenta la complicanza in assoluto più frequente, vanno ricordate la petrosite, la labirintite e la paralisi del nervo facciale. Le complicanze endocraniche comprendono: meningite ed encefalite otogena, ascessi extra e subdurali, ascessi cerebrali e tromboflebiti dei seni venosi (**Francois 2005**).

### Quesito n° 21. Come diagnosticare la mastoidite acuta?

La complicanza intratemporale più comune dell'OMA è la mastoidite acuta che ha un'incidenza variabile da 1.1 a 3.8/100.000 bambini, con un picco tra 0 e 3 anni e predominanza nel sesso maschile (**Rosenfeld 2003<sup>a</sup>**) (livello di prova V). Viene definita come processo suppurativo acuto delle cellule mastoidee e può essere studiata, a seconda del grado di diffusione dell'infezione, in: (a) mastoidite acuta senza periosteite nella quale la flogosi è limitata alla mucosa delle cellule mastoidee e segni e sintomi sono sovrapponibili a quelli dell'OMA; (b) mastoidite con periosteite nella quale l'infezione interessa anche il periostio delle cellule mastoidee e segni e sintomi sono rappresentati da tumefazione retro auricolare, non fluttuante, dolore alla digitopressione, e modesta iperemia cutanea e (c) mastoidite con osteite (od empiema mastoideo) quando il processo infettivo coinvolge la mastoide ossea (**Goldstein 1998**) con demineralizzazione e necrosi dei setti, organizzazione di un vero e proprio empiema e presenza o meno di ascesso sottoperiosteale. Segni e sintomi sono in questo caso specifici: otalgia, dolore e tumefazione retroauricolare con spostamento del padiglione anteriormente e lateralmente, febbre elevata, specie nei bambini al di sotto dei 3 anni di vita (**Gliklich 1996, Goldstein, 1998**) (livello di prova V). A questo stadio può far seguito l'esteriorizzazione dell'empiema: (a) lateralmente nel sottocutaneo (*empiema mastoideo*); (b) inferiormente attraverso la punta della mastoide seguendo il margine anteriore (*ascesso di pseudo-Bezold*) o posteriore (*ascesso di Bezold*) del muscolo sternocleido-mastoideo o (c) il ventre posteriore del digastrico (*mastoidite jugodigastrica di Mouret*) ovvero in avanti (*mastoidite temporo-zigomatica*).

I batteri più frequentemente responsabili di mastoidite acuta sono *S. pneumoniae* (25-33%), *S. pyogenes* (2-26%), *H. influenzae* (6-14%) e *P. aeruginosa* (6-29%) (**Goldstein 1998**). Recentemente, è stato segnalato un aumento di casi di mastoidite acuta causati da sierotipi di pneumococco non vaccinali (soprattutto 19A) in aree dove il vaccino pneumococco eptavalente è divenuto universale (**Ongkasuwan 2008**) (livello di prova

V).

Una revisione sistematica ha evidenziato la mancanza di consenso a livello internazionale sui criteri di utilizzo di esami diagnostici in corso di mastoidite acuta (**van den Aardweg 2008**) (livello di prova V). Tuttavia, contrariamente al singolo episodio di OMA non complicato, la conoscenza dell'eziologia del singolo episodio di mastoidite sembra essere opportuna (livello di prova VI). L'esame colturale in questo caso deve avvenire mediante timpanocentesi. E' possibile che colture intraoperatorie risultino sterili per il precedente trattamento antibiotico (**Leskinen 2004, Benito 2007**) (livello di prova V). Gli esami di laboratorio, come la VES, la PCR e la conta leucocitaria, hanno limitato valore diagnostico e risultano utili solo nel follow up della malattia (**Goldstein 1998**) (livello di prova V).

Tra le indagini strumentali, la TAC delle rocche petrose costituisce il gold standard per la diagnosi e va richiesta sia per valutare l'estensione del processo infiammatorio sia per ricercare eventuali complicanze associate (**Vazquez 2003**) (livello di prova V).

Solo in caso di mastoidite acuta senza empiema è possibile non eseguire immediatamente la TAC, ma posticiparne l'esecuzione dopo 48 ore in caso di mancata risposta clinica positiva alla terapia antibiotica per via sistemica (**Bluestone 2007<sup>b</sup>, Tamir 2009**) (livello di prova V).

**Raccomandazione 43.** La TAC delle rocche petrose costituisce il gold standard per la diagnosi di mastoidite acuta [IV/A]

**Raccomandazione 44.** La TAC delle rocche petrose non è obbligatoria in caso di mastoidite acuta senza empiema con buona risposta clinica alla terapia antibiotica [V/D]

#### **Quesito n° 22. Come trattare la mastoidite acuta?**

La gestione del bambino con mastoidite come complicanza dell'OMA deve essere ospedaliera, in quanto è necessario un intervento multidisciplinare aggressivo e tempestivo. La terapia antibiotica deve essere immediata, ad ampio spettro, su base empirica (cefalosporine di III generazione, ampicillina+sulbactam, ceftriaxone), capace di agire sui germi principalmente responsabili (livello di prova V) (**Leskinen 2005**) e da modificare in base ai risultati della eventuale timpanocentesi.

La durata della terapia deve essere prolungata (10-14 giorni), in modo analogo a quanto riportato per le complicanze della rinosinusite nella LG della SIP del 2008 (**Esposito 2008**) (livello di prova VI). Non esistono evidenze sulla durata ottimale della terapia antibiotica e sulla possibilità di effettuare un trattamento antibiotico inizialmente per via sistemica, da sostituire con un trattamento per via orale.

La timpanocentesi è opportuna non solo a fini diagnostici (aspirazione e analisi batteriologica dell'essudato) ma può essere utile per drenare la raccolta ascessuale. L'inserimento di un tubo di drenaggio transtimpanico può essere utile nei casi in cui la mastoidite sia stata preceduta da episodi ricorrenti di OMA (riconosciuti come uno dei possibili fattori di rischio) (**Katz 2003**).

Qualora sia presente ascesso subperiosteale o alla mastoidite acuta si associno colesteatoma o paralisi del facciale è sempre necessaria una valutazione chirurgica e bisogna considerare l'opportunità di una mastoidectomia (**Zanetti 2006**).

Solo se la sintomatologia non è severa e l'infezione è limitata alla mucosa delle cellule mastoidee senza estendersi al periostio o alla porzione ossea della mastoide, la terapia per via parenterale può essere attuata in un regime di Day Hospital, con monitoraggio giornaliero della situazione clinica (**Lin 2009**) (livello di prova VI) e dopo aver valutato il contesto familiare.

**Raccomandazione 45.** La mastoidite acuta necessita di ricovero ospedaliero e di un attento monitoraggio clinico [IV/A].

**Raccomandazione 46.** La terapia della mastoidite acuta è medica, per via endovenosa, scegliendo farmaci attivi sui patogeni in causa, anche in considerazione delle possibili resistenze. Ceftriaxone (100 mg/kg/die in dose unica), cefotaxima (100 mg/kg/die in 3 dosi), amoxicillina+acido clavulanico (100 mg/kg/die, come amoxicillina, in 3 dosi), ampicillina-sulbactam (100 mg/kg/die, come ampicillina, in 3 dosi) possono essere considerati di scelta [IV/A].

**Raccomandazione 47.** La terapia della mastoidite acuta è chirurgica (mastoidectomia con o senza timpanocentesi) nei casi che non rispondono alla terapia medica dopo 48 ore o in caso di empiema mastoideo o di complicanze intracraniche [IV/A]

### **Quesito n° 23. Come trattare le altre complicanze intratemporali di OMA?**

La paralisi del facciale, che ha una incidenza di 0.1-0.2/100.000 bambini, è in genere dovuta a deiscenze congenite della II porzione del canale del facciale (presenti nel 40-50% di bambini). Viene trattata, oltre alla terapia antibiotica, con terapia cortisonica sistemica associata a miringotomia ed eventuale posizionamento di tubo di drenaggio transtimpanico (**Gaio 2004; Popovtzer 2005; Helms 2003; Hydèn 2006**) (livello di prova III).

La petrosite acuta è un processo infiammatorio della rocca petrosa e/o dell'apice petroso (più frequente nel bambino con più di 6 anni) e spesso si associa a complicanze endocraniche; essa è contraddistinta dalla triade della Sindrome di Gradenigo ossia dalla suppurazione della cassa o dell'antro, dal dolore oculo-orbitario di tipo trigeminale e dalla paralisi dell'abducente (VI n.c), accompagnati da febbre e compromissione dello stato generale. Il ricovero è obbligatorio, la terapia è medica con antibiotici per via parenterale associata a mastoidectomia.

La labirintite è in genere di tipo sieroso ed è molto rara; si manifesta per passaggio di tossine batteriche attraverso la finestra rotonda nel labirinto membranoso. La terapia è medica con antibiotici per via parenterale. (**Jang 2005; Luntz 2001; Gliklich 1996; Hakuba 2002**) (livello di prova IV).

**Raccomandazione 48.** Le complicanze intratemporali diverse dalla mastoidite acuta richiedono sempre un intervento multidisciplinare aggressivo e immediato [VI/A]

### **Quesito n° 24. Come trattare le complicanze intracraniche?**

Le complicanze intracraniche sono molto rare nei Paesi sviluppati. Esse derivano dalla diffusione diretta dell'infezione dall'orecchio medio e dalla mastoide allo spazio intracranico attraverso zone di osteite ovvero per via ematogena. I segni ed i sintomi sono spesso subdoli e a lenta evoluzione, specie se è stato praticato un trattamento antibiotico precedente per OMA; essi sono rappresentati da febbre, convulsioni, sonnolenza, deficit neurologici e cefalea severa. La diagnosi si basa sul quadro clinico collegato all'anamnesi e trova conferma nelle indagini strumentali. La TAC con mezzo di contrasto è il gold standard, ma molto spesso deve essere associata alla RM nel sospetto di coinvolgimento dei seni venosi (**Bluestone 2007<sup>b</sup>**).

La meningite otogena è la più frequente complicanza intracranica, con una incidenza di 1-3% dei pazienti con OMA con mastoidite; essa può essere circoscritta o diffusa. Più che una complicanza dell'OMA, è una infezione concomitante delle meningi e dell'orecchio medio, con diffusione dall'orecchio medio e dalla mastoide agli spazi subaracnoidei per via ematogena o per continuità. I sintomi sono rappresentati dalla classica sindrome meningea (cefalea, fotofobia, vomito, segni meningei) con rialzo febbrile (39-40 ° C) preceduto da brividi, mentre la conferma diagnostica viene data dalle alterazioni

del liquor ottenuto con puntura lombare ovvero dalla TAC e/o RMN.

Gli ascessi intracranici hanno una incidenza dello 0.7% di pazienti con OMA e mastoidite; vengono classificati in ascessi extra- o sub-durali a seconda dell'interessamento dei foglietti meningei. Forme più gravi, spesso da diffusione per continuità o per via ematogena, sono gli ascessi intracerebrali e l'encefalite focale.

Le complicanze venose sono determinate da un iniziale interessamento flogistico dell'osso che ricopre il seno laterale (osteite) che si trasmette all'avventizia del seno stesso determinando un ascesso perisinusale. La tappa successiva è la trombosi del seno laterale (tromboflebite) che per la formazione di emboli settici o per continuità può determinare una tromboflebite della vena giugulare interna (attraverso le vene emissarie mastoidee) e del seno cavernoso nonché una sepsi.

La terapia delle complicanze intracraniche prevede l'impiego di antibiotici ad ampio spettro per via sistemica associato sempre a bonifica del focolaio otomastoideo (mastoidectomia); nelle forme ascessuali si deve associare una terapia neurochirurgica per via craniotomica, e terapia anticoagulante in caso di tromboflebite (**Ozer 2003, Ozdemir 2005, Wong 2005, Redaelli de Zinis 2006, Kuczkowski 2006, Oestreicher-Kedem 2007, Kuczkowski 2007<sup>a</sup>; Bianchini 2008**)(livello di prova V).

