

Otite media acuta e antibiotico-terapia: oltre la vigile attesa?

Stefano Costa*, Roberto Conti Nibali**

*UODS di Fibrosi cistica e Gastroenterologia pediatrica, Policlinico Universitario di Messina; **Scuola di Specializzazione in Pediatria, Messina

Recensione degli articoli: Hoberman A, Paradise JL, Rockette HE. Treatment of acute otitis media in children under 2 years of age. *N Engl J Med* 2011;364:105-15; e Tähtinen PA, Laine MK, Huovinen P, et al. A placebo-controlled trial of antimicrobial treatment for acute otitis media. *N Engl J Med* 2011;364:116-26.

Abstract

Acute otitis media and antibiotic therapy: beyond the wait and see strategy?

Acute Otitis Media (AOM) is among the leading causes of use of antibiotics in childhood. The majority of episodes of AOM tends to resolve spontaneously; for this reason the wait and see strategy before starting antibiotics is a long established practice, which allows significant sparing in drugs. In January 2011 two RCTs were published in the *NEJM* about the early use of amoxicillin-clavulanate in the treatment of AOM; conclusions indicated an advantage in the early use of antibiotics. In this article we evaluate the methods and conclusions of the two RCTs. We believe that the applicability to current practice is distorted by the selection of patients with more severe disease, the use of instrumental ascertained outcomes that are not easily applicable, the difficulty of interpretation due to the complex or multiple outcomes considered; actually the efficacy of antibiotics does not appear greater than that reported in previous studies. We show that the NNH is comparable to the NNT.

Quaderni acp 2012; 19(1): 19-21

Keywords Acute otitis media. Amoxicillin. Amoxicillin-clavulanate. Antibiotic therapy. Wait and see strategy

L'Otite Media Acuta (OMA) è tra le principali cause di utilizzo di antibiotici. La maggioranza degli episodi di OMA tende alla risoluzione spontanea; per tale motivo è stata sviluppata la strategia della vigile attesa prima dell'uso dell'antibiotico, con risparmio di farmaci, benefici in termini di costi, effetti collaterali e sviluppo di resistenze. Nel gennaio 2011 sono stati pubblicati sul *NEJM* due RCT sull'utilizzo precoce di amoxicillina-clavulanato nel trattamento dell'OMA, che suggerivano un beneficio nell'utilizzo precoce dell'antibiotico. In questo articolo valutiamo i metodi e le conclusioni dei due RCT. Riteniamo che l'applicabilità alla pratica corrente sia distorta dalla selezione di pazienti con malattia più severa, dall'utilizzo di outcome strumentali non facilmente applicabili, dalla difficoltà interpretativa di outcome complessi o multipli; l'efficacia dell'antibiotico non appare di fatto maggiore rispetto ai precedenti studi e il NNH è sovrapponibile al NNT.

Parole chiave Otite media acuta. Amoxicillina. Amoxicillina-clavulanato. Antibiotico-terapia. Vigile attesa

Il telescopio di questo numero si riferisce a due trial clinici randomizzati in doppio cieco contro placebo, pubblicati nel gennaio 2011 sul *NEJM*, sul trattamento antibiotico precoce con amoxicillina-clavulanato dell'Otite Media Acuta (OMA) [1-2]. Le linee guida correnti della American Academy of Pediatrics (AAP) (tabella 1) e della Società Italiana di Pediatria (SIP) (tabella 2) suggeriscono un pronto utilizzo della terapia antibiotica solo nei bambini di età inferiore ai 6 mesi o nei bambini compresi tra 6 e 24 mesi di età con diagnosi di otite certa (criteri clinici e otoscopici) [3-4]. Sopra questa età è sempre consigliata la vigile

attesa tranne che nelle forme di otite grave (linee guida AAP) o grave bilaterale (linee guida SIP).

