

Otite media acuta in età pediatrica

Linea guida regionale

Otite media acuta in età pediatrica

Linea guida regionale

Rischio infettivo

La redazione del volume è a cura di

Simona Di Mario	Centro per la valutazione dell'efficacia dell'assistenza sanitaria - CeVEAS, Azienda USL di Modena
Carlo Gagliotti	Agenzia sanitaria regionale dell'Emilia-Romagna
Mara Asciano	Azienda USL di Rimini
Giorgio Benaglia	pediatra ospedaliero, Azienda USL di Reggio Emilia
Giuseppe Boschi	pediatra di famiglia, Azienda USL di Reggio Emilia
Icilio Dodi	pediatra ospedaliero Azienda ospedaliero-universitaria di Parma
Giuseppe Gregori	pediatra di famiglia, Azienda USL di Piacenza
Paola Tamburini	pediatra di famiglia, Azienda USL di Reggio Emilia
Maria Luisa Moro	Agenzia sanitaria regionale dell'Emilia-Romagna

La collana Dossier è curata dal Sistema comunicazione, documentazione, formazione dell'Agenzia sanitaria regionale dell'Emilia-Romagna

responsabile Marco Biocca

redazione e impaginazione Federica Sarti

Stampa Regione Emilia-Romagna, Bologna, luglio 2007

Copia del volume può essere richiesta a

Federica Sarti - Agenzia sanitaria regionale dell'Emilia-Romagna - Sistema CDF

viale Aldo Moro 21 - 40127 Bologna

e-mail fsarti@regione.emilia-romagna.it

oppure può essere scaricata dal sito Internet

http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/collana_dossier/doss154.htm

Chiunque è autorizzato per fini informativi, di studio o didattici, a utilizzare e duplicare i contenuti di questa pubblicazione, purché sia citata la fonte.

Comitato tecnico-scientifico regionale dei pediatri "Progetto ProBA - II fase"

Stefano Alboresi	pediatra di famiglia, Azienda USL di Bologna
Caterina Alonge	pediatra di famiglia, Azienda USL di Bologna
Sergio Amarri	pediatra ospedaliero, Azienda USL di Reggio Emilia
Mara Asciano	pediatra di comunità, Azienda USL di Rimini
Luciana Ballini	sociologa Agenzia sanitaria regionale dell'Emilia-Romagna
Giorgio Benaglia	pediatra ospedaliero, Azienda USL di Reggio Emilia
Marcello Bergamini	pediatra di famiglia, Azienda USL di Ferrara
Filippo Bernardi	pediatra ospedaliero Azienda ospedaliero-universitaria di Bologna
Paolo Bertolani	pediatra ospedaliero, Azienda USL di Modena
Caterina Borgna Pignatti	pediatra ospedaliero Azienda ospedaliero-universitaria di Ferrara
Giuseppe Boschi	pediatra di famiglia, Azienda USL di Reggio Emilia
Antonella Brunelli	pediatra di comunità, Azienda USL di Cesena
Lucetta Capra	pediatra ospedaliero Azienda ospedaliero-universitaria di Ferrara
Alessandro Cicognani	pediatra ospedaliero Azienda ospedaliero-universitaria di Bologna
Paola Dallacasa	pediatra ospedaliero, Azienda USL di Forlì
Simona Di Mario	pediatra, CeVEAS, Azienda USL di Modena
Icilio Dodi	pediatra ospedaliero Azienda ospedaliero-universitaria di Parma
Alfredo Ferrari	pediatra di famiglia, Azienda USL di Modena
Carlo Gagliotti	epidemiologo Agenzia sanitaria regionale dell'Emilia-Romagna
Giuseppe Gregori	pediatra di famiglia, Azienda USL di Piacenza
Nadia Lugli	pediatra di famiglia, Azienda USL di Modena
Maria Luisa Moro	epidemiologa Agenzia sanitaria regionale dell'Emilia-Romagna
Mauro Pocecco	pediatra ospedaliero, Azienda USL di Cesena
Roberto Ponti	pediatra di famiglia, Azienda USL di Cesena
Lamberto Reggiani	pediatra di famiglia, Azienda USL di Imola
Paola Tamburini	pediatra di famiglia, Azienda USL di Reggio Emilia
Anna Tomesani	pediatra di comunità, Azienda USL di Bologna