**Raccomandazione 49.** In caso di complicanze intracraniche, la terapia prevede una gestione personalizzata con intervento otocirurgico di bonifica del focolaio mastoideo (mastoidectomia) immediato e supporto neurochirurgico per via craniotomica nelle forme ascessuali [IV/A]

## PREVENZIONE

### Premessa

L'OMA è patologia molto comune che ha rilevanti ricadute in termini medici, sociali ed economici (**Paradise 1997, Casselbrant 1999, Daly 2009**). Al di là dei rari casi che evolvono negativamente perché complicati dall'insorgenza di patologie gravi come la mastoidite, la meningite o l'ascesso cerebrale, l'OMA comporta sempre un rilevante impegno assistenziale perché determina quasi costantemente la richiesta di almeno una visita medica e, in una percentuale elevatissima, la prescrizione di antibiotici ed antipiretici, con tutte le problematiche conseguenti all'uso di questi farmaci, incluso un possibile aumento della resistenza antibiotica (**Rovers 2008<sup>a</sup>, Williamson 2008**). Inoltre, ha pesanti ricadute sulla famiglia, sia per il coinvolgimento emotivo che deriva dall'obbligo di dover assistere un bambino molto sofferente, sia per la non infrequente necessità di uno dei genitori di assentarsi dal lavoro per seguire direttamente a domicilio il bambino malati. Infine, anche nei casi più semplici, l'OMA ha rilevanti costi economici che ne fanno, vista la sua elevatissima frequenza, una delle malattie pediatriche che maggiormente incidono sulla spesa sanitaria (**Rovers 2008<sup>a</sup>**).

L'insieme di queste valutazioni indica in modo indiscutibile che la prevenzione dell'OMA rappresenta oggi un obiettivo primario dell'assistenza pediatrica. Ciò vale soprattutto per le forme ricorrenti, per le quali esiste un'ampia letteratura, ma può essere considerato valido anche per il primo episodio della patologia, in bambini altrimenti sani, di cui si tratta in questa LG.

Se si considera che l'OMA è favorita da una larga serie di fattori, che segue solitamente una infezione virale delle vie aeree superiori e che, nella massima parte dei casi, è dovuta a batteri, ne consegue che i tentativi di prevenzione della malattia devono principalmente basarsi sulla riduzione del peso dei fattori di rischio, dell'incidenza delle infezioni respiratorie di origine virale e della colonizzazione batterica delle vie aeree superiori.

## **Quesito n° 25. Quale è il ruolo della limitazione dei fattori di rischio nella prevenzione dell'OMA?**

L'insorgenza di OMA è assai più frequente quando sono presenti certe condizioni, definite fattori di rischio. Tra questi, ve ne sono alcuni modificabili sui quali è, quindi, almeno teoricamente, possibile pensare di agire per ridurre l'incidenza della malattia. Rientrano tra questi la frequenza in comunità, l'allattamento artificiale, l'esposizione al fumo passivo e l'uso del succhiotto (**Uhari 1996, Lubianca 2006, Bluestone 2007<sup>a</sup>**) (livello di prova I). Pochi sono gli studi che hanno valutato l'effettivo impatto della eliminazione di uno o più dei fattori di rischio sull'effettiva incidenza dell'OMA. Nella massima parte dei casi, il possibile vantaggio derivante dalle modificazioni delle diverse condizioni negative è stato calcolato in modo indiretto, basandosi sull'aumento del rischio di comparsa dell'OMA in presenza delle singole condizioni.

Per quanto riguarda la frequenza della comunità infantile, Alho e coll (**Alho 1996**) hanno calcolato, su di un campione di 825 bambini seguiti per un massimo di 2 anni, che la permanenza al proprio domicilio anziché la frequenza all'asilo nido poteva evitare un episodio di OMA su 5 nella popolazione pediatrica in genere e addirittura 2 su 5 nel caso dei bambini con forme ricorrenti (livello di prova V). Successivamente, Uhari e coll (**Uhari 1999**), in un 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, incluso OMA: in un follow-up di 15 mesi si è osservata una riduzione del 27% degli episodi di OMA (livello di prova II).

Per quanto riguarda l'allattamento, la maggior parte degli studi, ma non tutti, ha dimostrato un effetto protettivo dell'allattamento al seno prolungato: una meta-analisi di studi osservazionali (**Uhari 1996**) ha rilevato che l'allattamento al seno prolungato per almeno 3 mesi riduce il rischio di OMA del 13% (RR 0.87 CI95% da 0.79 a 0.95) (livello di prova I). Saarinen et al (**Saarinen 1982**), in una coorte di 256 bambini seguiti dalla nascita a 3 anni, nessun bambino che era stato allattato al seno fino ai 6 mesi ha avuto OMA, mentre il 10% di quelli che avevano iniziato il latte vaccino prima dei 2 mesi di vita aveva avuto simili episodi; alla fine del primo anno, l'incidenza di  $\geq 2$  episodi di OMA era del 6% nel primo gruppo e del 19% nel secondo (livello di prova III). Duffy e coll, in uno studio di coorte in Usa, hanno osservato un rischio doppio di sviluppare OMA nei bambini allattati per 6 mesi esclusivamente con formula rispetto ai bambini allattati esclusivamente con latte materno (**Duffy 1997**) (livello di prova V). Altri dati non hanno confermato questi dati positivi: in una coorte retrospettiva di 106 bambini in un'area rurale (**Paine 1982**) non è stata notata alcuna differenza nel numero di visite otorinolaringoiatriche fra i bambini allattati al seno o artificialmente.

Per quanto riguarda l'uso del succhiotto, la meta-analisi di Uhari et al (**Uhari 1996**) ha evidenziato un aumento del 24% del rischio di sviluppare OMA in bambini che utilizzavano il succhiotto (RR 1.24, CI95% da 1.06 a 1.46) (livello di prova I) e uno studio di coorte in Olanda di 495 bambini di età 0-4 anni (media 2 anni), seguiti per 5 anni, ha dimostrato che l'utilizzo del succhiotto spesso o qualche volta rappresenta un fattore di rischio per otite media acuta (RR = 1.3, CI95% 0.9-1.9) (**Rovers 2008b**) (livello di prova V). Gli effetti della riduzione dell'utilizzo del succhiotto sono stati studiati da Niemela e coll (**Niemela 2000**) in 14 centri pediatrici, suddivisi in 7 coppie, per uniformare la numerosità dei bambini presenti e il livello socioeconomico delle famiglie. L'intervento è consistito nella distribuzione ai genitori di 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. Sono stati arruolati bambini di età < 18 mesi, 272 nel gruppo in cui era stato effettuato l'intervento e 212 nel gruppo controllo. I risultati indicano che la disponibilità di informazioni adeguate sull'uso del

succhiotto può essere estremamente utile perché, 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 "trattato" e del 33% in genere fra i bambini che non avevano usato il ciucciottto in modo continuativo (livello di prova II). Secondo alcuni autori (**Nowak 2002**), questo lavoro potrebbe però aver introdotto alcuni bias, che ne hanno influenzato i risultati, perché si trattava di un lavoro in aperto e la diagnosi di OMA veniva effettuata principalmente dai genitori (e non sempre la sintomatologia correla con la diagnosi). In conclusione, anche se la rimozione dei fattori di rischio è senza dubbio utile, l'esatta quantificazione dei vantaggi è possibile solo per quanto concerne la limitazione all'uso del succhiotto e la scelta dell'allattamento al seno esclusivo nei primi mesi di vita.

E' possibile che gli studi che si basano su calcoli indiretti, se pur indicativi, possano sovrastimare la reale efficacia dell'intervento perché non tengono conto della fattibilità nella quotidianità degli interventi di rimozione e di eventuali altri fattori di rischio non eliminabili presenti contemporaneamente.

**Raccomandazione 50.** Pur in assenza di evidenze specifiche per OMA, si raccomanda di evitare l'esposizione al fumo passivo [VI/B]

**Raccomandazione 51.** Si raccomanda un uso limitato del succhiotto alla sola fase di addormentamento [III/A]

**Raccomandazione 52.** L'allattamento al seno esclusivo prolungato (almeno 3 mesi) è raccomandato [V/B]

**Raccomandazione 53.** La messa in atto di misure igieniche nella comunità infantile può essere utile [III/B]

### **Quesito n° 26. Quale è il ruolo dei vaccini antinfluenzali nella prevenzione dell'OMA?**

La massima parte degli studi relativi all'impatto delle misure di prevenzione delle infezioni virali sull'incidenza dell'OMA riguardano l'impiego dei vaccini antinfluenzali. D'altra parte l'influenza è l'unica malattia respiratoria virale per la quale esistano attualmente specifiche misure di prevenzione (**Principi 2004**).

La revisione sistematica di Manzoli e coll. include 11 studi che hanno preso in considerazione l'efficacia del vaccino antinfluenzale nei confronti dell'OMA e che non abbiano grossolane limitazioni metodologiche soprattutto per la mancanza di una adeguata popolazione di controllo: in 6 è stato somministrato il vaccino iniettivo inattivato e in 5 il vaccino intranasale a base di virus vivi attenuati (**Manzoli 2007**) (livello di prova I). In 8 di essi si dimostra che il vaccino è efficace mentre in 3 i dati indicano risultati negativi. In molti casi esistono diversità sostanziali per il tipo di popolazione arruolata e per le metodologie di diagnosi della malattia e di follow-up dei pazienti. In particolare, Clements e coll hanno dimostrato, in 186 bambini sani che frequentavano l'asilo nido, di età compresa fra 6 e 36 mesi, una riduzione del 32% di OMA durante la stagione influenzale nei bambini vaccinati con vaccino inattivato rispetto ai controlli (**Clements 1995**) (livello di prova III). Lo studio di Hoberman ha dato risultati contrastanti: in 786 bambini di età compresa fra 6 e 24 mesi il vaccino inattivato, durante due stagioni influenzali successive, non ha ridotto la frequenza di OMA rispetto ai bambini non vaccinati (**Hoberman 2003**) (livello di prova II). Lo studio è gravato dalla limitata circolazione, nei due periodi studiati, di virus influenzali, che può aver influenzato l'incidenza globale a frequenza di OMA e di conseguenza la frequenza nei 2 gruppi.

La revisione sistematica indica che la somministrazione del vaccino antinfluenzale riduce del 51% (CI95% 21-71%) l'incidenza dell'OMA nel periodo di circolazione dei virus influenzali in bambini sani, senza una storia di ricorrenza di OMA (**Manzoli 2007**). Di-

verse sono, tuttavia, le valutazioni che emergono dall'analisi dei risultati secondo il tipo di vaccino utilizzato e l'età dei pazienti. Il vaccino a base di virus vivi ed attenuati ha dato, infatti, risultati sensibilmente migliori di quelli ottenuti con i vaccini con virus inattivati: Vesikari ha riportato, in 951 bambini sani di 6-26 mesi a cui era stato somministrato un vaccino antinfluenzale vivo attenuato per via intranasale, una efficacia di oltre il 90% verso OMA associata a influenza confermata in laboratorio rispetto al gruppo controllo, con un massimo di efficacia nei bambini oltre i 18 mesi (**Vesikari 2006**) (livello di prova II).

In conclusione, l'uso del vaccino antinfluenzale appare essere efficace nella prevenzione dell'OMA. I dati disponibili sono, però, nettamente favorevoli soltanto per i bambini più grandicelli, quelli a minor rischio di OMA. La futura disponibilità del vaccino a base di virus vivi attenuati potrà probabilmente estendere anche ai più piccoli le considerazioni favorevoli. In ogni caso, se lo scopo della vaccinazione antinfluenzale fosse solo quello di prevenire l'OMA, il vaccino non avrebbe attualmente giustificazione all'uso se non nei soggetti con ricorrenze estremamente frequenti. Poiché, invece, la prevenzione dell'influenza ha altri scopi, i dubbi sulla limitata efficacia nella prevenzione del primo episodio di OMA nei bambini più piccoli sono superati dagli altri vantaggi medici, sociali ed economici forniti dalla vaccinazione.

**Raccomandazione 54.** Il vaccino antinfluenzale può essere utile nel prevenire il primo episodio di OMA [I/A]

#### **Quesito n° 27. Quale è il ruolo dei vaccini nella prevenzione delle infezioni respiratorie di origine batterica ?**

Tra tutte le infezioni sostenute da batteri implicati nella determinazione di OMA, le uniche che trovano specifiche possibilità di prevenzione sono quelle sostenute da *S. pneumoniae*. Contrariamente a quanto vale per *H. influenzae* non tipizzabile, *M. catarrhalis* e *S.pyogenes*, per i quali non esistono vaccini efficaci, contro *S.pneumoniae* sono stati, infatti, preparati vaccini coniugati in grado di evocare una risposta immunitaria anche nel bambino più piccolo, nei soggetti, cioè, più a rischio di sviluppare OMA (**Haggard 2008, Pelton 2009**).

