

E' possibile ridurre la ricorrenza di otite media acuta con la somministrazione di probiotico per via nasale?

Un RCT condotto in Italia

Marchisio P, Santagati M, Scillato M, et al.

Streptococcus salivarius 24SMB administered by nasal spray for the prevention of acute otitis media in otitis-prone children

Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2015;34(12):2377-83

Metodo

Obiettivo (con tipo studio)

Trial clinico randomizzato in cieco per valutare l'efficacia e la sicurezza di un trattamento topico con *streptococco salivarius 24 SMB*, uno streptococco di tipo alfa, nella prevenzione delle otiti medie acute (OMA) in età infantile.

Popolazione

100 bambini di età compresa tra 1 e 5 anni, affetti da OMA ricorrenti, definite come:

- almeno 3 episodi nei precedenti 6 mesi
- almeno 4 episodi nei precedenti 12 mesi

di cui il più recente entro le 2-8 settimane precedenti l'arruolamento.

Tali pazienti erano seguiti presso il servizio ambulatoriale dell'Unità Pediatria ad Alta Intensità di Cura della Clinica pediatrica di Milano.

Criteri di inclusione: diagnosi di OMA effettuate da 3 operatori addestrati con otoscopia pneumatica (risultati registrati in archivio) e confermata in almeno due episodi da un esame timpanometrico.

Criteri di esclusione: atopia severa, immunodeficienza, palatoschisi, perforazione timpanica cronica, anomalie cranio-facciali, ipertrofia adenoidea ostruttiva, sindrome delle apnee notturne, presenza di drenaggi transtimpanici.

Intervento

Erogazione di un puff per narice due volte al giorno per 5 giorni consecutivi al mese per tre mesi consecutivi di uno spray nasale contenente *streptococco salivarius 24 SMB* in soluzione salina (corrispondente ad un dosaggio di 5 x 10 alla nona Unità formanti colonie (UFC). Prima della somministrazione di probiotico intranasale tutti i bambini arruolati venivano trattati con antibioticotera (amoxicillina-acido clavulanico alla dose di 80 mg/kg/die di amoxicillina in 3 dosi per 10 giorni) per favorire la colonizzazione di *streptococco salivarius 24 SMB* e ridurre la competizione della flora microbica residente. I bambini arruolati venivano monitorati mensilmente durante i successivi 6 mesi (3 mesi dell'intervento e i 3 mesi successivi). Era inoltre richiesto ai genitori di compilare un diario su cui annotare tutte le problematiche cliniche dei bambini nel periodo dello studio e le somministrazioni dello spray intranasale. Veniva inoltre effettuato un controllo clinico dei bambini in occasione di ogni episodio febbrile accompagnato da sintomi suggestivi di OMA. Ad ogni controllo

i bambini erano oggetto di valutazione clinica, timpanometria ed otoscopia pneumatica. Quando veniva posta diagnosi di OMA si prescriveva amoxicillina (80 mg/kg/die) + acido clavulanico in 3 dosi per 10 giorni. La compliance era inoltre valutata con: telefonate settimanali, controllo del diario, controllo del consumo di farmaco (peso della boccetta) e somministrazione di un questionario standardizzato.

Controllo

Erogazione di un puff per narice due volte al giorno per 5 giorni consecutivi al mese per tre mesi consecutivi di uno spray nasale di soluzione salina, di gusto e colore identico al precedente.

Outcomens/Esiti

Episodi di OMA diagnosticata sulla base di otorrea spontanea da perforazione della membrana timpanica, o qualsiasi combinazione di febbre, otalgia, irritabilità e iperemia o opacità accompagnate da "bulging" o immobilità della membrana timpanica (non venivano considerati nuovi episodi di OMA le ricorrenze entro i 4 giorni dal termine del trattamento).

Prescrizione di antibiotici ed antipiretici nei due gruppi.

Colonizzazione da parte di *streptococco salivarius 24 SMB* valutata con PCR su tampone nasofaringeo eseguito al tempo 0 e a 6, 60, 120, 150 giorni dopo il termine della prima somministrazione di S. Salivarius 24SMB. Comparsa di effetti collaterali.

Tempo

Lo studio è stato effettuato tra ottobre 2013 e giugno 2014.