Il documento è stato rivisto e condiviso dai seguenti esperti

Maurizio Bonati	epidemiologo clinico, Istituto Mario Negri, Milano
Roberto Buzzetti	epidemiologo pediatra, Bergamo
Vincenzo Calia	pediatra di famiglia, Azienda USL di Roma
Vincenzo Calabrese	otorinolaringoiatra ospedaliero, Azienda USL di Rimini
Marta Luisa Ciofi degli Atti	epidemiologa, Istituto superiore di sanità, Roma
Anna Maria Marata	farmacologo clinico, CeVEAS, Azienda USL di Modena
Federico Marchetti	pediatra ospedaliero, IRCCS Burlo Garofolo, Trieste
Luciana Nicoli	pediatra di comunità, Azienda USL di Bologna
Annalisa Pantosti	microbiologa, Istituto superiore di sanità, Roma

Si ringrazia Maria Camerlingo (Agenzia sanitaria regionale dell'Emilia-Romagna) per il supporto nella ricerca bibliografica.

Indice

Sommario	7
<i>Abstract</i>	8
Glossario epidemiologico statistico	9
Glossario microbiologico clinico	15
Riassunto delle raccomandazioni	17
1. Introduzione	25
Razionale	25
Scopo	26
A chi si rivolge la linea guida	27
Popolazione target	27
2. Metodologia	29
Strategia di ricerca delle prove di efficacia	29
Livello delle prove di efficacia	31
Grado delle raccomandazioni	33
3. Epidemiologia e clinica	35
Quesito 1. Quali misure preventive possono essere implementate per ridurre l'incidenza di OMA nella popolazione pediatrica?	35
4. Diagnosi	39
Quesito 2. In un bambino con otalgia, quali sono gli strumenti diagnostici e anamnestici che possono indirizzare correttamente la diagnosi?	39

5. Trattamento	41
Quesito 3. In un bambino con otalgia, quali alternative esistono alla prescrizione immediata di antibiotici?	41
Quesito 4. In un bambino con otalgia che necessita di antibiotico, qual è la molecola di prima scelta da utilizzare?	44
Quesito 5. In un bambino con otalgia che necessita di antibiotico, quale deve essere il dosaggio, il numero di somministrazioni e la durata della terapia?	46
Quesito 6. Quali terapie di supporto possono essere utili nella gestione di un bambino con otalgia?	48
Quesito 7. Come gestire le otiti medie acute ricorrenti?	50
6. Follow up e invio allo specialista	51
Quesito 8. Quando è necessario inviare allo specialista un bambino con otalgia?	53
7. Implementazione della linea guida e monitoraggio	55
Implicazioni organizzative	55
Diffusione e condivisione delle raccomandazioni	56
Implicazioni di carattere relazionale	57
Monitoraggio	57
8. Comunicazione ai genitori	59
Quesito 9. Come e cosa comunicare ai genitori di un bambino con otalgia?	59
Bibliografia	61
Allegati	69
Allegato 1. Dati di prescrizione regionali	71
Allegato 2. Scheda informativa per i genitori	73
Allegato 3. Modulo per la dichiarazione del conflitto d'interessi	75
Allegato 4. Strategia di ricerca della letteratura	79
Allegato 5. Tabelle di evidenze	81
Allegato 6. Sensibilità agli antibiotici: dati regionali	113
Allegato 7. Cenni di farmacocinetica e farmacodinamica	115
Allegato 8. Algoritmo diagnostico-terapeutico	117

Sommario

L'istituzione di un gruppo di lavoro regionale per lo sviluppo di una linea guida basata su prove di efficacia per la gestione dell'otite media acuta pediatrica si colloca all'interno del progetto ProBA (Progetto Bambini e Antibiotici). Il progetto, promosso in Emilia-Romagna nel 2003, ha lo scopo di indagare i determinanti di prescrizione antibiotica nella fascia di età pediatrica e di migliorare l'appropriatezza nell'uso di questi farmaci nelle più comuni infezioni delle alte vie respiratorie nei bambini. La prima fase del progetto aveva indicato, sulla base di indagini conoscitive condotte presso i pediatri e i genitori, le seguenti priorità:

- facilitare la comunicazione fra pediatri e genitori tramite lo sviluppo di strumenti informativi fruibili da un pubblico non medico, relativi alle infezioni delle alte vie respiratorie, alla loro prevenzione e al corretto utilizzo degli antibiotici;
- facilitare la gestione diagnostica-terapeutica delle faringotonsilliti e delle otiti medie acute in età pediatrica da parte del curante, tramite la predisposizione e la diffusione di linee guida basate su prove di efficacia, e degli strumenti relativi alla loro implementazione (algoritmi decisionali, guida di consultazione rapida, test diagnostici, ritorno informativo sui dati di prescrizione, corsi di formazione).