I vaccini pneumococcici per i quali esistono dati di efficacia nella prevenzione dell'OMA e di cui possiamo parlare in Italia, sono 3, diversi per le proteine di trasporto utilizzate per la coniugazione con i polisaccaridi capsulari dei singoli stipti batterici e/o per il numero di sierotipi contenuti:

- vaccino 7-valente (PCV-7) (4,6B,9V,14,18C,19F,23F)
- vaccino 10-valente (disponibile da ottobre 2009) (sierotipi di 7-valente + 1,5,7)
- vaccino 13-valente (disponibile nel 2010) (sierotipi di 10-valente + 3,6A,19A)

Queste differenze rendono impossibile analizzare i risultati ottenuti come un tutto unico e tendono a vanificare le conclusioni a cui arriva la revisione sistematica recentemente pubblicata, almeno per le parti nelle quali il calcolo dell'efficacia preventiva della vaccinazione viene fatto unendo tutte le casistiche studiate (**Jansen 2009**).

Il vaccino eptavalente PCV-7 è il preparato più conosciuto sia sul piano sperimentale sia per quello che riguarda l'impatto del suo uso universale sulla numerosità delle diagnosi di OMA negli ambulatori pediatrici e sul conseguente consumo di antibiotici. I due studi clinici controllati, randomizzati ed in doppio cieco eseguiti con PCV-7 indicano che questo vaccino ha una capacità di prevenzione delle OMA in genere del 6-7%, delle OMA pneumococciche di oltre il 30% e delle OMA sostenute da sierotipi inclusi in PCV-7 di oltre il 50% (**Black 2000, Eskola 2001**). L'efficacia preventiva delle OMA in toto sale se ci si riferisce a soggetti con ricorrenza di patologia dell'orecchio medio, come dimostrato dalla minore incidenza (pari a meno 28%) nel gruppo dei vaccinati di bambini

che abbiano presentato, nel periodo di controllo, un numero elevato di OMA o abbiano dovuto ricorrere alla inserzione di tubi timpanostomici (riduzione del 18%) (**Palmu 2004<sup>c</sup>, Poelhing 2007**). L'efficacia di PCV-7 nella prevenzione dell'OMA è, tuttavia, presente solo quando il vaccino è somministrato nel primo anno di vita. Quando, invece, PCV-7 è somministrato dopo che la tendenza a soffrire di OMA ricorrente è già stata dimostrata, il vaccino non è 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**).

L'impatto del vaccino eptavalente sulla prevalenza di OMA nella popolazione pediatrica è stata ampiamente studiata in USA in ambito di popolazione, dove il vaccino è universalmente somministrato dal 2000 ai nuovi nati. Zhou, utilizzando i dati di un sistema assicurativo, paragonando il periodo pre-vaccinale 1997-1999 con il 2004, ha notato una riduzione delle visite ambulatoriali per OMA di circa il 43 % e del consumo di antibiotici del 42% (**Zhou 2008**) (livello di prova V). La discrepanza fra l'efficacia del vaccino eptavalente riportata negli studi sperimentali (6-7%) e quella osservata nella pratica clinica quotidiana (fino al 43%) non è di immediata interpretazione, ma può essere attribuita alla diversa diagnosi di OMA (più accurata nel setting sperimentale), alla intercorrente diffusione di LG restrittive per quanto riguarda la diagnosi e il trattamento dell'OMA, a un effetto di herd immunity oppure a trend secolari di modificazione di patologia (**Pelton 2009**). Grijalva ha riportato, utilizzando un database di un network ambulatoriale, confrontando il periodo 2005-2006 con il periodo 1995-1996 una riduzione del 33% nelle visite ambulatoriali per otite media (RR 0.67, CI95% 0.57-0.78) e una riduzione del 34% di prescrizioni antibiotiche (RR 0.64, CI95% 0.54-0.75) (**Grijalva 2009**) (livello di prova V). Nel nostro paese, in Liguria, l'introduzione della vaccinazione universale con vaccino eptavalente ha determinato una riduzione significativa dei ricoveri ospedalieri per OMA, pari al 36.4% (**Durando 2009**).

Un vaccino antipneumococcico sperimentale 11 valente, avente come proteina di trasporto la proteina D, 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**). Il vaccino pneumococcico 11 valente non è stato immesso sul mercato, ma è stato sostituito commercialmente da un preparato a 10 componenti (escluso il sierotipo 3 e alcune varianti nelle proteine di trasporto) di cui sono disponibili studi di immunogenicità e sicurezza (**Vesikari 2009, Chevallier 2009**) (livello di prova II). L'EMA ha, nel 2009, autorizzato il vaccino 10 valente per la prevenzione delle infezioni sostenute da *S.pneumoniae* e ha previsto, sulla base dei dati di confronto di immunogenicità fra il 10 valente e il vaccino usato nello studio, che il 10 valente possa garantire una protezione analoga contro l'otite media acuta causata da *S. pneumoniae* (**EPAR 2009**) (livello di prova VI). Non sono ancora disponibili dati derivati da studi (attualmente in corso) di efficacia clinica, in ampie popolazioni pediatriche, sulla riduzione dell'incidenza di OMA sia da *S.pneumoniae* che da *H.influenzae* non tipizzabile del vaccino 10-valente (**Palmu 2009**).

Il vaccino pneumococcico 13 valente è identico a PCV-7 per quello che riguarda la proteina di trasporto dei polisaccaridi capsulari, ma contiene 6 sierotipi aggiuntivi. Considerato che questo vaccino deve essere considerato una estensione di PCV-7 e che l'aggiunta di 6 nuovi sierotipi non riduce la risposta immunitaria ai 7 sierotipi comuni (**Esposito 2009**) (livello di prova II), si ritiene possibile trasferire i risultati ottenuti con PCV-7 al nuovo vaccino 13-valente (livello di prova VI). Anche per questo vaccino, non esistono attualmente dimostrazioni di efficacia clinica in ampie popolazioni pediatriche.

In conclusione, l'efficacia del vaccino pneumococcico per la prevenzione dell'OMA è attualmente limitata. Dal punto di vista del singolo bambino, per il solo motivo della prevenzione dell'OMA, la somministrazione potrebbe non essere ritenuta opportuna. Tuttavia, considerando che la vaccinazione pneumococcica è altamente raccomandabile per

l'insieme dei vantaggi che da essa derivano, la riduzione dei casi di OMA deve essere considerata come un positivo effetto collaterale.

**Raccomandazione 55.** Il vaccino pneumococcico può essere utile nel prevenire il primo episodio di OMA [I/A]

**Raccomandazione 56.** E' raccomandabile l'utilizzo di un vaccino di dimostrata efficacia con il numero più elevato di sierotipi disponibile [I/B]

## BIBLIOGRAFIA

- Ahman N**, Wacogne I. Does the clinical finding of ear wax exclude the finding of otitis media? *Arch Dis Child* 2009; 94: 912-913
- 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
- AAP** - American Academy of Pediatrics, Committee on psychological aspects of child and family health; Task force on pain in infants, children and adolescents. The assessment and management of acute pain in infants, children and adolescents. *Pediatrics* 2001, 108: 793-797
- AAP** - American Academy of Pediatrics and American Academy of family physicians. Diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics* 2004;113: 1451-1465
- Angeloni S**. Indagine prospettica sull'epidemiologia delle otite medie e del carriage da *S.pneumoniae* in età pediatrica: una esperienza italiana. Atti del XX Congresso Nazionale di Antibiototerapia in età pediatrica. Milano novembre 2001
- Arguedas A**, Emparanza P, Schwartz RH, et al. A randomized multicenter double blind double dummy trial of single dose azithromycin versus high dose amoxicillin for treatment of uncomplicated acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 153-161.
- Beder LB**, Hotomi M, Ogami M, et al. Clinical and microbiological impact of human bocavirus on children with acute otitis media. *Eur J Pediatr* 2009;168(11):1365-1372.
- Benito MB**, Gorricho BP. Acute mastoiditis: increase in the incidence and complications *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2007; 71:1007-1011.
- Bernstein JM**, Dryja D, Neter E: The clinical significance of coagulase-negative staphylococci in otitis media with effusion, in Lim DJ, Bluestone CD, Klein JO, editors. Recent advances in otitis media with effusion. Hamilton (ON): BC Decker inc; 1984. p. 114-116.
- Bertin L**, Pons G, d'Athis P, et al. 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(4):387-392.
- Beswick AJ**, Lawley B, Fraise AP, Pahor AL, Brown NL. Detection of *Alloicoccus otitis* in mixed bacterial populations from middle-ear effusions of patients with otitis media. *Lancet*. 1999;354(9176):386-9.
- Bharti B**, Bharti S. Is topical lignocaine for pain relief in acute otitis media really effective? *Arch Dis Child* 2008; 93: 714.
- Bianchini C**, Aimoni C, Ceruti S, Grasso DL, Martini A. Lateral sinus thrombosis as a complication of acute mastoiditis. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2008; 28 (1):30-3.
- 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(3):187-195
- Block SL**, Hedrick J, Harrison CJ, et al. Pneumococcal serotypes from acute otitis media in rural Kentucky. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:859-865.
- Block SL**. Acute otitis media: bunnies, disposables, and bacterial original sin! *Pediatrics* 2003; 111: 217-218
- Block SL**, Hedrick J, Harrison CJ. Community-wide vaccination with heptavalent pneumococcal conjugate significantly alters the microbiology of acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:829-33.
- 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
- Bluestone CD**, Stephenson JS, Martin LM. Ten-year review of otitis media pathogens. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11(8 Suppl):S7-11.

- Bluestone CD.** Epidemiology. In : Otitis media in infants and children. Bluestone CD & Klein Jo (eds). BC Decker Inc. 2007<sup>a</sup>. p 73-100
- Bluestone CD,** Klein Jo. Complications and sequelae. In: Otitis media in infants and children. 2007<sup>b</sup>, BC Decker Inc Hamilton, pp 327-431
- Bluestone CD.** Microbiology. In : Otitis media in infants and children. Bluestone CD & Klein Jo (eds). BC Decker Inc. 2007<sup>c</sup>. p 101-126
- Bogaert D,** van Belkum A, Sluijter M, et al. Colonisation by *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* in healthy children. Lancet 2004; 363:1871-2.
- Bolt P,** Barnett P, Babl FE, Sharwood LN Topical lignocaine for pain relief in acute otitis media: results of a double-blind placebo-controlled randomised trial Arch Dis Child 2008; 93: 40-4.
- Broides A,** Dagan R, Greenberg D, Givon-Lavi N, Leibovitz E. Acute Otitis Media Caused by *Moraxella catarrhalis*: Epidemiologic and Clinical Characteristics. Clin Infect Dis 2009; 49:1641-47
- Brook I,** Gober AE. Bacteriology of spontaneously draining acute otitis media in children before and after the introduction of pneumococcal vaccination. Pediatr Infect Dis J 2009; 28: 640-42
- Brunton S.** Current face of acute otitis media: microbiology and prevalence resulting from widespread use of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. Clin Ther. 2006;28(1):118-123.
- Burton MJ,** Doree C. Ear drops for the removal of ear wax. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Jan 21;(1):CD004326..
- Capra AM,** Lieu TA, Black SB, et al. Costs of otitis media in a managed care situation. Pediatr Infect Dis J 2000; 19: 354–355
- Carr RR,** Nahata MC. Complementary and alternative medicine for upper-respiratory-tract infection in children. Am J Health Syst Pharm. 2006;63:33-9.
- Casey JR,** Pichichero ME. Changes in frequency and pathogens causing acute otitis media in 1995-2003. Pediatr Infect Dis J. 2004;23:824-828.
- Casey JR,** Adlowitz DG, Pichichero ME. New Patterns in the Otopathogens Causing Acute Otitis Media Six to Eight Years After Introduction of Pneumococcal Conjugate Vaccine. Pediatr Infect Dis J 2009 Nov 21. [Epub ahead of print]
- Casselbrant M.** Epidemiology In: Hamilton OB, Decker, editors. Evidence-based otitis media; 1999. p. 117–36.
- Chevallier B,** Vesikari T, Brzostek J et al. Safety and Reactogenicity of the 10-Valent Pneumococcal Non-typeable Haemophilus influenzae Protein D Conjugate Vaccine (PHiD-CV) When Coadministered With Routine Childhood Vaccines. PIDJ 2009; 28 (suppl 4): S109-S 118.
- Chonmaitree T,** Saeed K, Uchida T, et al. A randomized, placebo-controlled trial of the effect of antihistamine or corticosteroid treatment in acute otitis media. J Pediatr. 2003; 143(3):377-85.
- Chonmaitree T,** Revai K, Grady JJ, et al. Viral upper respiratory tract infection and otitis media complication in young children. Clin Infect Dis 2008;46:815–23.
- Clements DA,** Langdon L, Bland C, Walter E. Influenza A vaccine decreases the incidence of otitis media in 6- to 30-month-old children in day care. Arch Pediatr Adolesc Med 1995;149(10):1113-7.
- CLSI** - Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Nineteenth Informational Supplement. CLSI document M100-S19. 2009.
- Coco AS,** Horst MA, Gambler AS. Trends in broad-spectrum antibiotic prescribing for children with acute otitis media in the United States, 1998–2004. BMC Pediatrics 2009, 9:41(accessibile da [www.biomedcentral.com/1471-2431/9/41](http://www.biomedcentral.com/1471-2431/9/41))