Follow-up di 6 mesi.

Risultati principali

Durante i 6 mesi dello studio 15/50 bambini in trattamento non hanno presentato episodi di OMA contro 7/47 dei controlli, ma la differenza non era significativa ($p=0.076$). Ugualmente il numero di bambini che hanno ricevuto l'antibiotico era inferiore nel gruppo in trattamento: 35/50 contro 39/47 e anche in questo caso la differenza non era significativa ($p=0.13$). Nel gruppo trattato (50 b.) il numero di bambini che aveva episodi di OMA era significativamente inferiore tra i colonizzati da *streptococco salivarius* (28 b.) rispetto ai non colonizzati (22 b.): 16/28 vs 19/22 ($p=0,03$), inferiore anche il numero di bambini trattati con terapia antibiotica: 19/28 (67.8%) vs 21/22 (95%) ($p=0.029$). Non si sono registrati effetti collaterali gravi. Nei bambini del gruppo di trattamento la presenza di effetti collaterali locali (prevalen-

temente starnuti e bruciore) era maggiore rispetto al gruppo di controllo, con una percentuale di 42% contro 14.9%.

Conclusioni

La somministrazione endonasale di *streptococco salivarius* 24 SMB sembra essere in grado di ridurre il rischio di nuovi episodi di OMA e dell'uso di antibiotici nei bambini con OMAR, anche se non è stata raggiunta una differenza significativa tra i due gruppi studiati.

Altri studi sull'argomento

La ricerca bibliografica ha individuato delle revisioni sugli interventi complementari riguardanti il trattamento e/o la prevenzione dell'OMA nei bambini. Una revisione pubblicata nel 2012 fatta da autori finlandesi individua pochi studi che indagano l'effetto dei probiotici assunti per via orale (5 studi) e per via nasale (3 studi) [1]. L'assunzione orale avrebbe ridotto l'incidenza di OMA in bambini precedentemente sani (giorni con OMA: probiotici 0.5 vs controllo 1.0; $p=0.003$), ma non in quelli con storia di OMA ricorrenti. Il trattamento con spray nasale contenente alfa streptococchi avrebbe ottenuto un miglioramento clinico in bambini con OMA ricorrenti in due studi su tre. I risultati tuttavia non permettono di trarre alcuna conclusione. Una revisione narrativa australiana conclude affermando che i dati a disposizione suggerirebbero un effetto favorevole dei probiotici nella prevenzione delle OMA riducendo la colonizzazione dell'orofaringe da parte dei probiotici e ciò giustificerebbe ulteriori ricerche [2]. Un'altra revisione pubblicata nel 2013 individua 36 studi riguardanti i trattamenti complementari [3]. Tra tutti solo quelli riguardanti l'utilizzo dello xilolo sarebbero stati adeguatamente condotti ed evidenzerebbero una efficacia, limitata però dalla scarsa compliance. Gli autori concludono senza poter dare alcun suggerimento. Alcuni degli autori dello studio in esame, sono anche autori insieme ad altri di una revisione definita sistematica, pubblicata nel 2016, riguardante trattamenti complementari od alternativi per la prevenzione e/o trattamento della OMA [4]. In realtà si tratta di una revisione narrativa di RCT, studi osservazionali e case reports. Vengono presi in considerazione intervento con agopuntura, omeopatia, fitoterapia, osteopatia, chiropratica, xilitolo, coni di cera, vitamina D e probiotici sistemici e topici. Gli autori concludono che per tutti i trattamenti complementari vi sono evidenze limitate e suggeriscono di condurre un trial clinico in cui comparare bambini allattati con formula addizionata con probiotici verso bambini allattati con formula semplice per valutare l'effetto sull'età di comparsa dell'OMA o la prevalenza di OMA ricorrente, anche se non viene descritto un impianto teorico biologico in riferimento a questi esiti. Una revisione Cochrane sul ruolo dei probiotici nella prevenzione delle infezioni acute delle vie aeree superiori (URTI) che ha incluso 13 RCT con 3720 partecipanti, sia bambini che adulti, ha concluso che i probiotici si comportano meglio del placebo nel ridurre il numero di URTI, la durata media dei singoli episodi, l'uso di antibiotici e le assenze scolastiche dovute a raffreddamento, tuttavia la qualità delle evidenze è risultata bassa o molto bassa [5]. Uno dei pochi trial individuati e di buona qualità metodologica è un RCT [6] francese in doppio cieco condotto tra il 2007 e 2009 in cui 112 bambini tra i 7 e 13 mesi di età