Per la gradazione delle prove di efficacia e della forza delle raccomandazioni il gruppo di lavoro ha adottato la metodologia proposta internazionalmente dal GRADE. Le raccomandazioni sono distinte in raccomandazioni forti e deboli. Le motivazioni che hanno condotto il gruppo di lavoro all'assegnazione del grado delle raccomandazioni sono esplicitate per ogni raccomandazione e tengono in considerazione non solo il livello delle prove di efficacia, ma anche la rilevanza clinica dell'esito considerato, il bilancio rischi/benefici, i costi e l'applicabilità della raccomandazione. Questo meccanismo garantisce la trasparenza dell'attribuzione della forza delle raccomandazioni e una maggiore comprensibilità delle stesse.

Le linee guida hanno una parte iniziale in cui le raccomandazioni sono riassunte così da essere rapidamente consultate; seguono poi analisi più dettagliate sulle singole raccomandazioni, che riguardano la prevenzione degli episodi di otite media acuta, la diagnostica, la strategia di vigile attesa, la terapia antibiotica e di supporto, la gestione delle otiti medie acute ricorrenti, l'invio dallo specialista e la comunicazione con i genitori. Un algoritmo diagnostico terapeutico viene presentato unitamente ad altri strumenti per l'implementazione delle raccomandazioni.

Abstract

Acute otitis media in children. Regional guidelines

The regional ProBA project (Progetto Bambini e Antibiotici - Project on Children and Antibiotics) started in 2003 in Emilia-Romagna aiming to assess the determinants of antibiotic prescriptions in children and to promote appropriate use of antibiotic for upper respiratory infections. A regional working group was created to develop evidence based guidelines for acute otitis media management in children. During the first phase of the ProBA project, based on interviews with parents and paediatricians, the following priorities for action were identified:

- to improve and to facilitate communications between parents and paediatricians, through informative materials developed ad hoc, using a simple language, explaining acute respiratory infections in children (causes, prevention and management) and the correct use of antibiotics;*
- to improve paediatricians' knowledge and skills in the management of sore throat and acute otitis media in children through the development and implementation of evidence based guidelines and through the identification and diffusion of specific instruments to aid the implementation process (decision aids, rapid diagnostic tests, audit and feedback of antimicrobial usage, training courses).*

The working group adopted a modified version of the international GRADE system. The grading scheme classifies recommendations as strong or weak according to the quality of evidence, the clinical importance of the outcome considered, the balance among benefits, risks and costs, and the feasibility of the recommendation. The reasons that determined the attribution of the grade to every single recommendation are reported along. This procedure ensures that the attribution process of the grade is transparent and clear.

In the first part of the guideline a summary of the recommendations - dealing with acute otitis media prevention, diagnosis, treatment (including delayed prescription approach, also known as wait and see approach), management of recurrent acute otitis media, referral to specialist and communication to parents - is available for prompt consultation. A diagnostic and therapeutic algorithm is presented with other instruments for the guideline implementation.

Glossario epidemiologico statistico

Bias

il *bias* (la traduzione italiana è distorsione) è un errore sistematico presente in uno studio che si ripercuote sui suoi risultati, determinando uno scarto tra risultati ottenuti e quelli che si sarebbero dovuti ottenere in assenza di *bias*.

Evento

con il termine evento ci si riferisce al verificarsi di un esito dicotomico (ad es. vivo/morto, migliorato/peggiorato).

Falso negativo

è il caso di un soggetto portatore della condizione/malattia indagata, ma che presenta un risultato negativo al test diagnostico effettuato per rilevarne la presenza.

Falso positivo

è il caso di un soggetto non portatore della condizione/malattia indagata in uno studio, ma che presenta un risultato positivo del test diagnostico effettuato per rilevarne la presenza.

Gruppo di controllo

in uno studio controllato [vedi *Studio clinico controllato randomizzato*] il gruppo di controllo è costituito dai pazienti che vengono confrontati con quelli che ricevono il trattamento sperimentale.

Incidenza

l'incidenza è la frequenza di nuovi eventi all'interno di una popolazione definita, in un periodo di tempo definito.