- Cohen R.** Clinical efficacy of cefpodoxime in respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50: 23-27.
- Coleman C**, Moore M. Decongestants and antihistamines for acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Jul 16;(3):CD001727.
- Craig WA**, Andes D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in otitis media. *Pediatr Infect Dis J.* 1996 Mar;15(3):255-9.
- Craig WA.** Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis.* 1998; 26:1-10.
- Cunha BA.** Therapeutic implications of antibacterial resistance in community-acquired respiratory tract infections in children. *Infection.* 2004 Apr;32(2):98-108.
- Dagan R**, Givon-Lavi N, Zamir O, et al. 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<sup>a</sup>;185:927–36
- Dagan R**, Leibovitz E. Bacterial eradication in the treatment of otitis media. *Lancet Infect Dis.* 2002<sup>b</sup>; Oct;2(10):593-604.
- Dagan R.** The use of pharmacokinetic/pharmacodynamic principles to predict clinical outcome in paediatric acute otitis media. *Int J Antimicrob Agents.* 2007 Dec;30 Suppl 2:S127-30.
- Dagan R**, Schneider S, Givon-lavi N, et al. Failure to achieve early bacterial eradication increases clinical failure rate in acute otitis media in young children. *PIDJ* 2008; 27:200-206.
- Dagan R**, Givon-Lavi N, Leibovitz E, Greenberg D, Porat N. Introduction and proliferation of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A clones that cause acute otitis media in an unvaccinated population. *J Infect Dis.* 2009;199(6):776-85.
- 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* 2009; Oct 15 (Epub ahead of print)
- Damoiseaux RAMJ**, Van Balen FAM, Leenheer WAM, Kolnaar BGM. Huisarts Wet NHG-Standaard Otitis media acuta (Tweede herziening). *Huisarts Wet* 2006;49(12):615-21.
- Derry JE.** Evaluation of cefaclor. *Am J Hosp Pharm* 1981; 38:54-58.
- Dohar J**, Giles W, Roland P, et al. Topical ciprofloxacin/ dexamethasone superior to oral amoxicillin/clavulanic acid in acute otitis media with otorrhea through tympanostomy tubes. *Pediatrics* 2006; 118(3): 561-69.
- 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(4):E7.
- Durando P**, Crovari P, Ansaldi F, et al. Universal childhood immunisation against *Streptococcus pneumoniae*: The five-year experience of Liguria Region, Italy. *Vaccine* 2009; 27: 3459–3462.
- Eldan M**, Leibovitz E, Piglansky L, et al. Predictive value of pneumococcal nasopharyngeal cultures for the assessment of nonresponsive acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19(4):298-303.
- EPAR** - Relazione pubblica di valutazione europea. EMEA/H/C973 2009 (accessibile da [www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/synflorix/synflorix.htm](http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/synflorix/synflorix.htm))
- Eskola J**, Kilpi T, Palmu A, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med* 2001;344(6):403–409
- Esposito S**, Principi N, Italian Society of Pediatrics et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and subacute rhinosinusitis in children. *J Chemother.* 2008;20(2):147-57.

- Esposito S**, Tansey A, Thompson G, et al. Safety and immunologic non-inferiority of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine given as a 3-dose series with routine vaccines in healthy children. P535. 27<sup>th</sup> annual meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases, June 9-13, 2009, Brussels, Belgio. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 6 (suppl): e169-e170
- Faden H**, Stanievich J, Brodsky L, Bernstein J, Ogra PL. Changes in nasopharyngeal flora during otitis media of childhood. *Pediatr Infect Dis J*. 1990;9(9):623-6.
- Faden H**, Heimerl M, Goodman G, Winkelstein P, Varma C. New technique (the NOW test) for rapid detection of *Streptococcus pneumoniae* in the nasopharynx. *J Clin Microbiol*. 2002;40(12):4748-9.
- Fallon RM**, Kuti JL, Doern GV, Giroto JE, Nicolau DP. Pharmacodynamic target attainment of oral beta-lactams for the empiric treatment of acute otitis media in children. *Paediatr Drugs*. 2008;10(5):329-35.
- Felmingham D**, Grüneberg RN. A multicentre collaborative study of the antimicrobial susceptibility of community-acquired, lower respiratory tract pathogens 1992-1993: the Alexander Project. *J Antimicrob Chemother*. 1996;38(Suppl A):1-57.
- Felmingham D**, Grüneberg RN. The Alexander Project 1996-1997: latest susceptibility data from this international study of bacterial pathogens from community-acquired lower respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother*. 2000;45(2):191-203.
- 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.
- Fischer TF**, Singer AJ, Gulla J, Garra G, Rosenfeld RM. Reaction toward a new treatment paradigm for acute otitis media. *Pediatr Emerg Care* 2005;21:170-172.
- Fischer TF**, Singer AJ, Chale S. Observation option for acute otitis media in the emergency department. *Pediatr Emerg Care*. 2009 Sep;25(9):575-8
- Fleming DM**, Pannell RS, Elliot AJ, Cross KW. Respiratory illness associated with influenza and respiratory syncytial virus infection. *Arch Dis Child* 2005;90:741-746
- Forgie S**, Zhanel G, Robinson J. Canadian Paediatric Society. Management of acute otitis media. *Paediatr Child Health* 2009; 14:457-460
- Foxlee R**, Johansson A, Wejfalk J, Dawkins J, Dooley L, Del Mar C. Topical analgesia for acute otitis media (Review) *The Cochrane Library* 2006 Issue 3.
- Francois M**. Complications des otites moyennes aiguës et chroniques. EMC Orl 20-135-A-10 2005 Elsevier SAS.
- Friedman NR**, McCormick DP, Pittman C, Chonmaitree T, Teichgraeber DC, Uchida T, Baldwin CD, Saeed KA. Development of a practical tool for assessing the severity of acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J*. 2006 Feb;25(2):101-7.
- Fusi M**, Marchisio P, Rossi E, et al. Incremento della mastoidite in Italia. 25° Congresso Nazionale di Antibiototerapia in età pediatrica. Milano 9-10 novembre 2006
- Gaio E**, Marioni G, de Filippis C, Tregnaghi A, Caltran S, Staffieri A. Facial nerve paralysis secondary to acute otitis media in infants and children. *J Paediatr Child Health*. 2004; 40 (8):483-6.
- Garbutt J**, Jeffe DB, Shackelford P. Diagnosis and treatment of acute otitis media: an assessment. *Pediatrics* 2003; 112:143-149.
- Garbutt J**, St.Geme JW, May A, Storch G, Shackelford PG. Developing community-specific recommendations for first-line treatment of acute otitis media : is high-dose amoxicillin necessary? *Pediatrics* 2004; 114: 342-347
- Garbutt J**, Rosenbloom I, Wu J, Storch GA. Empiric first-line antibiotic treatment of acute otitis in the era of the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics* 2006; 117: e1087-e1094
- Gehanno P**, Lenoir G, Barry B, Bons J, Boucot I, Berche P. Evaluation of nasopharyngeal cultures for bacteriologic assessment of acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J*. 1996;15(4):329-32.

- Geva A**, Oestreicher-Kedem Y, Fishman G, Landsberg R, DeRowe A. Conservative management of acute mastoiditis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2008; 72(5): 629-34.
- Gliklich RE**, Eavey RD, Iannuzzi RA, Camacho AE A contemporary analysis of acute mastoiditis *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1996; 122:135-9.
- Goldstein NA**, Casselbrant ML, Bluestone CD, Kurs-Lasky M Intratemporal complications of acute otitis media in infant and children *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998, 119:444-454.
- Gooch WM**, Blair E, Puopolo A, et al. Effectiveness of five days of therapy with cefuroxime axetil suspension for treatment of acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 157-164
- Greenberg D**, Bilenko N, Liss Z. The burden of acute otitis media on the patient and the family. *Eur J Pediatr* 2003; 162: 576–581.
- Grijalva CG**, Nuorti JP, Griffin MR. Antibiotic prescription rates for acute respiratory tract infections in US ambulatory settings. *JAMA* 2009;19;302(7):758-66.
- Haggard M**. Otitis media: prospects for prevention. *Vaccine* 2008; 265: G20-G24.
- Hakuba N**, Hato N, Shinomori Y, Sato H, Gyo K. Labyrinthine fistula as a late complication of middle ear surgery using canal wall down technique *Otol Neurotol* 2002; 23:832-35.
- Harding AL**, Anderson P, Howie VM, et al., *Haemophilus influenzae* isolated from children with otitis media. In: S Sell and D Karzon, Editors, Vanderbilt University Press, Nashville (1973), p. 21-28.
- Harimaya A**, Fujii N, Himi T. Preliminary study of proinflammatory cytokines and chemokines in the middle ear of acute otitis media due to *Alloiococcus otitidis*. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2009;73(5):677-80
- Harrison CJ**. Using antibiotic concentrations in middle ear fluid to predict potential clinical efficacy. *Pediatr Infect Dis J*, 1997 ;16(2 Suppl):S12-6.
- Heikkinen T**, Ruuskanen O. Temporal development of acute otitis media during upper respiratory tract infection. *Pediatr Infect Dis J*. 1994;13(7):659-61.
- Heikkinen T**, Thint M, Chonmaitree T. Prevalence of various respiratory viruses in the middle ear during acute otitis media. *N Engl J Med* 1999;340:260–264.
- Heikkinen T**, Chonmaitree T. Importance of respiratory viruses in acute otitis media. *Clin Microbiol Rev*. 2003;16(2):230-41
- Heikkinen T**, Österback R, Peltola V, Jartti T, Vainionpää R. Human metapneumovirus infections in children. *Emerg Infect Dis* 2008;14(1):101-106.
- Helms D**, Roberge RJ, Kovalick M. Otomastoiditis-related facial nerve palsy. *J Emerg Med* 2003; 25(1):45-9.
- Hendrickse WA**, Kusmiesz H, Shelton S, Nelson JD. Five vs. ten days of therapy for acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J*. 1988;7:14-23.
- Herberts G**, Jeppsson PH, Nylén O, Branefors-Helander P. Acute otitis media. Etiological and therapeutical aspects on acute otitis media. *Pract Otorhinolaryngol (Basel)*. 1971;33:191-202.
- Ho D**, Rotenberg BW, Berkowitz RG. The relationship between acute mastoiditis and antibiotic use for acute otitis media in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008 Jan;134(1):45-8
- Hoberman A**, Paradise JL, Burch DJ, et al. 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* 1997<sup>a</sup>;16(5):463–70.
- 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*. 1997<sup>b</sup>;151:675-8.

