

# Doccia nasale con la cucurbitacina risolve l'otite media effusiva: un RCT che lascia numerosi dubbi

Varricchio A, De Lucia A, Varricchio AM, et al.

**Sinuclear Nebules treatment in children suffering from otitis media with effusion**

Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2017;94:30-35

## Metodo

### Obiettivo (con tipo studio)

Studio clinico randomizzato, controllato, in doppio cieco che valuta l'efficacia della nebulizzazione di Sinuclear Nebules 45<sup>©</sup> nel trattamento dell'Otite Media Effusiva (OME).

### Popolazione

70 bambini dai 3 ai 9 anni arruolati a Napoli, in sede non specificata.

*Criteri di inclusione:* quadro di OME mono o bilaterale; diagnosi basata sulla presenza di un timpanogramma di tipo B, da almeno 3 mesi.

*Criteri di esclusione:* precedente adenotonsillectomia, ipoacusia neurosensoriale, labiopalatoschisi, malocclusione, immunodeficit, disordini metabolici cronici, fibrosi cistica, sindrome di Down, riniti allergiche, infezioni virali in corso.

### Intervento

Sinuclear Nebules 45, soluzione acquosa contenente 45 mcg di Cucurbitacina, nebulizzata con doccia nasale Rinowash 2 volte al giorno per 10 giorni; dopo una settimana di sospensione seguiva un secondo ciclo, con le stesse modalità del primo.

### Controllo

Soluzione salina isotonica via Rinowash, per gli stessi due cicli di trattamento.

### Outcome/Esiti

*Esito primario:* miglioramento del timpanogramma (numero di bambini con timpanogramma A), dopo 28 giorni dall'inizio dell'intervento.

*Esito secondario:* miglioramento dell'esame audiometrico (numero di bambini con soglia audiometrica tra 0 e 25 db), dopo 28 giorni dall'inizio dell'intervento.

### Tempo

Non indicato, dal protocollo si ricava che lo studio è stato iniziato nel gennaio 2015, completato nel dicembre 2015 con raccolta dati per l'esito primario conclusa nel settembre 2015.

## Risultati principali

Vengono riportati i risultati secondo l'analisi per protocollo: nel gruppo di intervento, 28 bambini (93.3%) dei 30 che hanno portato a termine lo studio hanno presentato un timpanogramma di tipo A e 2 (6.7%) un miglioramento parziale (cioè almeno in

un orecchio nei casi di OME bilaterale) del timpanogramma. Nel gruppo di controllo, nessuno dei 31 bambini giunti al termine del protocollo aveva invece registrato un miglioramento del timpanogramma ( $p < 0.0001$ ). L'esame audiometrico, indagine dotata di maggior valore prognostico, rileva una persistenza di ipoacusia lieve nel 40% dei bambini valutati.

## Conclusioni

Gli autori concludono affermando che lo studio dimostra che Sinuclear Nebules 45<sup>©</sup>, somministrato con tecnica Rinowash per due cicli di 10 giorni distanziati di una settimana, è efficace nel trattamento di bambini con OME, riducendo in modo significativo il numero di essi con timpanogramma patologico.

## Altri studi sull'argomento

Recentemente sono state aggiornate le linee guida americane congiunte dell'American Academy of Otolaryngology - Head and Neck Surgery Foundation, American Academy of Pediatrics, e dell'American Academy of Family Physicians, sulla gestione dell'OME [1]. Secondo tali LG i medici non dovrebbero eseguire di routine uno screening dell'OME in quei bambini che non sembrano essere a rischio di complicanze e che non hanno sintomi specificamente attribuibili all'effusione endotimpanica. L'impatto della perdita uditiva dopo i 3 anni è prognosticamente meno importante. Per l'OME non devono essere prescritti trattamenti antibiotici, cortisonici topici o sistemici, antistaminici o decongestionanti (raccomandazione forte). Non esistono RCT per trattamenti alternativi come l'omeopatia, l'agopuntura, la terapia chiropratica, le diete speciali. I medici dovrebbero seguire un bambino affetto da OME senza fattori di rischio attraverso una semplice strategia di vigile attesa della durata di 3 mesi dalla data della diagnosi (raccomandazione forte). Durante tale periodo l'unico trattamento non chirurgico e non farmacologico che può essere consigliato nei bambini collaboranti è l'autoinsufflazione con palloncino nasale, pratica non invasiva, a basso costo e proponibile nell'ambito delle cure primarie in quanto efficace sia nel ridurre effusione e sintomi, che nel migliorare la qualità di vita dei bambini e dei genitori. (Newsletter Pediatrica 2016; 23(2):n.5). Una revisione della letteratura pubblicata nel 2013 confronta vari tipi di trattamento: siringotomia, drenaggi trans-timpanici, adenoidectomia, auto insufflazione, steroidi nasali od orali, trattamenti non convenzionali, vigile attesa [2]. Tale revisione, basata su 59 studi, trova che i drenaggi trans-timpanici insieme all'adenoidectomia riducono l'OME e migliorano l'udito, ma entrambi sono associati a complicanze e pertanto servono studi più ampi per meglio definire il rapporto rischio beneficio. Un'altra revisione del 2015 conclude affermando che la maggior parte dei casi di OME si risolve spontaneamente in