ricevono un latte formulato supplementato con probiotici (*Streptococcus thermophilus* NCC 2496, *Streptococcus salivarius* DSM 13084, *Lactobacillus rhamnosus* LPR CGMCC 1.3724) e prebiotici (Raftilose/Raftiline) confrontati con 112 bambini di pari età alimentati con una formula di proseguimento non supplementata. Tutti (224 b.) hanno ricevuto il vaccino eptavalente per il pneumococco. Lo studio non evidenzia alcuna differenza a 12 mesi dall'inizio dell'intervento: i due gruppi non differiscono per episodi di OMA (incremento relativo del rischio (IRR) 1.0, IC 95% 0.8-1.2), per infezioni respiratorie basse (IRR 0.9, 0.7-1.2) e per numero di assunzioni di antibiotici (IRR = 1.0, IC 95% 0.8-1.2). Il fatto di proporre un latte formulato nel secondo semestre di vita e non considerare l'allattamento al seno desta qualche perplessità. Riportiamo, per conoscenza, anche uno studio italiano [7] della Velleja Research che, come si legge nel sito, si definisce "una società impegnata nello sviluppo di integratori, dispositivi medici, cosmetici e farmaci in senso biofarmaceutico". Si tratta di un trial non controllato, non sottoposto alla valutazione di un comitato di bioetica in quanto in esso viene utilizzato un nutraceutico, riguardante 20 bambini di età 3-9 anni a cui viene somministrato per 3 mesi, per via orale, il probiotico *Streptococcus salivarius* K12 nel formato farmaceutico Bactoblis®. Gli scopi dello studio sono quelli di verificare la sicurezza e tollerabilità del prodotto, il suo possibile effetto protettivo sulla ricorrenza di OMA e il suo effetto sull'andamento delle otiti catarrali. Nei risultati si riporta che il probiotico ridurrebbe la frequenza delle OMA, ma si tratta di un follow up di 3 mesi ed in cui non vi è un controllo. Gli autori concludono affermando che il prodotto può avere un ruolo nel ridurre la frequenza e severità delle otiti medie secretive e che tale studio costituisce la base per ulteriori trial clinici. Infine riportiamo la lettera inviata all'editore della rivista in cui l'articolo analizzato in questa scheda è stato pubblicato, con cui concordiamo pienamente ed in cui vengono messi in evidenza i limiti dello studio, innanzitutto il fatto che 100 bambini sani siano stati sottoposti ad un trattamento antibiotico ai soli fini dello studio [8].

Che cosa aggiunge questo studio

Questo è il primo studio che analizza la somministrazione di *streptococco salivarius* per via intranasale allo scopo di ridurre le recidive di OMA in una popolazione pediatrica, ma le conclusioni non permettono di assumere comportamenti nella pratica clinica.

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: si tratta di uno studio descritto come randomizzato ed in doppio cieco, ben disegnato e condotto, da cui però gli autori estrapolano delle conclusioni non condivisibili. I tre soggetti che hanno abbandonato lo studio non vengono conteggiati tra i risultati finali.

Le modalità con cui è stata effettuata la randomizzazione e assicurata la cecità paiono adeguatamente descritte. Secondo la scala di Jadad si tratta quindi di uno studio di buona qualità metodologica: 4 punti (2 per descrizione della randomizzazione + 2 per la appropriatezza). Il numero di persi è limitato pari al 3%, però

non vengono descritti e non vengono considerati nell'analisi.

Lo studio è stato svolto in un ambulatorio di II livello, tuttavia non si riesce a capire la modalità dell'arruolamento. Infine, la durata del follow up non sembra adeguata. Nella storia naturale dei bambini con OMAR, spesso può esservi una evoluzione spontanea verso il miglioramento, sia da un anno all'altro che in base alla stagionalità.