- 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(12):1608-16.
- Hotomi M**, Yamanaka N, Samukawa T, et al. Treatment and outcome of severe and non-severe acute otitis media. *Eur J Pediatr* 2005; 164:3-8
- Hydèn D**, Akerlind B, Peebo M. Inner ear and facial nerve complications of acute otitis media with focus on bacteriology and virology. *Acta Otolaryngol* 2006; 126 (5):460-6.
- ICSI** - Institute for Clinical System Improvements. Diagnosis and Treatment of otitis media in children. January 2008. accessibile da [www.icsi.org](http://www.icsi.org)
- Isaacson G**. The natural history of a treated episode of acute otitis media. *Pediatrics* 1996; 98: 968-971
- Jaisinghani VJ**, Hunter LL, Li Y, Margolis RH. Quantitative analysis of tympanic membrane disease using video-otoscopy. *Laryngoscope* 2000; 110: 726-1730.
- Jang CH**, Park SY, Wang PC W. A case of tympanogenic labyrinthitis complicated by acute otitis media. *Yonsei Med J.* 2005 Feb 28; 46 (1):161-5.
- Jansen AG**, Hak E, Veenhoven RH, Damoiseaux RA, Schilder AG, Sanders EA. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing otitis media. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Apr 15;(2):CD001480. Review.
- 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
- Kaleida PH**, Ploof DL, Kurs-Lasky M, et al. Mastering diagnostic skills: enhancing proficiency in otitis media, a model for diagnostic skills training. *Pediatrics* 2009; 124: e714-e720.
- Katz A**, Leibovitz E, Greenberg D, et al. Acute mastoiditis in Southern Israel: a twelve year retrospective study (1990 through 2001) *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22:878-82.
- Kilpi T**, Herva E, Kaijalainen T, Syrjänen R, Takala AK. Bacteriology of acute otitis media in a cohort of Finnish children followed for the first two years of life. *Pediatr Infect Dis J.* 2001 Jul;20(7):654-62.
- Kilpi T**, Åhman H, Jokinen J, et al. Protective efficacy of a second pneumococcal conjugate vaccine against pneumococcal acute otitis media in infants and children: randomized, controlled trial of a 7-valent pneumococcal polysaccharide meningococcal outer membrane protein complex conjugate vaccine in 1666 children. *Clin Infect Dis.* 2003;37(9):1155–1164
- Kleemola M**, Nokso-Koivisto J, Herva E, et al. Is there any specific association between respiratory viruses and bacteria in acute otitis media of young children? *J Infect* 2006;52(3):181-187.
- Koivunen P**, Kontiokari T, Niemelä M, Pokka T, Uhari M. Time to development of acute otitis media during an upper respiratory tract infection in children. *Pediatr Infect Dis J.* 1999;18(3):303-5.
- Kontiokari T**, Koivunen P, Niemala M, Pokka T, Uhari M. Symptoms of acute otitis media. *PIDJ* 1998; 17: 676-679
- Koopman L**, Hoes AW, Glasziou PP, et al. Antibiotic therapy to prevent the development of asymptomatic middle ear effusion in children with acute otitis media: a meta-analysis of individual patient data. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008 Feb;134(2):128-32.
- Kotikoski MJ**, Kleemola M, Palmu AA. No evidence of *Mycoplasma pneumoniae* in acute myringitis. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23(5):465-6.

- Kozyrskyj AL**, Hildes-Ripstein GE, Longstaffe SE, Wincott JL, Sitar DS, Klassen TP, Moffatt ME. Short course antibiotics for acute otitis media. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD001095. Review.
- Kuczkowski J**. Thrombophlebitis of venous sinuses in otitis media. *Otolaryngol Pol*. 2007<sup>a</sup>; 61 (5):769-73.
- Kuczkowski J**, Narozny W, Stankiewicz C, et al. Complications of acute mastoiditis in children. *Otolaryngol Pol*. 2007<sup>b</sup>; 61 (4):445-51.
- Kuczkowski J**, Stankiewicz C, Izycka-Swieszewska E, Przewozny T. Sigmoid sinus thrombosis in 5-year old child with acute otitis media and acquired CMV infection. *Otolaryngol Pol*. 2006; 60 (6):923-7.
- Kvaerner KJ**, Bental Y, Karevold G. Acute mastoiditis in Norway: no evidence for an increase. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2007; 71 (10):1579-83.
- Larcher C**, Jeller V, Fischer H, Huemer HP. Prevalence of respiratory viruses, including newly identified viruses, in hospitalized children in Austria. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006;25:681–6.
- 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(11):1040-5.
- Leibovitz E**, Satran R, Piglansky L, et al. Can acute otitis media caused by *Haemophilus influenzae* be distinguished from that caused by *Streptococcus pneumoniae*? *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22:509-514.
- Leibovitz E**, Serebro M, Givon-Lavi N, Greenberg D, Broides A, Leiberman A, Dagan R. Epidemiologic and microbiologic characteristics of culture-positive spontaneous otorrhea in children with acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28:381-84
- Leinonen M**, Luotonen J, Herva E, Valkonen K, Mäkelä PH. Preliminary serologic evidence for a pathogenic role of *Branhamella catarrhalis*. *J Infect Dis*. 1981;144(6):570-4.
- Le Saux N**, Gaboury I, Baird M, et al. 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.
- Leskinen K**, Jero J. Intratemporal and cranial complications of acute otitis media in children in Southern Finland. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2004; 68:317-32.
- Leskinen K**. Complications of acute otitis media in children. *Current Allergy and Asthma Reports* 2005; 5:308-312.
- Liese J**, Carmona A, Cantarutti L, et al. Incidence of acute otitis media in young children seen in European medical practices. 6th World Congress of the World Society for Pediatric Infectious Diseases. Buenos Aires, Argentina, 18 – 22 November, 2009
- Lin HW**, Shargorodsky J, Gopen Q. Clinical Strategies for the management of acute mastoiditis in the pediatric population. *Clin Pediatr* 2009 sep 4 (Epub ahead of print)
- Linea Guida Ospedale Pediatrico Bambino Gesù**. "Linee guida per la diagnosi ed il trattamento delle otiti medie in età pediatrica". accessibile da [www.ospedalebambinogesu.it](http://www.ospedalebambinogesu.it)
- Linea Guida Regione Emilia Romagna**. Dossier n. 154/2007. Otite media acuta in età pediatrica. LG regionale. Accesso su [www.snlg-iss.it](http://www.snlg-iss.it) e [http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/collana\\_dossier/doss154.htm](http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/collana_dossier/doss154.htm)
- Little P**, Moore M, Warner G, et al. Longer term outcomes from a randomised trial of prescribing strategies in otitis media. *Br J Gen Pract* 2006; 56:176–182.

- 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
- Luntz M**, Brodsky A, Nusen S et al. Acute mastoiditis, the antibiotic era: a multicenter study. *Int J Pediatr Otorhinolaringol* 2001;57:1-9
- Majumdar S**, Wu K, Bateman ND, Ray J Diagnosis and management of otalgia in children *Arch Dis Child Ed Pract* 2009; 94: 33-6.
- Mandel EM**, Kardatzke D, Bluestone CD, Rockette HE. A comparative evaluation of cefaclor and amoxicillin in the treatment of acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J*. 1993 Sep;12(9):726-32.
- Mannocci A**, Marocco A, Gualano MR, Capri S, La Torre G, Ricciardi W. Consumo di risorse e costi associati al trattamento delle patologie sostenute da *S.pneumoniae*. *Italian Journal of Public Health* 2009; 6 (suppl 5): 5 - 13
- Manoha C**, Espinosa S, Aho SL, Huet F, Pothier P. Epidemiological and clinical features of hMPV, RSV and RVs infections in young children. *J Clin Virol* 2007;38:221-6.
- Manuale Metodologico**. Come produrre, diffondere e aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica. Istituto superiore di sanità. Agenzia per i servizi sanitari regionali. Programma nazionale per le linee guida. Milano: Zadig, 2002 (accessibile su [www.snlg-iss.it](http://www.snlg-iss.it)).
- 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(2):97-106
- Marchese A**, Schito GC. Osservatorio Epidemiologico Italiano per il Monitoraggio delle Resistenze agli antibiotici nei Patogeni Respiratori Comunitari 1997-1999: Significato per la Pratica Clinica. *GIMMOC* 2000;IV(1):51-58.
- Marchese A**, Ardito F, Fadda G, et al. The Sentinel Project: an update on the prevalence of antimicrobial resistance in community-acquired respiratory *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus* spp. in Italy. *Int J Antimicrob Agents*. 2005 (a);26(1):8-12
- Marchese A**, Ardito F, Fadda G, et al. PROTEKT ITALIA: analisi dei risultati del terzo e ultimo anno di studio (2004) e considerazioni conclusive. *GIMMOC* 2005 (b);IX(2):69-106.
- Marchetti F**, Ronfani L, Conti Nibali S, Tamburlini G for 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.
- Marchiori C**. Otiti e terapia medica *Acta Phoniologica Latina* 1989; 11(Suppl)
- Marchisio P**, Principi N, Sorella S, Sala E, Tornaghi R. Etiology of acute otitis media in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J*. 1996;15(1):58-61.
- Marchisio P**, Claut L, Gironi S, et al. Role of group A streptococcus in acute otitis media. Editors: Lim, Bluestone, Casselbrant. *Recent advances in otitis media*. BC Decker Inc Publisher 2005<sup>a</sup>, pp 258-260
- Marchisio P**, Lambertini L, Ghisalberti E, Rossi E. L'otoscopio. *Area Pediatrica* 2005<sup>b</sup>; 6:34-36
- Marchisio P**, Mira E, Klersy C, et al. Medical education and attitudes about the acute otitis media guidelines: an Italian survey of paediatricians and otolaryngologists. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28 (1):1-4
- Mattila PS**. Antibiotics in childhood acute otitis media. *Lancet* 2006; 368: 1397-1398.
- Mazzariol A**, Koncan R, Bahar G, Cornaglia G. Susceptibilities of *Streptococcus pyogenes* and *Streptococcus pneumoniae* to macrolides and telithromycin: data from an Italian multicenter study. *J Chemother*. 2007;19(5):500-7.

- 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.
- Mazzei T**, Novelli A. valutazione farmacodinamico-farmacocinetica dei macrolidi glucosidici. *Farmaci & Terapia* 23 (1-2): 3-13. 2006.
- McCormick DP**, Chonmaitree T, Pittman C, et al. Nonsevere acute otitis media : a clinical trial comparing outcomes of watchful waiting versus immediate antibiotic treatment. *Pediatrics* 2005;115:1455-1465.
- McCormick DP**, Chandler SM, Chonmaitree T. Laterality of acute otitis media: different clinical and microbiologic characteristics. *Pediatr Infect Dis J*. 2007; 26(7):583-588
- McEllistrem MC**, Adams JM, Patel K, et al. Acute otitis media due to penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* before and after the introduction of the pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Infect Dis*. 2005;40(12):1738-44.
- McWilliams DB**, Jacobson RM, Van Houten HK, Naessens JM, Ytterberg KL. A program of anticipatory guidance for the prevention of emergency department visits for ear pain *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008;162(2): 151-56.
- 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.
- Mintegi Raso S**, Benito Fernandez J, Hernandez Fabian A, De La Fuente Diez I, Garcia Gonzalez S, Mora Gonzalez 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
- Morrissey I**, Colclough A, Northwood J. TARGETed surveillance: susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* isolated from community-acquired respiratory tract infections in 2003 to fluoroquinolones and other agents. *Int J Antimicrob Agents*. 2007;30(4):345-51.
- Morizomo T**, Paparella MM; Juhun SK Ototoxicity of propylene glycol in experimental animals *Am J Otolaryngol* 1980; 1: 393-99.
- Moro ML**, Marchi M, Gagliotti C, Di Mario S, Resi D; "Progetto Bambini a Antibiotici [ProBA]" Regional Group. Why do paediatricians prescribe antibiotics? Results of an Italian regional project. *BMC Pediatr*. 2009 Nov 6;9:69.
- Mostafa BE**, El Fiky LM, El Sharnouby MM. Complications of Suppurative Otitis Media: Still a Problem in the 21st Century. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2009; 71(2): 87-92.
- Neumark T, Molstad S, Rosen C, et al. Evaluation of phenoxymethylpenicillin treatment of acute otitis media in children aged 2 – 16. *Scand J Primary Health Care* 2007; 25:166-71
- 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
- Noel GJ**, Blumer JL, Pichichero ME, et al. 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;27(6):483-9.
- Nokso Koivisto J**, Raty R, Blomqvist S, et al. Presence of specific viruses in the middle ear fluids and respiratory secretions of young children with acute otitis media. *J Med Virol* 2004;72:241–248.
- 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.