età pediatrica e che un trattamento chirurgico va riservato ai casi persistenti [3]. Le Cucurbitacine sono glucosidi triterpenici tetraciclici, composti naturali abbondanti in molte specie di piante delle famiglie delle Cucurbitacee e Crucifere, usate come farmaci in molti paesi quali la Cina e l'India. Negli ultimi anni si stanno studiando le loro attività farmacologiche; in particolare alcuni studi hanno rivelato le loro proprietà antiossidanti, immunomodulanti e antitumorali su colture cellulari e modelli animali di malattie umane tumorali, infiammatorie e neurodegenerative [4], ma attualmente a nostra conoscenza non ci sono RCT che ne hanno valutato l'impiego in vivo.

### Che cosa aggiunge questo studio

E' il primo RCT su questo trattamento, tuttavia lo studio non prende in considerazione come outcome primario un evento clinico (per esempio il numero di otiti medie acute ricorrenti oppure la qualità della vita dei pazienti), ma solo un dato strumentale, il timpanogramma, cioè un outcome poco rilevante in assenza di sintomatologia clinica.

### Commento

#### Validità interna

**Disegno dello studio:** il protocollo dello studio, registrato su ClinicalTrials.gov (NCT02858388) è stato pubblicato 6 mesi dopo la fine dello studio (giugno 2016 verso settembre 2015). Lo studio è di scarsa qualità metodologica, con score 2 della jadad scale (gli RCT di buona qualità hanno un punteggio > 3, range della scala 0-5). La randomizzazione, anche se dichiarata, non è descritta e così pure i persi al follow-up (numero comunque basso del 10%). La cecità è stata descritta per i pazienti, i caregiver, i medici che hanno assegnato il trattamento e per chi ha valutato i dati. Il criterio di inclusione non viene rispettato (entrano nello studio bambini con OME di durata inferiore ai 3 mesi). Sarebbe stato di interesse un terzo gruppo di controllo senza alcun trattamento. Nell'analisi non vengono considerati alcune variabili confondenti quali la stagionalità (i bambini entrano nello studio in momenti diversi, da gennaio a settembre), l'età del bambino, la durata dell'OME, l'esposizione al fumo. Non viene preso in considerazione se il bambino aveva una storia di otiti medie acute recidivanti e/o di ipertrofia adenoidea. Il follow-up di 28 giorni è molto breve e non viene riferito se in tale periodo sono stati prescritti altri trattamenti farmacologici. Non sono riportati i dati sull'aderenza al trattamento. Il protocollo ha previsto la rilevazione degli effetti collaterali, da considerare con molta attenzione in caso di utilizzo di una molecola che presenta una dichiarata azione biologica. Tuttavia non esiste, a nostra conoscenza, una documentazione scientifica per l'effetto biologico delle cucurbitacine sull'effusione dell'orecchio medio descritto dagli autori del trial. **Esiti:** chiaramente descritti, di scarsa rilevanza l'esito primario. **Conflitto di interesse:** gli autori dichiarano di non avere conflitti d'interesse; lo studio è stato sponsorizzato dalla Galsor S.r.l.

#### Trasferibilità

**Popolazione studiata:** l'OME è una patologia molto comune nella pediatria delle cure primarie, ma i criteri adottati dagli autori del trial hanno escluso troppe tipologie di pazienti, includendo ad esempio solo bambini con età superiore a 3 anni. Nello studio non è descritto il setting di arruolamento: il fatto che siano

stati eseguiti esami strumentali fa pensare a un ambiente di cure secondarie.

**Tipo di intervento:** il trattamento, senza effetti collaterali documentati, potrebbe anche essere preso in considerazione. Tuttavia, il costo a carico della famiglia, la scarsa rilevanza clinica dell'esito valutato, la bassa qualità metodologica e il fatto che lo studio, promosso dall'industria, sia l'unico attualmente presente, al momento non permettono di consigliare questa terapia nelle cure primarie.

1. Rosenfeld RM, Shin JJ, Schwartz SR, et al. Clinical Practice Guideline: Otitis Media with Effusion (Update). *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016;154(1 Suppl):S1-S41
2. Berkman ND, Wallace IF, Steiner MJ, et al. Otitis Media With Effusion: Comparative Effectiveness of Treatments [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2013
3. Atkinson H, Wallis S, Coatesworth AP. Otitis media with effusion. *Postgrad Med.* 2015;127(4):381-5
4. Kaushik U, Aeri V, Mir SR. Cucurbitacins - An insight into medicinal leads from nature. *Pharmacogn Rev.* 2015;9(17):12-8

#### Scheda redatta dal gruppo di lettura di Ferrara:

*Davide Bardella, Marcello Bergamini, Mario Berveglieri, Carla Cafaro, Luigi De Carlo, Nunzia Indino, Laura Malagutti, Monica Malventano, Alberto Neri.*