Esiti: gli outcome dello studio non sono chiaramente dichiarati a priori nell' abstract (non strutturato) e nemmeno in un apposito paragrafo dello studio. Dalla presentazione dei risultati, gli outcome primari corrisponderebbero alla ricorrenza di otite media acuta e al trattamento antibiotico, valori che non presentavano una differenza statisticamente significativa nei due gruppi. Non viene chiarito se ogni episodio di otite media acuta sia stato trattato con antibiotico in quanto il numero riportato nei risultati è riferito ai bambini e non ai trattamenti; in tal caso ciò contrasterebbe con la condotta di vigile attesa attualmente prevista dalla maggior parte delle linee guida; da segnalare inoltre che il protocollo prevedeva l'aggiunta di terapia sintomatica solo in caso di febbre, non specificatamente per il dolore. L'esito, definito clinicamente significativo dagli autori, si riferisce all'analisi post hoc di una sottopopolazione rappresentata dai soli bambini trattati con il probiotico. Questi vengono suddivisi in due sottogruppi, colonizzati e non dallo streptococco salivarius, e confrontati tra loro. Da questa analisi la differenza risulta significativa e gli autori ad essa fanno riferimento per definire il trattamento capace di ridurre il rischio di ricorrenza di OMA, non tenendo conto però che solo poco più del 50% (28/50) dei bambini trattati con il probiotico per via nasale risulta colonizzato.

Conflitto di interesse: tutti gli autori dichiarano l'assenza di conflitto di interesse. Lo studio è finanziato da DMG Italia S.r.l..

Trasferibilità

Popolazione studiata: la popolazione studiata, anche se afferente ad un centro di II livello, per tipo di patologia è sovrapponibile a quella che afferisce agli ambulatori della pediatria di famiglia.

Tipo di intervento: sussistono forti perplessità di natura etica e metodologica su questo tipo di approccio e non riteniamo possibile proporre questo trattamento ai nostri pazienti.

1. Niittynen L, Pitkäranta A, Korpela R. Probiotics and otitis media in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2012;76(4):465-70

2. John M, Dunne EM, Licciardi PV et al. Otitis media among high-risk populations: can probiotics inhibit *Streptococcus pneumoniae* colonisation and the risk of disease? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2013;32(9):1101-10

3. Levi JR, Brody RM, McKee-Cole K, et al. Complementary and alternative medicine for pediatric otitis media. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2013;77(6):926-31

4. Marom T, Marchisio P, Tamir SO, et al. Complementary and Alternative Medicine Treatment Options for Otitis Media: A Systematic Review. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(6):e2695

5. Hao Q1, Dong BR, Wu T. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Feb 3;(2):CD006895

6. Cohen R, Martin E, de La Rocque F, et al. Probiotics and prebiotics in preventing episodes of acute otitis media in high-risk children: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32(8):810-4

7. Di Pierro F, Di Pasquale D, Di Cicco M. Oral use of *Streptococcus sa-*

livarius K12 in children with secretory otitis media: preliminary results of a pilot, uncontrolled study. *Int J Gen Med.* 2015;8:303-8

8. Di Mario S, Basevi V, D'Amico R, et al. *Streptococcus salivarius* by nasal spray for recurrent otitis: how good is the evidence? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2016;35(7):1215-6

Scheda redatta dal gruppo di lettura di Asolo:

B. Andreola, P. Bonin, C. Grossi, M. Mariot, A. Pedrini, V. Savio, P. Schievano, L. Todesco, G. Toffol, ML. Zuccolo.

Box

Segnaliamo l'articolo apparso su Quaderni acp n.4 2016: **Ripensare la ricerca pediatrica in Italia [1]**.

In questo "Il punto su", gli autori ritengono necessario un ripensamento sulla ricerca pediatrica in Italia e intendono aprire un dibattito costruttivo sul tema. Lo spunto di partenza è offerto dal trial italiano sull'uso di *Streptococcus salivarius* sotto forma di spray nasale nella prevenzione degli episodi di otite nei bambini che presentano otiti medie acute ricorrenti, studio oggetto di questa scheda. In questo articolo, inoltre vengono analizzate e discusse le principali criticità di questo trial.

1. Gagliotti C. et al. Ripensare la ricerca pediatrica in Italia. *Quaderni acp* 2016; 23(4): 165-166