- Nowak AJ**, Niemelä M, Uhari M, et al. Pacifier as a Risk Factor for Acute Otitis Media. *Pediatrics* 2002;109:351-353.
- Nussinovitch M**, Yoeli R, Elishkevitz K, Varsano I. Acute mastoiditis in children: epidemiologic, clinical, microbiologic, and therapeutic aspects over past years. *Clinical Pediatr* 2004;43:261-267.
- O'Brien MA**, Prosser LA, Paradise JL, et al. New vaccines against otitis media: projected benefits and cost-effectiveness. *Pediatrics* 2009;123(6):1452-63.
- Oestreicher Kedem Y**, Ben Sira L, Grissaru G, DeRowe A. Arterial brain infarction in complicated acute otitis media. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2007; 71 (4):659-63.
- Ongkasuwan J**, Valdez TA, Hulten KG, Mason EO Jr, Kaplan SL. Pneumococcal mastoiditis in children and the emergence of multidrug-resistant serotype 19A isolates. *Pediatrics.* 2008;122(1):34-9.
- Ostfeld E**, Rubinstein E. Acute gram-negative bacillary infections of middle ear and mastoid. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1980;89(1 Pt 1):33-6.
- Ovetchkine P**, Cohen R. Shortened course of antibacterial therapy for acute otitis media. *Pediatr Drugs* 2003; 5:133-140.
- Ozdemir D**, Cakmakci H, Ikiz AO, et al. Sigmoid sinus thrombosis following mastoiditis: early diagnosis enhances good prognosis. *Pediatr Emerg Care.* 2005; 21 (9):606-9.
- Ozer E**, Sivasli E, Bayazit YA, et al. Otogenic cerebral venous infarction: a rare complication of acute otitis media. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2003; 67 (9):1019-21.
- Paine R**, Coble RJ. Breast-feeding and infant health in a rural US community. *Am J Dis Child.* 1982;136(1):36-8.
- Palma S**, Fiumana E, Borgonzoni M, Bovo R, Rosignoli M, Martini A. Acute mastoiditis in children: the Ferrara experience. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2007; 71:1663-69.
- Palmu AA**, Kotikoski MJ, Kaijalainen TH, Puhakka HJ. Bacterial etiology of acute myringitis in children less than two years of age. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:607-611
- Palmu A**, Herva E, Savolainen H, Karma P, Makela H, Kilpi TM. Association of clinical signs and symptoms with bacterial findings in acute otitis media. *CID* 2004<sup>a</sup>; 38:234-242
- Palmu AA**, Saukkoriipi PA, Lahdenkari MI, et al. Does the presence of pneumococcal DNA in middle-ear fluid indicate pneumococcal etiology in acute otitis media? *J Infect Dis.* 2004<sup>b</sup>;189:775-84.
- Palmu AA**, Verho J, Jokinen J, Karma P, Kilpi TM. The seven-valent pneumococcal conjugate vaccine reduces tympanostomy tube placement in children. *PIDJ* 2004<sup>c</sup>; 23(8):732-8.
- Palmu A**, Jokinen J, Puumalainen T, Borys D, Kilpi T. FINIP: a cluster-randomized trial of the new pneumococcal Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PhiD-CV) in Finland- Objectives and Design. P 605. 27<sup>th</sup> annual meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases, June 9-13, 2009, Brussels, Belgio. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 6 (suppl): e190
- 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
- Percorso Diagnostico-Terapeutico** dell'Otite Media acuta della Regione Veneto.
- Pelton SI**. Otitis media: Re-evaluation of diagnosis and treatment in the era of antimicrobial resistance, pneumococcal conjugate vaccine, and evolving morbidity. *Pediatr Clin North Am* 2005; 52:711-728.
- Pelton SI**, Leibovitz E. Recent advances in otitis media. *PIDJ* 2009; 28: S133-S137.

- Petri WA Jr**, Penicillins, cephalosporins, and other  $\beta$ -lactam antibiotics. In Goodman & Gilman's (eds): The pharmacological basis of therapeutics. Eleventh Edition. McGraw-Hill, 2006;1127- 1154.
- Pichichero ME**, Marsocci Sm, Murphy ML, Hoeger W, Francis AB, Green JL. A prospective observational study of 5-, 7-, and 10-day antibiotic treatment for acute otitis media. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001<sup>a</sup>; 124:381-387.
- Pichichero ME**, Poole MD. Assessing diagnostic accuracy and tympanocentesis skills in the management of otitis media. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001<sup>b</sup>; 155:1137-1142
- Pichichero ME**. Physician education intervention influenced prescribing for otitis media. *J Managed Care Pharm* 2002<sup>a</sup>; 8: 141-145
- Pichichero ME**. Diagnostic accuracy, tympanocentesis training performance, and antibiotic selection by pediatric residents in management of otitis media. *Pediatrics*. 2002<sup>b</sup>;110(6):1064-70.
- Pichichero ME**. Diagnostic accuracy of otitis media and tympanocentesis skills assessment among pediatricians. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22:519-624
- Pichichero ME**, Arguedas A, Dagan R, et al. Safety and efficacy of gatifloxacin therapy for children with recurrent acute otitis media (AOM) and/or AOM treatment failure. *Clin Infect Dis*. 2005<sup>a</sup>; 15;41:470-8.
- Pichichero ME**, Poole MD. Comparison of performance by otolaryngologists, pediatricians, and general practitioners on an otoendoscopic diagnostic video examination. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2005<sup>b</sup>; 69: 361-366
- Pichichero ME**. Pathogen shifts and changing cure rates for otitis media and tonsillopharyngitis. *Clin Pediatr (Phila)*. 2006 (a);45(6):493-502.
- Pichichero ME**, Wright T. The use of tympanocentesis in the diagnosis and management of acute otitis media. *Curr Infect Dis Rep*. 2006 (b);8(3):189-95.
- Pichichero ME**, Casey JR. Emergence of a multiresistant serotype 19A pneumococcal strain not included in the 7-valent conjugate vaccine as an otopathogen in children. *JAMA* 2007;298(15):1772–8.
- Pichichero ME**, Casey JR, Hoberman A, Schwartz R. Pathogens causing recurrent and difficult-to-treat acute otitis media, 2003-2006. *Clin Pediatr (Phila)*. 2008<sup>a</sup>;47(9):901-6.
- Pichichero ME**, Casey JR. Diagnostic accuracy and subject exclusion render placebo and observational studies of acute otitis media inconclusive. *PIDJ* 2008<sup>b</sup>; 27: 958-962 (a)
- Pichichero ME**, Casey JR. Comparison of study design for acute otitis media trials. *Inter J Pediatr Otorhinolaryngol* 2008<sup>c</sup>; 72:737-750 (b)
- Pitkaranta A**, Hayden FG. Respiratory viruses and otitis media. *N Engl J Med* 1999; 340:2001–2002.
- Plasschaert AI**, Rovers MM, Schilder AG, Verheij TJ, Hak E. Trends in doctor consultations, antibiotic prescription, and specialist referrals for otitis media in children: 1995-2003. *Pediatrics* 2006; 117(6):1879-86.
- 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(4):707-15.
- Popovtzer A**, Raveh E, Bahar G, Oestreicher-Kedem Y, Feinmesser R, Nageris BI Facial palsy associated with acute otitis media *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005; 132 (2):327-9.
- Porat N**, Barkai G, Jacobs MR, Treffer R, Dagan R. Four antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* clones unrelated to the pneumococcal conjugate vaccine serotypes, including 2 new serotypes, causing acute otitis media in southern Israel. *J Infect Dis*. 2004;189(3):385-92

- 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
- Principi N**, Marchisio P, Schito GC, Mannelli S and the Ascanius Project Collaborative Group. Risk factors for carriage of respiratory pathogens in the nasopharynx of healthy Italian children. Ascanius Project Collaborative Group. *Pediatric Infectious Disease Journal* 18:517-523, 1999
- Principi N**, Esposito S. Prevention or control of influenza in the pediatric population. *Emerg Infect Dis* 2004; 10:574-580.
- 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.
- Pshetisky Y**, Naimer s, Shvartzman P. Acute otitis media-a brief explanation to parents and antibiotic use. *Family Practice* 2003; 20:417-419
- Ramakrishnan K**, Sparks RA, Berryhill WE. Diagnosis and treatment of otitis media. *Am Fam Physician*. 2007 Dec 1;76(11):1650-8.
- Rayner MG**, Zhang Y, Gorry MC, Chen Y, Post JC, Ehrlich GD. Evidence of bacterial metabolic activity in culture-negative otitis media with effusion. *JAMA*. 1998;279(4):296-9.
- Redaelli de Zinis LO**, Gasparotti R, Campovecchi C, Annibale G, Barezzani MG Internal jugular vein thrombosis associated with acute mastoiditis in a pediatric age. *Otol Neurotol*. 2006; 27 (7):937-44.
- Revai K**, McCormick DP, Patel J, Grady JJ, Saeed K, Chonmaitree T. Effect of pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal bacterial colonization during acute otitis media. *Pediatrics*. 2006;117(5):1823-1829.
- Roland PS**, Smith TL, Schwartz SR, et al. Clinical practice guideline: cerumen impaction. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008 ;139(3 Suppl 2):S1-21.
- Rosenfeld RM**. Diagnostic certainty for acute otitis media. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2002; 64: 89-95
- Rosenfeld RM**. Clinical efficacy of medical therapy. In: Rosenfeld RM, Bluestone CD, eds. Evidence-based otitis media. 2<sup>nd</sup> ed. Hamilton, Canada: BC Decker 2003<sup>a</sup>; 199-226
- Rosenfeld RM**, Kay D. Natural history of untreated otitis media. *Laryngoscope* 2003<sup>b</sup>; 113:1645-57.
- Rosenfeld RM**. Otitis, antibiotics, and the greater good. *Pediatrics* 2004; 114: 1333-1334
- Rothman R**, Owens T, Simel DL. Does this child have acute otitis media? *JAMA* 2003; 290:1633-1640.
- Rovers MM**, Schilder AGM, Zielhuis GA, Rosenfeld RM. Otitis media. *Lancet* 2004; 363:465-473.
- Rovers MM**, Glasziou P, Appelman Cl et al. Antibiotics for acute otitis media: a meta-analysis with individual patient data. *Lancet* 2006; 368:1429-1435
- Rovers MM**, Glasziou P, Appelman CL et al. Predictors of pain and/or fever at 3 to 7 days for children with acute otitis media not treated initially with antibiotics: a meta-analysis of individual patient data. *Pediatrics* 2007; 119:579-585
- Rovers MM**. The burden of otitis media. *Vaccine* 2008<sup>a</sup>; 26 (suppl 7):G2-G4
- 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*. 2008<sup>b</sup>;25(4):233-6.
- Ruffini E**, Jorini M, Osimani P, Cordiali R, De Benedictis FM. Increase in cases with acute mastoiditis in an Italian tertiary-care paediatric hospital: is this more than a trend? *Ital J Pediatr* 2004; 30: 61-64.

- Saarinen UM.** Prolonged breast feeding as prophylaxis for recurrent otitis media. *Acta Paediatr Scand.* 1982 Jul;71(4):567-71.
- Sagai S,** Suetake M, Yano H, et al. Relationship between respiratory syncytial virus infection and acute otitis media in children. *Auris Nasus Larynx* 2004;31:341–345.
- Sanders S,** Glasziou PP, DelMar C, Rovers M. Antibiotics for acute otitis media in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 1. Art. No.: CD000219. DOI: 10.1002/14651858.CD000219.pub2. (revisione 2009)
- Sarrel EM,** Cohen HA, Kahan E Naturopathic treatment for ear pain in children *Pediatrics* 2003; 111(5): 574-79.
- Satran R,** Leibovitz E, Raiz S, et al. Clinical/otologic score before and during treatment of acute otitis media. *Acta Paediatr.* 2007;96(12):1814-8.
- Savolainen Kopra C,** Blomqvist S, Kilpi T, Roivainen M, Hovi T. Novel species of human rhinoviruses in acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28(1):59-61.
- Sharland M,** Kendall H, Yeates D, et al. Antibiotic prescribing in general practice and hospital admissions for peritonsillar abscess, mastoiditis, and rheumatic fever in children: time trend analysis. *BMJ* 2005; 331: 328-329.
- Schilder A,** Lok W, Rovers M. International perspectives on management of acute otitis media: a qualitative review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2004; 68:29-36.
- Schildgen O,** Geikowski T, Glatzel T, Schuster J, Simon A. Frequency of human metapneumovirus in the upper respiratory tract of children with symptoms of an acute otitis media. *Eur J Pediatr.* 2005;164(6):400-1.
- Schito GC.** Resistance trends in *Streptococcus pneumoniae* (PROTEKT years 1-3 [1999-2002]). *J Chemother.* 2004;16(Suppl 6):19-33
- Schnabel E,** Sausenthaler S, Brockow I, et al. Burden of otitis media and pneumonia in children up to 6 years of age: results of the LISA birth cohort. *Eur J Pediatr.* 2009;168(10):1251-7.
- Shurin PA,** Marchant CD, Kim CH, et al. Emergence of beta-lactamase-producing strains of *Branhamella catarrhalis* as important agents of acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1983;2(1):34-8.
- Schwartz R,** Rodriguez WJ, Khan WN, Ross S. Acute purulent otitis media in children older than 5 years. Incidence of *Haemophilus* as a causative organism. *JAMA* 1977;238:1032-33.
- Schwartz R,** Rodriguez WJ, Mann R, Khan W, Ross S. The nasopharyngeal culture in acute otitis media. A reappraisal of its usefulness. *JAMA* 1979; 24:2170-73.
- Schwartz RH,** Rodriguez WJ. Acute otitis media in children eight years old and older: a reappraisal of the role of *Haemophilus influenzae*. *Am J Otolaryngol.* 1981;2:19-21.
- SIGN** - Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and management of childhood otitis media in primary care. A national clinical guideline. SIGN 2003 publication n. 66
- 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* 2005<sup>a</sup>;41:35-41.
- Segal N,** Leibovitz E, Dagan R, Leiberman A. Acute otitis media diagnosis and treatment in the era of antibiotic resistant organisms: updated clinical practice guidelines. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2005<sup>b</sup>;69;1311-1319.
- Shaikh N,** Hoberman A, Paradise JL, et al. Development and preliminary evaluation of a parent-reported outcome instrument for clinical trials in acute otitis media. *PIDJ* 2009<sup>a</sup>;28:5-8
- Shaikh N,** Hoberman A, Paradise JL, et al. Responsiveness and construct validity of a symptom scale for acute otitis media. *PIDJ* 2009<sup>b</sup>;28:9-12.

