

# Timpanostomia o Trattamento Medico per la gestione dell'Otite Media Acuta Ricorrente?

## Un RCT non mostra differenze significative

Hoberman A, Preciado D, Paradise JL, et al.

**Tympanostomy tubes or medical management for recurrent acute otitis media**

N Engl J Med 2021;384:1789-1799

Le indicazioni al posizionamento dei tubi timpanostomici nei bambini con otite media acuta (OMA) ricorrente non sono uniformi, anche a causa dei risultati contrastanti dei precedenti studi clinici, spesso gravati da limiti metodologici. Questo studio, di buona qualità metodologica, ha randomizzato 250 bambini americani di età 6-35 mesi con OMA ricorrente al posizionamento di tubi di timpanostomia, versus trattamento medico. Nell'analisi intention to treat il tasso di episodi di OMA nel follow-up non si è ridotto significativamente con il posizionamento di tubi di timpanostomia rispetto al trattamento medico. La significatività di questo risultato è indebolita dal fatto che il 45% dei 121 bambini randomizzati nel gruppo di trattamento medico è stato sottoposto a timpanostomia (19 per scelta dei genitori e 35 per fallimento terapeutico). L'analisi per protocol non ha contribuito a chiarire il risultato, in quanto la dimensione del campione era molto inferiore a quella inizialmente calcolata per rilevare una differenza. Inoltre non si sono verificate differenze sostanziali tra i due gruppi per la distribuzione di frequenza degli episodi di OMA, la percentuale degli episodi classificati come gravi, la resistenza antimicrobica negli isolati da campione respiratorio, gli effetti avversi. Attualmente quindi la timpanostomia non risulta vantaggiosa rispetto al trattamento medico nell'OMA ricorrente, e sono necessari nuovi studi di buona qualità metodologica.

### **Tympanostomy or Medical Treatment for the management of recurrent acute otitis media? One RCT shows no significant differences**

The indications for the placement of tympanostomy tubes in children with recurrent acute otitis media (AOM) are not uniform, also due to the conflicting results of previous clinical studies, often burdened by methodological limitations. This study, of good methodological quality, randomized 250 American children aged 6-35 months with recurrent AOM to placement of tympanostomy tubes, versus medical treatment.

In the intention to treat analysis, the rate of AOM episodes in the follow-up did not significantly reduce with the placement of tympanostomy tubes compared to medical treatment. The significance of this finding is weakened by the fact that 45% of the 121 children randomized to the medical treatment group underwent tympanostomy (19 by parental choice and 35 by treatment failure). The per protocol analysis did not help to clarify the result, as the sample size was much smaller than that initially calculated to detect a difference. Furthermore, there were no substantial differences between the two groups for the frequency distribution of AOM episodes, the percentage of episodes classified as serious, antimicrobial resistance in the respiratory sample isolates, adverse effects. Currently, there-

fore, tympanostomy is not advantageous compared to medical treatment in recurrent AOM, and new studies of good methodological quality are needed to explore this comparison again.

### **Metodo**

#### **Obiettivo (con tipo studio)**

Determinare con un RCT se il posizionamento di tubi di timpanostomia, rispetto al trattamento medico, determini nei 2 anni successivi una maggior riduzione del tasso di ricorrenza di otite media acuta (OMA) nei bambini di età 6 - 35 mesi con una storia di OMA ricorrente.

#### **Popolazione**

250 bambini di età 6 - 35 mesi con almeno 3 episodi di OMA in 6 mesi, o almeno 4 episodi in 12 mesi, di cui almeno 1 nei 6 mesi precedenti, e almeno uno confermato da un clinico dello studio. **Criteri di esclusione:** pregresso intervento di timpanostomia, adenoidectomia o tonsillectomia, malattia cronica o anomalia congenita con aumento del rischio di otite media (es. palatoschisi), otite media con effusione bilaterale da almeno 3 mesi, o ipoacusia neurosensoriale. Lo studio è stato condotto in 3 centri ospedalieri in USA.

#### **Intervento**

129 bambini sono stati allocati al posizionamento di tubi di timpanostomia, generalmente entro 2 settimane, con inserzione bilaterale di tubi tipo Teflon Armstrong.

#### **Controllo**

121 bambini sono stati allocati a ricevere trattamento medico (terapia antibiotica degli episodi con amoxicillina-clavulanato al dosaggio di 90 mg/kg/die - 6.4 mg/kg/die per 10 giorni) con l'opzione di timpanostomia in caso di fallimento terapeutico.

#### **Outcome/Esiti**

L'esito principale era il numero medio di episodi di otite media acuta per bambino/anno (tasso) durante il successivo follow-up di 2 anni.