Peraltro, uno studio multicentrico italiano dell'Associazione Culturale Pediatri (ACP) ha evidenziato come la strategia della vigile attesa di 48-72 ore possa essere attuata in bambini di età maggiore di 1 anno, con la sola esclusione dei casi associati a otorrea o OMA ricorrente (tabella 3) [5]. Il presupposto sul quale si fondano entrambi gli studi recensiti si basa sulla constatazione che, secondo gli Autori, la scelta di adottare la vigile attesa derivi dall'analisi di studi opinabili sotto diversi punti di vista, dal numero di

pazienti spesso insufficiente a permettere un adeguato potere degli studi, alla diagnosi di OMA basata su criteri otoscopici e clinici non adeguati, all'utilizzo dell'antibiotico a dosaggi spesso non idonei. Nell'articolo di Hoberman et al. sono stati trattati 291 bambini tra i 6 mesi e i 2 anni con OMA diagnosticata con criteri restrittivi [1]. La diagnosi si basava su tre criteri: a) comparsa, entro le precedenti 48 ore, di sintomi ai quali i genitori assegnavano un punteggio > 3 sulla Acute Otitis Media Severity of symptoms scale (AOM-SOS scale); b) presenza all'otoscopia di secrezione timpanica; c) protrusione del timpano (valutata da otoscopisti addestrati) accompagnata o meno da iperemia timpanica e otalgia [6-7]. Gli outcome principali erano rappresentati dal tempo di risoluzione dei sintomi (clinici e otoscopici) e dalla variazione del punteggio AOM-SOS nel tempo. Tra gli outcome secondari è stata considerata inoltre l'incidenza di eventi avversi.

Lo studio conclude che i bambini trattati con amoxicillina-clavulanato avevano un outcome a breve termine favorevole, sulla base di criteri otoscopici e clinici (riduzione del punteggio AOM-SOS), rispetto ai bambini trattati con placebo.

Nello studio di Tähtinen et al. sono stati inclusi 319 bambini dai 6 mesi ai 3 anni di età con diagnosi di otite media su base otoscopica, trattati con amoxicillina-clavulanato per sette giorni [2]. I criteri per la diagnosi di otite erano: a) evidenza alla otoscopia pneumatica di essudato nell'orecchio medio; b) un segno di infiammazione acuta della membrana (macchie o strie eritematose, protrusione della membrana, membrana timpanica giallastra); c) sintomi acuti quali febbre, otalgia, sintomi respiratori.

L'outcome primario era rappresentato dal fallimento del trattamento inteso come persistenza della sintomatologia al terzo giorno, peggioramento delle condizioni generali o dei segni otoscopici,

Per corrispondenza:
Stefano Costa
e-mail: stefan.costa@gmail.com

incidenza di infezioni severe o di eventi avversi. I risultati erano a favore del trattamento antibiotico con amoxicillina-clavulanato contro placebo, soprattutto per quanto concerne il peggioramento delle condizioni generali e la persistenza dei segni otoscopici di infezione, e a detta degli Autori evidenziavano un maggiore beneficio dalla terapia antibiotica contro placebo rispetto ai precedenti trial.

Valutazione metodologica degli studi

I due trial offrono diversi spunti di discussione, come testimoniano le numerose lettere pubblicate sul *NEJM* in risposta ai lavori [8].

Il primo punto da prendere in considerazione è che gli Autori sembrano aver disegnato degli studi non perfettamente coerenti con le premesse dichiarate. Se si vuole infatti provare l'efficacia del trattamento antibiotico dell'OMA, non si possono utilizzare criteri di selezione dei pazienti troppo restrittivi. L'esame otoscopico per l'arruolamento, effettuato da otoscopisti addestrati, non è riproducibile nella pratica corrente e causa una distorsione nella popolazione studiata. Se da un lato questo approccio esclude le OMA dubbie (o infezioni non OMA?) – che probabilmente non si gioverebbero di un trattamento antibiotico –, dall'altro

lato si rischia di selezionare solo OMA di gravità medio-alta, che, come già indicato in tutte le linee guida, sono quelle che comunque verrebbero trattate con una terapia antibiotica. A questo bias di selezione è ragionevolmente ascrivibile la maggiore risposta alla terapia antibiotica rispetto ai precedenti studi.