- Siegel RM**, Kiely M, Bien JP, et al. Treatment of otitis media with observation and safety-net antibiotic prescription. *Pediatrics* 2003; 112:527-531.
- Slovik Y**, Raiz S, Leiberman A, Puterman M, Dagan R, Leibovitz E. Rates of tympanic membrane closure in double-tympanocentesis studies. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(6):490-3.
- Spingarn AT**, Isaacs RS, Levenson MJ. Complications of acute streptococcal otitis media: a resurgence. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1994;111(5):644-6.
- 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
- 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 Sep 13;296(10):1235-41.
- Stefani S**, Mezzatesta ML, Fadda G, et al. Antibacterial activity of cefditoren against major community-acquired respiratory pathogens recently isolated in Italy. *J Chemother*. 2008;20(5):561-9.
- Steinbach WJ**, Sectish TC. Pediatric resident training in the diagnosis and treatment of acute otitis media. *Pediatrics* 2002;109:404-408.
- Stolk E**, Mangen MJ, Wolleswinkel, Laplante S. Healthcare use and societal burden due to childhood otitis media in 7 EU Countries. 27th Annual Meeting of the European Society of Pediatric Infectious Diseases, Graz , Austria May 2008 (accessible da [www.kenes.com/epid2008/program/SessionIndex.asp](http://www.kenes.com/epid2008/program/SessionIndex.asp))
- Syrjänen RK**, Herva EE, Mäkelä PH, et al. The value of nasopharyngeal culture in predicting the etiology of acute otitis media in children less than two years of age. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25(11):1032-6.
- 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
- Tamir S**, Schwartz Y, Peleg U, Perez R, Sichel JY. Acute mastoiditis in children: is computed tomography always necessary? *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2009; 118: 565-9
- Tano K**, von Essen R, Eriksson PO, Sjöstedt A. *Alloiococcus otitidis*--otitis media pathogen or normal bacterial flora? *APMIS*. 2008;116(9):785-90.
- Tarantino V**, D'Agostino R, Taborelli G, Melagrana A, Porcu A, Stura M. Acute mastoiditis: a 10 year retrospective study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2002; 66: 143-148.
- Thanaviratnanich 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 of Systematic Reviews* 2008, Issue 4. Art. No.: CD004975. DOI: 10.1002/14651858.CD004975.pub2.
- Thompson PL**, Gilbert RE, Long PF, Saxena S, Sharland M, Wong IC. Effect of antibiotics for otitis media on mastoiditis in children: a retrospective cohort study using the United Kingdom general practice research database. *Pediatrics*. 2009 Feb;123(2):424-30.
- Uhari M**, Mantysaari K, Niemela M. A meta-analytic review of the risk factors for acute otitis media. *CID* 1996; 22:1079-1083
- Uhari M**, Möttönen M. An open randomized controlled trial of infection prevention in child day-care centers. *Pediatr Infect Dis J*. 1999;18(8):672-7
- van den Aardweg MT**, Rovers MM, de Ru JA, Albers FW, Schilder AG. A systematic review of diagnostic criteria for acute mastoiditis in children. *Otol Neurotol*. 2008; 29(6):751-7.

- Van Hare GF**, Shurin PA, Marchant CD, et al. Acute otitis media caused by *Branhamella catarrhalis*: biology and therapy. Rev Infect Dis. 1987;9(1):16-27.
- Van Zuijlen DA**, Schilder AG, Van Balen FA, Hoes AW. National differences in incidence of acute mastoiditis: relationship to prescribing patterns of antibiotics for acute otitis media? Pediatr Infect Dis J 2001; 20: 140-4.
- Varrasso DA**. Otitis media: the need for a new paradigm in medical education. Pediatrics 2006; 118:1731-1733.
- Vazquez E**, Castellote A, Piqueras J et al. Imaging of complications of acute mastoiditis in children Radiographics 2003, 23:359-372.
- Veenhoven R**, Bogaert D, Ulterwaal 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
- Vergison A**. Microbiology of otitis media: a moving target. Vaccine. 2008;26 Suppl 7:G5-10.
- Vernacchio L**, Vezina RM, Mitchell AA. Knowledge and practices relating to the 2004 acute otitis media clinical practice guideline. A survey of practicing physicians. PIDJ 2006; 25: 385-389
- Vernon J**, Brummett R, Walsh T The ototoxic potential of propylene glycol in guinea pigs Arch Otolaryngol 1978; 104: 726-31.
- 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(6):2298-312
- Vesikari T**, Wysocki J, Chevallier B, et al. Immunogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae Protein D Conjugate Vaccine (PHiD-CV) compared to the licensed 7vCRM vaccine. PIDJ 2009 ; 28 (suppl 4) : S66-76.
- Vitali Rosati G**, Marchisio P, Gasparini R, Marocco A, Laplante S. Consumo di risorse economiche in seguito a diagnosi di otite media in un campione di famiglie italiane. Atti 64° Congresso Nazionale Società Italiana di Pediatria. Minerva Pediatrica 2008; 60: 1223-1224
- Vouloumanou EK**, Karageorgopoulos DE, Kazantzi MS, Kapaskelis AM, Falagas ME. Antibiotics versus placebo or watchful waiting for acute otitis media: a meta-analysis of randomized clinical trials. J Antimicrob Chemother 2009; 64: 16-24.
- Wald ER**, Mason EO, Bradley JS, Barson WJ, Kaplan SL, The US Pediatric Multicenter Pneumococcal Surveillance Group. Acute otitis media caused by *Streptococcus pneumoniae* in children's hospitals between 1994 and 1997. Pediatr Infect Dis J 2001;20:34-39
- Wald ER**. Acute otitis media: more trouble with the evidence. Pediatr Infect Dis J 2003; 22:103-104.
- White B**. The Biology of *Pneumococcus*. The Commonwealth Fund, New York 2nd printing. Harvard University Press, Cambridge (MA), 1979.
- Williamson I**. The rocky road to rational prescribing. Vaccine. 2008 Dec 23;26 Suppl 7:G11-5.
- Wong I**, Kozak FK, Poskitt K, Ludemann JP, Harriman M. Pediatric lateral sinus thrombosis: retrospective case series and literature review. J Otolaryngol. 2005; 34 (2):79-85.
- Yano H**, Suetake M, Endo H, et al. Isolation of measles virus from middle ear fluid of infants with acute otitis media. J Infect. 2005;51(4):e237-40.
- Yano H**, Okitsu N, Watanabe O, et al. Acute otitis media associated with cytomegalovirus infection in infants and children. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2007;71(9):1443-7
- 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;

73:825-828

**Zanetti D**, Nassif N. Indications for surgery in acute mastoiditis and their complications in children. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2006; 70(7) : 1175-82.

**Zhou F**, Shefer A, Kong Y, Nuorti JP. Trends in Acute Otitis Media-Related Health Care Utilization By Privately Insured Young Children in the United States, 1997-2004. Pediatrics 2008; 121: 253-260

**SITOGRAFIA** suggerita per esercitarsi sulla diagnosi di OMA

- [www.utmb.edu/PediPriCarEd/AOM-Otitis/home.htm](http://www.utmb.edu/PediPriCarEd/AOM-Otitis/home.htm)
- [www.utmb.edu/pedi\\_ed/AOM-Otitis/grading.htm](http://www.utmb.edu/pedi_ed/AOM-Otitis/grading.htm)
- <http://learning.bmj.com/learning/search-result.html?moduleId=6058134>
- <http://pedsed.pitt.edu/> (ePROM)

## Allegato 1 - Elenco delle principali linee guida sulla gestione dell'otite media acuta

- Australia. Morris P, Ballinger D, Leach a et al. Recommendations for clinical care guidelines on the management of otitis media in aboriginal and Torres Strait Islander populations. Canberra: Office for aboriginal and Torres Strait Islander Health. Commonwealth Department of Health and Aged Care. ACT 2001
- Australia. Antibiotic expert Group. Therapeutic guidelines. Antibiotic. Version 13. Melbourne: Therapeutic Guidelines limited. 2006
- Belgio. Chevalier P, Van Lierde S, Janssens-de Varebeke S. Acute middenoorontsteking. Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee 2001. (accessibile: [www.health.fgov.be/antibiotics](http://www.health.fgov.be/antibiotics))
- Canada (Alberta). Forgie S, Zhanel G, Robinson J. Management of acute otitis media. Paediatr Child Health 2009; 14 (7): 457-460 (accessibile: [www.topalbertadoctors.org](http://www.topalbertadoctors.org))
- Canada (BC). Acute otitis media guideline (revised 2004). (accessibile: [www.healthservices.gov.bc.ca/msp/protoguides](http://www.healthservices.gov.bc.ca/msp/protoguides))
- Danimarca. Blegvad S, Ehlers P, Jakobsen M, et al. Øvre luftvejsinfektion. State of art. Århus County 2005. (accessibile: [www.sundhed.dk/praksis](http://www.sundhed.dk/praksis))
- Finlandia. Puhakka H, Hagman E, Heikkinen T, et al. Äkillisen välikorvatulehduksen hoitosuositus. Duodecim. 1999;115:2151-57. from: <http://www.kaypahoito.fi>. [English summary: Mikstra. Acute otitis media. 2000. [2005 Jan 8, data last accessed]. (accessibile: [www.thl.fi](http://www.thl.fi)).
- Francia. Antibiotherapie par voie générale en pratique courante: Otite Moyenne Aiguë. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Recommandations françaises. 2001. Accessibile da: <http://www.afssaps.sante.fr>. [English summary: Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Systemic antibiotic treatment in upper and lower respiratory tract infections: official French guidelines. *Clin Microb Infect* 2003;9:1162-78].
- Germania. Koneczny N, Schmidt-Troschke S, Berger T, et al. Akute Otitis media (AOM) bei Kindern (ICD H66.0): Eine evidenzbasierte Leitlinie. Klinisch Padiatrie. 2004;216: 215-24
- Institute for Clinical System Improvements. Diagnosis and Treatment of otitis media in children. January 2008. (accessibile: [www.icsi.org](http://www.icsi.org))
- Norvegia. National Board of Health. Antibiotics in general practice: Acute otitis media. 2000. (accessibile: [www.helsetilsynet.no/webpubl/antibiotika](http://www.helsetilsynet.no/webpubl/antibiotika))
- Olanda. Damoiseaux RAMJ, Van Balen FAM, Leenheer WAM, Kolnaar BGM. Huisarts Wet NHG-Standaard Otitis media acuta (Tweede herziening). Huisarts Wet 2006;49(12):615-21.
- Nuova Zelanda. New Zealand Guidelines Group. Acute Otitis Media. 1998. (accessibile: [www.nzgg.org.nz](http://www.nzgg.org.nz))
- Regno Unito. NICE. National Institute for Health and Clinical Excellence. Respiratory tract infections – antibiotic prescribing. Prescribing of Antibiotics for Self-limiting Respiratory Tract Infections in Adults and Children in Primary Care. NICE Clinical guideline No.69. 2008. London, UK:National Institute for Health and Clinical Excellence. (accessibile: [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk))
- Scozia. SIGN. Diagnosis and management of childhood otitis media in primary care. A national clinical guideline 2003. (accessibile: [www.sign.ac.uk](http://www.sign.ac.uk))
- Spagna. Llor C, Gonzalez I, Boada A, Luque A. Terapèutica de les infeccions de les vies aèries altes. Societat Catalana de Medicina de Família. Recomanacions sobre l'ús d'antimicrobians en l'atenció primària. 5th ed. Barcelona: Dasso, 2005. p.17-34
- Stati Uniti d'America. American Academy of Pediatrics. Subcommittee on management of acute otitis media. Diagnosis and management of acute otitis media. Pediatrics 2004; 113:1451-1465 (accessibile: [www.aap.org](http://www.aap.org))
- Sud Africa. Brink AJ, Cotton MF, Feldman C, et al. Working Group of the Infectious Diseases Society of Southern Africa. Guideline for the management of upper respiratory tract infections. South Afr Med J 2004;94:475-482.
- Svezia. Swedish Medical Research Council. Treatment for acute inflammation of the middle ear. Consensus statement 2000. (accessibile: <http://en.strama.se/dyn/,84,..html>)

## Allegato 2

### La timpanometria

La timpanometria consente di identificare e valutare le ipoacusie di trasmissione e di studiare la funzionalità della tuba di Eustachio. L'esame è una tecnica audiometrica obiettiva il cui scopo è misurare le modificazioni della impedenza acustica che si realizzano al variare della pressione all'interno del sistema chiuso che si crea fra la sonda dell'impedenzometro, inserita a tenuta nel condotto uditivo esterno, e la membrana timpanica (che deve essere integra).

