

# Ripensare la ricerca pediatrica in Italia

Simona Di Mario\*, Vittorio Basevi\*, Roberto D'Amico\*\*, Carlo Gagliotti\*\*\*, Michele Gangemi\*\*\*\*, Federico Marchetti\*\*\*\*\*, Maria Luisa Moro\*\*\*, Giorgio Tamburlini\*\*\*\*\*

\*Centro di Documentazione sulla Salute riproduttiva-SaPeRiDoc, Regione Emilia Romagna; \*\*Unità di Statistica, Dipartimento di Medicina Diagnostica e Clinica e Salute Pubblica, Università di Modena e Reggio Emilia; \*\*\*Agenzia Sanitaria e Sociale, Regione Emilia Romagna; \*\*\*\*Direttore Quaderni acp; \*\*\*\*\*Dipartimento di Pediatria, Ospedale di Ravenna, Direttore di Medico e Bambino; \*\*\*\*\*Centro per la Salute del Bambino, Trieste

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 da un 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. Vengono analizzate e discusse le principali criticità dello studio.

*The authors consider a rethinking on paediatric research in Italy necessary and intend to open a constructive debate on the topic. The starting point is offered by an Italian trial on the use of Streptococcus salivarius in the form of nasal spray in the prevention of episodes of otitis in children with recurrent acute otitis media. The main critical points of the study are analyzed and discussed.*

A settembre 2015 la rivista *European Journal Clinical Microbiology & Infectious Diseases* pubblica i risultati di un trial controllato randomizzato sull'uso di *Streptococcus salivarius* sotto forma di spray nasale nella prevenzione degli episodi di otite media acuta (OMA) nei bambini che soffrono di OMA ricorrenti (OMAR) [1].

Leggiamo l'articolo casualmente soltanto in marzo. Scriviamo una lettera critica di commento che viene pubblicata in aprile [2]; purtroppo la scelta editoriale della rivista non prevede una risposta degli autori.

Riteniamo che i contenuti della lettera debbano essere condivisi con i pediatri, soprattutto quelli italiani, visto che di ricerca italiana si tratta e che il prodotto studiato verrà sicuramente presentato prevalentemente ai pediatri nostrani (in PubMed non c'è traccia di ricerche similari condotte in altri Paesi).

La nostra lettera si intitola "Spray nasale di *Streptococcus salivarius* per le otiti ricorrenti: quanto sono affidabili le prove di efficacia?" (anche se in inglese *how good is the evidence è più immediato*).

La ricerca sullo spray nasale è stata condotta da un gruppo di pediatri del dipartimento universitario di Milano di patofisiologia e trapianti (IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico) in collaborazione con il laboratorio MMAR dell'università di Catania.

Fra ottobre 2013 e maggio 2014 sono stati arruolati 100 bambini di età 1-5 anni con storia di OMAR, già seguiti nell'ambulatorio del Policlinico di Milano. Per essere inclusi nello studio i bambini dovevano stare

bene (nessuna OMA in atto). Ai 100 bambini asintomatici è stato somministrato un trattamento con amoxicillina-acido clavulanico per 10 giorni. Razionale: eliminare eventuali commensali nasofaringei e favorire l'attecchimento dello *Streptococcus salivarius*. I bambini sono stati poi randomizzati e metà trattati con lo spray di *Streptococcus salivarius* e metà con uno spray placebo. Lo spray veniva usato due volte al giorno per cinque giorni consecutivi al mese per tre mesi. L'osservazione e la rilevazione dell'esito (episodi di OMA) si sono svolte nei 3 mesi di trattamento e per altri 3 mesi successivi. Il protocollo prevedeva una visita mensile al centro e ogni qualvolta i genitori sospettavano una OMA. Oltre a questo i genitori tenevano un diario dei sintomi e ricevevano una telefonata settimanalmente per verificare le condizioni del bambino. In caso di OMA il bambino riceveva trattamento con amoxicillina-acido clavulanico per dieci giorni e paracetamolo o ibuprofene solo in caso di febbre. Nei 6 mesi di osservazione 35/50 bambini nel gruppo trattamento e 40/47 bambini nel gruppo placebo hanno avuto almeno un episodio di OMA, 35 e 39 rispettivamente hanno ricevuto il trattamento antibiotico, il numero medio di episodi di OMA nei due gruppi è stato il medesimo (1,78 nel gruppo trattamento e 1,81 nel gruppo placebo).