Come questa distorsione poi si concretizzi lo si capisce osservando con attenzione le figure riguardanti arruolamento, selezione e follow-up dei pazienti nei due articoli. In particolare nell'articolo di Hoberman circa un terzo dei pazienti eleggibili non veniva arruolato perché non erano rispettati i restrittivi criteri di inclusione previsti dal protocollo. 138 di questi avevano uno score sintomatologico (secondo l'AOM-SOS scale) < 3, in pratica OMA lievi che probabilmente non avrebbero tratto alcun vantaggio dal trattamento antibiotico. Sempre nello stesso articolo si legge che circa il 50% dei pazienti arruolati (tutti tra 6 mesi e 2 anni) aveva un'otite bilaterale, condizione che sicuramente, nei pazienti in questa fascia di età, avremmo trattato con terapia antibiotica come da linee guida. In nessuno dei due studi è stato previsto, inoltre, di confrontare il trattamento antibiotico con ciò che a oggi viene ritenuto il trattamento migliore e cioè la vigile attesa. Del resto lo stesso Hoberman, in risposta alle lettere di critica al suo lavoro, dichiara: "I bambini che presentavano un basso score sintomatologico erano stati esclusi solo

TABELLA 1: RACCOMANDAZIONI SECONDO L'AAP [3] (MODIFICATO)

CRITERI PER LA PRONTA TERAPIA ANTIBIOTICA O PER LA VIGILE ATTESA NEI BAMBINI CON OMA		
Età	Diagnosi certa	Diagnosi non certa
< 6 mesi	Terapia antibiotica	Terapia antibiotica
Tra i 6 mesi e i 2 anni	Terapia antibiotica	Terapia antibiotica se malattia severa; vigile attesa* se malattia non severa
> 2 anni	Terapia antibiotica se malattia severa; vigile attesa* se malattia non severa	Vigile attesa*

*La vigile attesa è una opzione appropriata solo se può essere assicurato il follow up e la terapia antibiotica deve essere avviata se i sintomi dovessero persistere o peggiorare. La malattia non severa è caratterizzata da una lieve otalgia e da febbre < 39 °C nelle precedenti 24 ore. La malattia severa è rappresentata da una otalgia di grado da moderato a severo o da febbre > 39 °C. Una diagnosi certa di OMA necessita di tutti e tre i successivi criteri: 1) esordio rapido, 2) segni otoscopici di effusione dell'orecchio medio e 3) segni e sintomi di infiammazione dell'orecchio medio.

TABELLA 2: RACCOMANDAZIONI SECONDO LA SIP [4] (MODIFICATO)

SINTESI DELLA STRATEGIA TERAPEUTICA DELL'OMA NON COMPLICATA*				
Diagnosi	Certa			
	Bilateralità		Monolateralità	
Lateraltà				
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	Vigile attesa
Età > 24 mesi	Antibiotico immediato	Vigile attesa	Vigile attesa	Vigile attesa

*Assenza di otorrea, complicanze intracraniche o storia di ricorrenza.

TABELLA 3: INDICAZIONI PER IL TRATTAMENTO DELL'OMA SECONDO LE LINEE GUIDA ACP [5]

Indicazioni	Trattamento
All'esordio: presenza di otorrea e/o storia di otite media ricorrente	Amoxicillina, 75-90 mg/kg/die in tre dosi per non meno di cinque giorni
All'esordio: tutti i bambini > 12 mesi	Paracetamolo, 10-15 mg/kg/dose quattro volte al giorno associato a lavaggi nasali con soluzione fisiologica
A 48-72 h: sintomi persistenti e otorrea	Amoxicillina 75-90 mg/kg/die in tre dosi per non meno di cinque giorni

perché la risposta sintomatologica era un outcome dello studio" [9].