**Esiti secondari:**

- percentuale di bambini con fallimento terapeutico;
- tempo al primo episodio di otite media acuta;

- distribuzione di frequenza degli episodi;
- percentuale di episodi classificati come probabilmente gravi;
- giorni cumulativi per anno di otorrea dal tubo;
- altri sintomi di otite media acuta, o trattamento antimicrobico sistemico;
- la comparsa di diarrea (definita da protocollo) o dermatite da pannolino;
- resistenza antimicrobica negli isolati nasofaringei e faringei durante il follow-up;
- qualità di vita del genitore e del bambino correlata all'otite media acuta;
- soddisfazione del genitore per il gruppo di trattamento;
- uso di altri prodotti medici e non medici.

Definizione di fallimento terapeutico:

- *nei bambini del gruppo controllo*: ricorrenza di OMA con la frequenza inizialmente richiesta per l'ingresso nello studio e conseguente indicazione alla timpanostomia, o posizionamento dei tubi timpanostomici su richiesta dei genitori;
- *in tutti i bambini*: trattamento antimicrobico sistemico per lunghi periodi, otorrea persistente, otite media con effusione, perforazione della membrana timpanica, diarrea da antibiotici, ospedalizzazione correlata a otite media acuta, o reazione imprevista all'anestesia.

## Tempo

Lo studio è stato realizzato tra dicembre 2015 e marzo 2020. I bambini sono stati seguiti per 2 anni con controlli ogni 8 settimane e all'occorrenza nel caso di sintomi suggestivi per OMA.

## Risultati principali

Nell'analisi principale, intention-to-treat, il tasso ( $\pm$ SE) di episodi di otite media acuta per bambino/anno in 2 anni era di  $1.48 \pm 0.08$  nel gruppo con timpanostomia e di  $1.56 \pm 0.08$  nel gruppo in trattamento medico ( $p=0.66$ ). Poiché il 10% dei bambini nel gruppo timpanostomia non è stato sottoposto al posizionamento dei tubi e il 16% dei bambini nel gruppo trattamento medico è stato sottoposto al posizionamento dei tubi su richiesta dei genitori, è stata condotta un'analisi per-protocol che ha fornito rispettivamente i tassi di  $1.47 \pm 0.08$  e  $1.72 \pm 0.11$ . Tra gli esiti secondari nell'analisi principale i risultati erano misti. A favore del posizionamento dei tubi erano il tempo di insorgenza del primo episodio di OMA (in media 4 mesi nel gruppo dei sottoposti a timpanostomia e 2 in quello in trattamento medico), vari riscontri clinici correlati all'episodio, e la percentuale di bambini con fallimento terapeutico. A favore del trattamento medico era il numero cumulativo di giorni con otorrea. Tra gli outcome che non hanno mostrato differenze sostanziali c'erano: distribuzione di frequenza degli episodi, percentuale di episodi classificati come gravi, e la resistenza antimicrobica negli isolati da campione respiratorio. Non sono risultate differenze statisticamente significative per gli effetti avversi valutati (diarrea, dermatite da pannolino, eventi avversi severi), i portatori di drenaggi timpanici presentavano un rischio relativo di otorrea dal drenaggio 2.5 volte superiore al gruppo in trattamento medico.

## Conclusioni

Nei bambini di età 6 - 35 mesi con OMA ricorrente, il tasso di

episodi di otite media acuta nel follow-up di 2 anni non è risultato significativamente inferiore con il posizionamento di tubi di timpanostomia rispetto al trattamento medico.

## Altri studi sull'argomento

Una revisione Cochrane ha valutato rischi e benefici del posizionamento di tubi di timpanostomia nei bambini con OMA ricorrente. Sono stati inclusi 5 RCT (805 bambini) con rischio di bias alto o non chiaro, condotti prima dell'introduzione della vaccinazione pneumococcica nei programmi nazionali. In nessuno degli studi è stata eseguita contestualmente anche adenoidectomia. Le evidenze, di qualità bassa o molto bassa, mostrano che i bambini sottoposti a timpanostomia presentano meno rischio di avere ricorrenza di OMA rispetto a quelli seguiti con monitoraggio attivo o con placebo, ma la grandezza dell'effetto è modesta, circa 1 episodio in meno in 6 mesi, e un effetto ancora minore in 12 mesi. La bassa qualità significa che i risultati vanno interpretati con attenzione, poiché gli effetti reali potrebbero essere sostanzialmente differenti. Non è stato accertato che la timpanostomia sia più efficace della profilassi antibiotica. Il rischio di perforazione timpanica persistente dopo l'inserzione dei tubi era basso [1]. Non sono stati pubblicati nuovi studi randomizzati controllati dopo questa revisione. Steele ha condotto una metanalisi per sintetizzare le evidenze di efficacia della timpanostomia nei bambini con otite media cronica effusiva e con otite media acuta ricorrente; è stato incluso un totale di 147 articoli, tra cui anche studi non randomizzati, sia prospettici che retrospettivi. Solo 8 pubblicazioni (7 RCT e 1 studio non randomizzato) riguardavano bambini con OMA ricorrente e mostravano, con evidenza molto limitata, un minor numero di episodi dopo la timpanostomia. Non è stata eseguita una metanalisi per il piccolo numero degli studi, la molteplicità degli interventi e l'eterogeneità degli esiti riportati [2].