I punti principali che solleviamo nella nostra lettera sono:

1 L'uso di antibiotico in bambini sani non è accettabile, sia perché espone il singolo bambino a problemi legati ai possibili-probabili effetti collaterali del trattamento (si ricorda che l'associazione

amoxicillina-acido clavulanico al dosaggio previsto dal protocollo di ricerca di 80 mg/kg/die di amoxicillina supera le dosi massime di clavulanato raccomandate, pari a 10 mg/kg/die [3] aumentando il rischio di disturbi gastroenterici) sia perché concorre alla selezione di germi resistenti. È il caso di sottolineare che l'antibiotico-resistenza è il problema delle cure, pediatriche e non, del nostro tempo [4,5] e in particolare del nostro Paese [6] e che gli sforzi dei ricercatori e dei decisori devono essere volti all'uso razionale degli antibiotici, limitandone la prescrizione alle condizioni previste dalle linee guida basate su prove di efficacia [7].

2 Il trattamento da attuare sempre e prontamente in caso di OMA come indicato dalle linee guida disponibili sull'argomento [3,8-11] è il trattamento analgesico con paracetamolo o ibuprofene a dosaggio doppio rispetto a quello antipiretico [12]. Il trattamento antibiotico (con molecola di prima scelta amoxicillina e non amoxicillina-acido clavulanico come invece utilizzato in questa ricerca) è quasi sempre da ritardare ed è molto spesso (circa 70% dei casi) non necessario dopo aver attuato la vigile attesa, quest'ultima non solo raccomandata dalle linee guida [3,8-11] in quanto efficace [13-15], ma anche fattibile nel nostro contesto [16]. Invece i bambini inclusi nello studio ricevevano quasi sempre l'antibiotico, sempre l'associazione amoxicillina-acido clavulanico, e l'antipiretico solo e nei dosaggi previsti in caso di febbre. Una mancanza di aderenza alle linee guida significativa, sia per la frequenza di ricorso al trattamento antibiotico sia per la scelta della molecola; anche considerando la particolare selezione dei bambini osservati, bambini con OMAR e quindi a maggior rischio di albergare germi resistenti alla sola amoxicillina, l'elevato tasso di trattamenti e l'assenza totale di ricorso alla amoxicillina semplice non è comprensibile. A questo si aggiunge la totale mancanza di analgesia, quindi di riduzione del dolore, forse l'unico vero sintomo che

disturbi il bambino e preoccupi i genitori. Il non aver fornito ai bambini arruolati nello studio il miglior trattamento disponibile è un aspetto critico che il comitato etico avrebbe dovuto affrontare.

3 Oltre a questi problemi altri ancora avrebbero dovuto essere discussi nello studio [17]: da nessuna parte dell'articolo si affronta il tema della sovra-diagnosi di OMAR [18,19], noto in letteratura e che deve essere affrontato in un'ottica di applicazione dei risultati della ricerca alla realtà clinica. Nota è anche l'associazione fra utilizzo di antibiotici e induzione di un maggior numero di ricorrenze di OMA [20]. Nota è l'associazione fra allattamento esclusivo e prolungato e ridotto numero di episodi di OMA [21,22], ma purtroppo i ricercatori non sono andati al di là di una generica quanto non informativa registrazione fra le caratteristiche di base dei bambini di allattamento sì no (quale allattamento? Completo, esclusivo, predominante e per quanto tempo?) che non ci aiuta a capire se i bambini randomizzati al trattamento differiscano in maniera significativa da quelli che ricevono il placebo per un fattore di confondimento così rilevante. Ancora, il protocollo di ricerca non è stato registrato, l'articolo non ne riporta traccia. Sappiamo invece che la registrazione del protocollo dei trial è un passo fondamentale per ridurre il rischio di bias e da tempo se ne richiede l'utilizzo sistematico [23].

4 Veniamo infine ai risultati: il numero di bambini con almeno un episodio di OMA è inferiore in maniera statisticamente significativa nel gruppo trattato (35/50 bambini e 39/47 bambini). Ma il numero medio di episodi di OMA è pressoché identico: 1,78, 1,81. Quale di questi due indicatori è clinicamente rilevante? Se un genitore sottopone suo figlio al trattamento è perché si aspetta che questo lo faccia stare meglio, riduca cioè in maniera significativa il numero di episodi di OMA da lui sofferti. Questo trattamento non raggiunge l'obiettivo rilevante per i genitori. D'altro canto come potrebbe? Nonostante il generoso trattamento antibiotico iniziale che avrebbe dovuto aumentare l'attaccamento dello *Streptococcus salivarius*, questo si verifica solo in metà dei casi dopo la prima somministrazione e in un quarto di casi svanisce prima della terza; a un mese dal termine dell'intero ciclo di trattamento solo 17 dei 50 bambini trattati alberga ancora lo *Streptococcus salivarius*, il loro numero

si riduce ulteriormente e a due mesi sono solo 14 i bambini trattati colonizzati. Ma la conclusione riportata nell'abstract è che "questo studio rivela la capacità dello *Streptococcus salivarius* 24SMB somministrato a livello nasale di ridurre il rischio di OMA nei bambini che soffrono di otiti ricorrenti". Conclusione ripresa e amplificata dalla stampa non specialistica, che trionfalmente sull'ANSA salute e bambini dell'11 dicembre annuncia così: "Arriva nuova arma contro otite, 'probiotico' in spray nasale. Risultati promettenti da studio italiano". Certamente di questa distorta comunicazione non hanno colpa i ricercatori ma sicuramente avrebbero potuto prevederla e magari prevenirla, essendo loro per primi chiari nelle conclusioni del loro studio.