Il secondo punto da analizzare riguarda gli outcome considerati nei due articoli. Si tratta di outcome complessi (Tähtinen) o multipli (Hoberman), la cui interpretazione, così come definito dal CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trial), può essere fonte di difficoltà interpretative [10]. Inoltre, calcolando l'NNT per gli outcome considerati a due-tre giorni dall'inizio della terapia, e cioè in quella fase in cui, secondo le linee guida, almeno una parte dei pazienti sarebbe trattata con la vigile attesa, vediamo come i risultati ottenuti non siano così nettamente a favore dell'antibiotico. Se consideriamo nello studio di Hoberman il numero di bambini trattati con amoxicillina-clavulanato (144) che hanno avuto una iniziale risoluzione dei sintomi al secondo giorno (50), e lo confrontiamo con quello dei bambini trattati con placebo (147) che, nello stesso tempo, hanno mostrato iniziale risoluzione della sintomatologia (41), troviamo un NNT di 14,6. Per quanto concerne lo studio di Tähtinen, se confrontiamo il numero di bambini, tra quelli trattati con amoxicillina-clavulanato (161) che avevano migliorato le condizioni generali al terzo giorno di terapia (149), con quelli trattati con placebo nel braccio (158), che avevano avuto al terzo giorno di terapia un miglioramento delle condizioni generali (136), troviamo un NNT di 15,5, quindi sovrapponibile a quanto evidenziato dai precedenti studi. Questo può significare che anche in tali pazienti la vigile attesa avrebbe potuto rappresentare un approccio corretto.

Un ulteriore punto che suscita perplessità riguarda la scelta dell'antibiotico. Nel dettaglio, le linee guida della AAP suggeriscono di utilizzare l'amoxicillina semplice come antibiotico di prima scelta nel trattamento della gran parte delle otiti, e di riservare l'associazione con il clavulanato solo in caso di febbre > 39 °C; non sarebbe pertanto condivisibile la scelta di tale molecola nella maggior parte dei pazienti selezionati, visto che solo il 13% dei pazienti dello studio di Tähtinen rispondeva a tale criterio. L'amoxicillina semplice è il farmaco di prima scelta in undici delle sedici LG nazionali finora prodotte, mentre in quattro la penicillina V è la principale opzione terapeutica. Infine le linee guida della SIP consigliano l'utilizzo dell'amoxicillina protetta in presenza di fattori di rischio, quali l'età inferiore a 3 anni, per una maggiore pos-

sibilità di presenza di emofilo produttore di beta lattamasi. In definitiva la scelta dei due studi di trattare indiscriminatamente tutti i pazienti con amoxicillina protetta non sembra razionale, in riferimento ai dati presenti in letteratura.

Anche in termini di costi questa scelta risulta ingiustificata. Per esempio, a parità di dosaggio, per il trattamento di un bambino di 12 kg, il costo aggiuntivo del trattamento con amoxicillina-clavulanato è circa cinque volte superiore. A tale proposito va segnalato che nello studio di Hoberman gli Autori dichiarano importanti conflitti di interesse con le case farmaceutiche produttrici di amoxicillina-clavulanato. Altro punto che merita la nostra attenzione è rappresentato dall'NNH per l'esito principale considerato negli studi e cioè l'incidenza di diarrea. Nei due studi l'NNH è risultato rispettivamente 5,8 e 4,7, sovrapponibile agli NNT di fine trattamento (7 e 4).

Nello studio di Hoberman il dosaggio dell'antibiotico era di 90 mg/kg/die, contro i 40 mg/kg/die utilizzati nello studio di Tähtinen; nello studio finlandese gli Autori giustificano tale posologia con un basso tasso di resistenze nei ceppi di *S. pneumoniae* isolati in Finlandia. A questo punto, visto il basso tasso di resistenze, verrebbe da chiedersi se l'utilizzo dell'amoxicillina semplice avrebbe sortito gli stessi effetti con una incidenza minore di diarrea.