## Che cosa aggiunge questo studio

Non aggiunge ulteriori elementi di valutazione a una già evidenziata debole superiorità della timpanostomia rispetto all'intervento medico nella prevenzione della OMA ricorrente; tale dato necessita di essere ribadito in studi robusti, impostati e condotti rigorosamente dal punto di vista sia metodologico sia clinico.

## Commento

### Validità interna

**Disegno dello studio:** corretto. La lista di randomizzazione è stata generata in modo centralizzato; il gruppo di assegnazione è stato rivelato dopo l'arruolamento per l'impossibilità di mantenere la cecità. La diagnosi di OMA durante lo studio è stata eseguita con criteri validati e il trattamento standardizzato. L'83% ha completato il follow-up a 2 anni; non sono descritti i persi. L'analisi è stata realizzata per intention to treat, tuttavia a causa delle numerose deviazioni dal protocollo è stata eseguita un'analisi per protocol su un numero di pazienti inferiore a quello inizialmente stabilito per evidenziare una differenza di almeno il 33% per l'esito principale. La diagnosi di OMA ricorrente si è basata sulla definizione delle linee guida 2013 dell'American Academy of Pe-

diatrics (AAP) in cui si precisa che i singoli episodi dovrebbero essere ben documentati; in realtà gli autori si sono assicurati solo che almeno uno degli episodi di OMA fosse stato confermato da un medico dello studio. Più di 1/3 (91/250) dei casi arruolati era nella fascia di età 6-11 mesi, in cui potrebbero essere incompleti i criteri di OMA ricorrente.

**Esiti:** clinicamente rilevanti e ben definiti. Discutibile la scelta di interpretare come fallimento terapeutico il posizionamento dei tubi timpanostomici su richiesta dei genitori.

**Conflitto di interesse:** lo studio è stato finanziato dal National Institute on Deafness and Other Communication Disorders dall'University of Pittsburgh Clinical and Translational Science Award, dal National Center for Research Resources, ora presso il National Center for Advancing Translational Sciences, National Institutes of Health. Il Dr. Hoberman ha azioni di Kaizen Bioscience per uno strumento di supporto alla diagnosi di otite media, e detiene il brevetto di una sospensione orale di amoxicillina-clavulanato con licenza a Kaizen Bioscience. Il Dr. Martin ha ricevuto parcella di consulenza da Merck. Non sono riportati altri potenziali conflitti di interesse.

### Trasferibilità

**Popolazione studiata:** verosimilmente rappresentativa di quella italiana.

**Tipo di intervento:** è disponibile e realizzabile in Italia, tuttavia, mentre negli USA la timpanostomia è l'intervento più frequentemente eseguito nei bambini dopo l'età neonatale, in Italia prevale un atteggiamento più conservativo. L'aggiornamento 2019 delle linee guida italiane afferma che il posizionamento di tubi timpanostomici può essere effettuato in casi selezionati di OMA ricorrente che non abbiano risposto a tutte le altre strategie preventive (raccomandazione positiva debole).

---

1. Venekamp RP, Mick P, Schilder AGM, et al. Grommets (ventilation tubes) for recurrent acute otitis media in children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018 May 9;5(5):CD012017

2. Steele DW, Adam GP, Di M, et al. Effectiveness of Tympanostomy Tubes for Otitis Media: A Meta-analysis. Pediatrics. 2017;139(6):e20170125.

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

Riccardo Cazzaniga, Valeria D'Apolito, Valentina Decimi, Gian Piero Del Bono, Lucia Di Maio, Elena Groppali, Laura Gualtieri, Laura Martelli, Maria Luisa Melzi, Maddalena Migliavacca, Aurelio Nova, Francesco Peia, Maria Antonietta Pelagatti, Ambrogina Pirola, Ferdinando Ragazon, Giulia Ramponi, Patrizia Rogari, Claudio Ronconi, Alessandra Sala, Martina Saruggia, Federica Zanetto.