L'impedenzometro tradizionale è fornito di un casco munito, da un lato, da una cuffia audiometrica (che trasmette il suono per il riflesso stapediale) e dall'altro da una sonda destinata a chiudere il condotto uditivo esterno dell'orecchio in cui ci si propone di effettuare la timpanometria. La sonda è dotata di tre tubicini: uno per l'invio dell'onda sonora (tono sonda), uno per la registrazione dell'energia residua riflessa e uno, collegato ad un manometro, attraverso il quale può variare la pressione aerea nel condotto.

Stimolata dal tono sonda (226 Hz, 65 dB), la membrana timpanica si mette a vibrare e, a sua volta, mette in moto la catena degli ossicini. Il movimento di questo sistema meccanico assorbe la maggior parte dell'energia. L'energia residua viene riflessa dalla membrana timpanica e di fatto è questo l'elemento che viene registrato nelle tecniche impedenzometriche. Quando la pressione è uguale su entrambi i lati della membrana, cioè nel condotto uditivo esterno e nell'orecchio medio, (gradiente pressorio uguale a 0 mm H<sub>2</sub>O) l'energia viene trasferita ad un livello massimo: la resistenza al flusso è bassa (impedenza minima) e la compliance (cedevolezza) è massima. Se la pressione ai due lati della membrana non è uguale (fisiologicamente o perchè la membrana viene sottoposta a alterazioni artificiali della pressione), la rigidità del sistema si modifica ed aumenta con conseguente incremento della impedenza e riduzione della compliance. La registrazione punto per punto che si ottiene facendo variare la pressione da -400 mm H<sub>2</sub>O a + 200 mm H<sub>2</sub>O dà luogo ad un tracciato a campana detto *timpanogramma di tipo A* che è caratteristico delle condizioni di normalità del sistema timpano-ossiculare (figura).

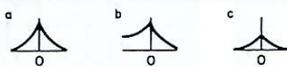
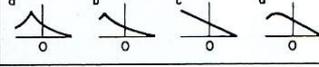
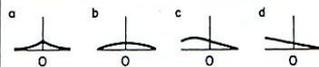
TYMPANOGRAM TYPES	COMMON VARIANTS	PRESUMPTIVE DIAGNOSIS OF TYMPANIC MEMBRANE MIDDLE EAR CONDITION
1. NORMAL		NORMAL
2. HIGH COMPLIANCE (NORMAL PRESSURE)		FLACCID TYMPANIC MEMBRANE OR OSSICULAR DISCONTINUITY
3. NEGATIVE PRESSURE (NORMAL COMPLIANCE)		HIGH NEGATIVE PRESSURE WITH OR WITHOUT MIDDLE EAR EFFUSION
4. HIGH NEGATIVE PRESSURE AND HIGH COMPLIANCE		FLACCID TYMPANIC MEMBRANE AND HIGH NEGATIVE PRESSURE (OR OSSICULAR DISCONTINUITY AND HIGH NEGATIVE PRESSURE)
5. HIGH POSITIVE PRESSURE		HIGH POSITIVE PRESSURE WITH OR WITHOUT MIDDLE EAR EFFUSION
6. LOW COMPLIANCE		MIDDLE EAR EFFUSION, AND/OR THICKENED TYMPANIC MEMBRANE, AND/OR OSSICULAR FIXATION AND/OR ADHESIVE OTITIS MEDIA

Figura – curve timpanometriche di tipo A (tipo 1), B (tipo 6), C (tipo 3), tratto da Paradise 1976

Se nella cassa timpanica l'aria è sostituita (del tutto o in parte) da un essudato o se è presente una timpanosclerosi (conseguente a processi flogistici che determinano fenomeni cicatriziali e depositi calcifici nella cassa) la membrana timpanica perde la sua elasticità ed il variare della pressione durante l'esame non dà luogo a modificazioni di impedenza. Il *timpanogramma*, definito come *tipo B*, non ha un picco chiaramente riconoscibile, ma varia da una forma arrotondata fino a raggiungere un completo appiattimento.

Quando invece il picco del timpanogramma è centrato su valori di pressione negativa (fra -150 mm H<sub>2</sub>O e -400 mm H<sub>2</sub>O) il *timpanogramma* è di tipo C: è patognomonico di insufficienza tubarica ed è segno della presenza di valori di pressione negativi all'interno dell'orecchio medio rispetto alla pressione atmosferica. Al di là della posizione e della altezza del picco del tracciato timpanometrico, recentemente è sempre più stata data importanza al gradiente della curva, o ampiezza del timpanogramma, che è direttamente correlata con la ripidità del picco: è l'intervallo di pressione (espressa in mm H<sub>2</sub>O), definito dagli estremi della curva timpano-metrica al 50% dell'altezza. In condizioni di normalità, il gradiente varia da 60 a 150 mm H<sub>2</sub>O (tabella 1).

**Tabella 1 - Valori normali del timpanogramma**

	ALTEZZA DEL PICCO (cm <sup>3</sup> ) media (range 90%)	GRADIENTE (mmH <sub>2</sub> O) media (range 90%)
Bambini	0.5 (0.2-0.9)	100 (60-150)
Adulti	0.8 (0.3-1.4)	80 (50-110)

Il gradiente del timpanogramma è il miglior marker di effusione endotimpanica, se considerato singolarmente, seguito dall'altezza del picco e dal riflesso stapediale.

Il volume di aria mediale alla sonda è di estrema importanza, specialmente nei casi in cui si rilevi una curva di tipo B. Questa misurazione è determinante per valutare l'integrità della membrana timpanica (nei casi dubbi di perforazione). In condizioni di normalità il volume è compreso fra 0.4 e 1.0 ml nel lattante e nel bambino della prima infanzia mentre ha un range fra 0.65 e 1.75 ml nel bambino della seconda infanzia e nell'adulto. Se la membrana non è integra si rilevano volumi superiori a 2 ml nel bambino e a 2.5 ml nell'adulto.

Sia gli impedenzometri clinici sia quelli da screening (impedenzometri automatici), consentono la registrazione del timpanogramma in pochi secondi.

I vantaggi della timpanometria sono numerosi: (a) la metodica è assolutamente non invasiva, è ripetibile e di facile esecuzione ed interpretazione; (b) può essere eseguita in qualsiasi ambiente acustico; (c) è altamente sensibile nell'individuare la presenza di effusione endotimpanica senza richiedere, nel contempo, alcuna particolare capacità tecnica. Fra i limiti bisogna ricordare: (a) la scarsa sensibilità nell'individuare la presenza di essudato nei bambini al di sotto dei 6 mesi di età, probabilmente per la grande distensibilità del canale auricolare esterno, (b) il costo elevato e l'ingombro dello strumento, non facilmente trasportabile e quindi destinato solo all'ambiente ambulatoriale specialistico e (c) la necessità di una pur minima collaborazione (o meglio "tolleranza") da parte del bambino che non deve parlare né piangere durante l'esecuzione dell'indagine.

#### Timpanometri portatili

I timpanometri portatili, ossia impedenzometri di dimensioni contenute e di grande maneggevolezza, sono caratterizzati da impiego nettamente più semplice di quello degli impedenzometri clinici o automatici. La metodica è facilmente applicabile anche ai lattanti fin dai primi mesi di vita, grazie alla possibilità di non dover inserire la sonda che emette il tono-sonda nel canale auricolare. Il costo, pur non risibile, è nettamente più contenuto rispetto agli impedenzometri tradizionali ed è alla portata del pediatra, anche in ambito ambulatoriale.

I limiti sono rappresentati dalla relativa fragilità, che ne impedisce, di fatto, la trasportabilità quotidiana al di fuori dell'ambulatorio e dalla necessità di un minimo di esperienza nella acquisizione e interpretazione delle curve timpanometriche. Uno studio randomizzato ha dimostrato la accuratezza dei risultati ottenibili con uno dei timpanometri portatili (MicroTymp 2, Welch Allyn) anche nei bambini più piccoli, a condizione che ci sia una collaborazione da parte del bambino, che, almeno per 15 - 30 secondi, deve restare fermo, senza parlare o piangere (specificità: 93% in bambini collaboranti, 38% in bambini non collaboranti; sensibilità: 79% in bambini collaboranti, 71% in bambini non collaboranti). Mancano studi di confronto su altri timpanometri portatili.

## La riflettometria acustica

Il riflettometro acustico, simile strutturalmente ad un otoscopio (quindi assolutamente portatile), misura la quantità di suono riflessa dalla membrana timpanica. Nell'orecchio normale, una parte del suono emesso dallo strumento viene trasmessa attraverso la vibrazione della membrana timpanica alla catena degli ossicini, e solo una piccola porzione viene riflessa: il riflettometro acustico rileva quindi una significativa differenza fra il suono emesso e la sua eco. In corso di otite media con effusione, invece, la presenza del versamento riduce fortemente la vibrazione della membrana timpanica: gran parte del suono perciò viene riflesso e lo strumento rileva una piccola differenza fra suono emesso e la sua eco. La differenza fra suono emesso e riflesso è tradotta in modo semplificato, in una scala a 5 punti, che esprime il rischio della presenza di effusione endotimpanica (da 1, poco probabile, a 5, molto probabile).

Pur non offrendo le ampie potenzialità diagnostiche di un impedenzometro tradizionale, il riflettometro acustico è uno strumento affidabile nell'individuare la presenza di effusione endotimpanica, è più maneggevole e relativamente meno costoso del minitimpanometro e può essere facilmente utilizzato senza un particolare addestramento né esperienza da parte dell'operatore e, cosa più importante, senza una particolare collaborazione da parte del paziente (che può piangere!). Studi recenti hanno dimostrato la completa sovrapposibilità degli strumenti di nuova generazione (EarCheck® Middle Ear Monitor) rispetto al timpanometro e attualmente negli Stati Uniti è proposto da molti pediatri e ORL come primo ausilio all'otoscopio, da affidare addirittura ai genitori quale mezzo per un monitoraggio "domestico" della presenza di versamento endotimpanico.

## Bibliografia essenziale

- Block SL**, Mandel EM, McLinn S et al. Spectral gradient acoustic reflectometry for the detection of middle-ear effusion by pediatricians and parents. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:560-564.
- Chianese J**, Hoberman A, Paradise JL, Colborn K, Kearney D, Rockette HE, Kurs-Lasky M. Spectral gradient acoustic reflectometry compared with tympanometry in diagnosing middle ear effusion in children aged 6 to 24 months. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007; 161: 884-888
- Combs JT**, Combs MK. Acoustic reflectometry: spectral analysis and the conductive hearing loss of otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15:683-686.
- Koivunen P**, Alho O-P, Uhari M, Niemela M, Luotonen J. Minitympanometry in detecting middle ear fluid. *J Pediatr* 1997; 131; 419-422.
- Linden H**, Teppo H, Revonta M. Spectral gradient acoustic reflectometry in the diagnosis of middle-ear fluid in children. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2007; 264:477-481
- Onusko E**. Tympanometry. *Am Fam Physician* 2004;70:1713-20.
- Palmu A**, Puhakka H, Rahko T, Takala AK. Diagnostic value of tympanometry in infants in clinical practice. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1999; 49:207-213.
- Paradise JL**, Smith CG, Bluestone CD. Tympanometric detection of middle-ear effusion in infants and children. *Pediatrics* 1976;58:198-210.
- Shanks J**, Shelton C. Basic principles and clinical applications of tympanometry. *Otolaryngology Clinics of North America* 1991;24:299-328.
- Smith CG**, Paradise JL, Sabo DL, Rockette HE, Kurs-Lasky M, Bernard BS, Colborn K. Tympanometric findings and the probability of middle-ear effusion in 3686 infants and young children. *Pediatrics* 2006; 118: 1- 13
- Teppo H**, Revonta M. Comparison of old, professional and consumer model acoustic reflectometers in the detection of middle-ear fluid in children with recurrent acute otitis media or glue ear. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2007; 71: 1865-1872
- Van Balen FA**, Aarts AM, DeMelker RA. Tympanometry by general practitioners: reliable? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1999;48:117-123