Inoltre, in nessuno dei due studi il trattamento del dolore è stato standardizzato in termini di scelta della molecola da utilizzare e dosaggio al quale utilizzarla. Peraltro, il trattamento sintomatico non è stato influenzato dall'utilizzo dell'antibiotico. Quando trattiamo le OMA con l'antibiotico, dovremmo quindi sapere che in alcuni casi riusciremo a ridurre la durata del dolore ma in nessun caso a intervenire sull'intensità dello stesso.

Conclusioni

Entrambi gli studi presi in esame mostrano un beneficio per l'utilizzo dell'antibiotico rispetto al placebo nell'OMA, con differenza statisticamente significativa, ma l'applicabilità di tali risultati nella pratica clinica è dubbia e discutibile. Il beneficio è comunque relativo e si ha la stessa probabilità di ottenere un beneficio rispetto a quella di indurre un evento avverso (diarrea). L'antibiotico usato non è raccomandato dalle linee guida italiane e statunitensi come trattamento di prima scelta. I pazienti selezio-

nati secondo criteri otoscopici rigidi hanno più possibilità di avvantaggiarsi dall'antibiotico, ma al tempo stesso non rappresentano la popolazione con OMA (presunta o reale) della nostra realtà clinica, non essendo la maggior parte dei pediatri italiani otoscopisti addestrata e non utilizzando di routine l'otoscopia pneumatica. In ultima analisi non ci sembra che i risultati di questi due studi possano modificare la nostra pratica clinica. La vigile attesa resta un ottimo strumento per non trattare i casi che guariscono da soli, che, come riportato nei vari trial compresi i due analizzati, rappresentano sempre una percentuale rilevante. Sappiamo ora che in casi di otite che molto probabilmente avremmo trattato (subito o dopo una vigile attesa) il beneficio indotto dall'amoxicillina-clavulanato è relativo e controbilanciato dall'insorgenza di diarrea. In fin dei conti niente di più rispetto a quanto già sapevamo. È lecito quindi chiedersi perché studi che non aggiungono niente alla pratica clinica corrente e condotti con metodologia discutibile trovino spazio su riviste di importanza tale da poter influenzare la classe medica, soprattutto in un periodo in cui il pericolo di trovarsi di fronte a batteri totiresistenti si fa sempre più concreto. ♦

Bibliografia

- [1] Hoberman A, Paradise JL, Rockette HE. Treatment of acute otitis media in children under 2 years of age. *N Engl J Med* 2011;364:105-15.
- [2] Tähtinen PA, Laine MK, Huovinen P, et al. A placebo-controlled trial of antimicrobial treatment for acute otitis media. *N Engl J Med* 2011;364:116-26.
- [3] AAP - American Academy of Pediatrics and American Academy of family physicians. Diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics* 2004;113:1451-65.
- [4] Marchisio P, Principi N, Bellussi L (coordinatori). Otite Media Acuta: dalla diagnosi alla prevenzione. Linee Guida della Società Italiana di Pediatria, 2010. <http://www.sip.it/documenti/otite.pdf>.
- [5] Marchetti F, Ronfani L, Conti Nibali S, et al. 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;159:679-84.
- [6] 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. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:5-8.
- [7] Shaikh N, Hoberman A, Paradise JL, et al. Responsiveness and construct validity of a symptom scale for acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:9-12.
- [8] Newman DH, et al. Spiro DM, et al. Grubbs, et al. Letters to editor. *N. Engl. J. Med* 2011;364:1775-9.
- [9] Hoberman A, Paradise JL, Rockette HE. Treatment of acute otitis media in children. *N Engl J Med* 2011;364:1777-8.
- [10] Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT). Transparent reporting of trials. http://www.consort-statement.org/consort-statement/3-12—methods/item6a_outcomes.