È questa la ricerca che può migliorare lo stato di salute dei bambini, italiani e non? Quali gli interventi necessari per individuare le priorità, disegnare la tipologia di studio più adatta al quesito identificato, condurre lo studio secondo strategie che minimizzino i rischi di bias e arrivare a risultati che possano orientare la pratica clinica? Le 36 società scientifiche/associazioni pediatriche esistenti in Italia [24] sono adatte a guidare una iniziativa di ripensamento della ricerca pediatrica italiana? Lo sono le università? Il Ministero? L'Istituto Superiore di Sanità? Su quali criteri minimi tutti questi attori possono trovare un accordo per compiere un primo passo?

✉ [simona.dimario@regione.emilia-romagna.it](mailto:simona.dimario@regione.emilia-romagna.it)

1. 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;34:2377-83.
2. 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;35:1215-6.
3. BCMA. Otitis media: acute otitis media (AOM) & otitis media with effusion (OME). British Columbia Medical Services Commission, Victoria (BC), 2010.
4. Guidos RJ. Combating antimicrobial resistance: policy recommendations to save lives. *Clin Infect Dis* 2011;52:S397-S428.
5. World Health Organization. Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014. Ginevra, Giugno 2014.
6. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2014. Stoccolma, Novembre 2015.
7. Fleming-Dutra KE, Hersh AL, Shapiro DJ, et al. Prevalence of Inappropriate Antibiotic Prescriptions Among US Ambulatory Care Visits, 2010-2011. *JAMA* 2016;315:1864-73.

8. Forgie S, Zhanel G, Robinson J. Management of acute otitis media. *Paediatr Child Health* 2009;14:457-460.
9. Lieberthal AS, Carroll AE, Chonmaitree T, et al. The diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics* 2013;131:e964-e999.
10. Centre for Clinical Practice at NICE (UK). Respiratory Tract Infections – Antibiotic Prescribing: Prescribing of Antibiotics for Self-Limiting Respiratory Tract Infections in Adults and Children in Primary Care. National Institute for Health and Clinical Excellence. London, UK, 2008.
11. Marchisio P, Bellussi L, Di Mauro G, et al. Acute otitis media: from diagnosis to prevention. Summary of the Italian guideline. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010;74:1209-16.
12. Marzuillo P, Guarino S, Barbi E. Paracetamol: a focus for the general pediatrician. *Eur J Paediatr* 2014;173:415-25.
13. Chao JH, Kunkov S, Reyes LB, Lichten S, Crain EF. Comparison of two approaches to observation therapy for acute otitis media in the emergency department. *Pediatrics* 2008;121:e1352-e1356.
14. Little P, Moore M, Kelly J, et al. Delayed antibiotic prescribing strategies for respiratory tract infections in primary care: pragmatic, factorial, randomized controlled trial. *BMJ* 2014;348:g1606.
15. Venekamp RP, Sanders SL, Glasziou PP, DelMar CB, Rovers MM. Antibiotics for acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;6:CD000219.
16. Marchetti F, Ronfani L, Conti Nibali S, Tamburlini G; Italian Study Group on Acute Otitis Media. Delayed prescription may reduce the use of antibiotics for acute otitis media: a prospective observational study in primary care. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159:679-84.
17. Clarke M, Hopewell S, Chalmers I. Reports of clinical trials should begin and end with up-to-date systematic reviews of other relevant evidence: a status report. *J R Soc Med* 2007;100:187-90.
18. Alho OP. How common is recurrent acute otitis media? *Acta Otolaryngol Suppl* 1997;529:8-10.
19. Tähtinen PA, Laine MK, Ruuskanen O, Ruohola A. Delayed versus immediate antimicrobial treatment for acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:1227-32.
20. Bezáková N, Damoiseaux RA, Hoes AW, Schilder AG, Rovers MM. Recurrence up to 3.5 years after antibiotic treatment of acute otitis media in very young Dutch children: survey of trial participants. *BMJ* 2009;338:b2525.
21. Johnston M, Landers S, Noble L, Szucs K, Viehmann L. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics* 2012;129:e827-e841.
22. Bowatte G, Tham R, Allen KJ, et al. Breastfeeding and childhood acute otitis media: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr* 2015;104:85-95.
23. Simes RJ. Publication bias: the case for an international registry of clinical trials. *J Clin Oncol* 1986;4:1529-41.
24. Biasini G. La legge sulla responsabilità del personale sanitario e le linee guida. *Medico e Bambino* 2016;35(4):217-8.