Intervallo di confidenza (limiti di confidenza)

L'intervallo di confidenza, generalmente espresso al 95% e indicato come 95%CI, viene usato nella presentazione dei risultati per esprimere il grado di incertezza nella stima della frequenza dell'esito o della misura di associazione che si vuole quantificare. L'intervallo di confidenza può essere definito come il *range* di valori entro cui è contenuto, con una probabilità del 95%, il valore reale che si vuole stimare nella popolazione a cui si è interessati. Se in uno studio gli intervalli di confidenza attorno alla stima puntuale (espressa come incidenza, prevalenza,

Modificato da: Regione Emilia-Romagna Progetto 3. Agenzia sanitaria regionale. *La sorveglianza del benessere fetale in travaglio di parto. Linea guida fondata su prove di efficacia*. Bologna, Regione Emilia-Romagna, 2004. Disponibile all'URL http://www.saluter.it/wcm/saluter/inesclusivaper/operatori_sanita/allegati Pubbl/pagina Pubbl/allegati pubblicazioni /lineeguida_benessere_fetale.pdf (file pdf, 355 Kb - ultimo accesso 19/7/2007)

differenza del rischio assoluto, rischio relativo, *odds ratio*) sono molto ampi, questo indica che lo studio non fornisce una stima precisa della frequenza dell'evento o della relazione trattamento/risultato o esposizione/malattia.

Metanalisi

si usa il termine metanalisi quando, in una revisione sistematica [vedi *Revisione sistematica*], si combinano quantitativamente i dati provenienti da diversi studi, utilizzando specifiche tecniche statistiche. Questa combinazione non avviene sommando i risultati dei singoli studi come se fossero un unico esperimento, ma salvaguardando l'individualità delle stime ottenute nel singolo studio e dando a queste stime un peso proporzionale alla numerosità del campione (gli studi più grandi hanno un peso maggiore degli studi più piccoli). La conduzione di una metanalisi deve essere supportata da un protocollo dettagliato che precisi obiettivi, criteri di inclusione e di esclusione degli studi, metodi per la valutazione della loro qualità, criteri per l'estrazione dei dati, analisi statistiche utilizzate.

Numero di casi da trattare per un beneficio (NNT, dall'inglese *number needed to treat*)

L'NNT è una misura dell'efficacia di un intervento. Indica il numero di pazienti che devono ricevere uno specifico intervento (diagnostico o terapeutico) perché uno di loro ne tragga beneficio. L'NNT è un indice indiretto dell'efficacia di un intervento: più piccolo è il suo valore, maggiore è l'efficacia di quell'intervento e viceversa.

Numero di casi da trattare per un esito avverso (NNH, dall'inglese *number needed to harm*)

L'NNH, similmente all'NNT, è una misura della nocività di un intervento. Indica il numero di pazienti che devono ricevere uno specifico intervento (diagnostico o terapeutico) prima che uno di loro sperimenti un effetto avverso. L'NNH è un indice indiretto della pericolosità di un intervento: più grande è il suo valore, minore è la pericolosità di quell'intervento e viceversa.

Odds

Odds è un termine intraducibile in italiano, mutuato dal mondo delle scommesse. Esprime il rapporto tra le probabilità che si verifichino due possibili esiti/condizioni espressi con variabili di tipo binario. Esempi di variabili binarie sono: maschi/femmine, esposti/non esposti, malati/non malati, positivi/negativi a un test, presenza/assenza di una complicanza.

Odds ratio (OR)

L'*odds ratio* è una misura di effetto o di associazione relativa (per esempio di un test diagnostico, di una terapia, di un fattore di rischio). L'OR è il rapporto fra gli *odds* [vedi *Odds*] della variabile binaria rilevata su due popolazioni di soggetti che si vogliono comparare e indica, per esempio, il rapporto tra esposti e non esposti, rispetto alla probabilità del verificarsi o non verificarsi di un evento oggetto di studio. In concreto, se il valore dell'OR è superiore a 1 significa che la probabilità che si verifichi l'evento misurato tra gli esposti è superiore rispetto a quella dei non esposti.

Se il valore è pari a 1 significa che non vi è differenza nella probabilità che si verifichi l'evento studiato tra esposti e non esposti, mentre se l'OR è inferiore a 1 significa che l'esposizione riduce il rischio che si verifichi l'evento rispetto alla non esposizione. Negli studi caso controllo [vedi *Studi caso controllo*] l'*odds ratio* fornisce una stima del rischio relativo [vedi *Rischio relativo*], che in questo tipo di studi non può essere misurato direttamente.

Prevalenza

la prevalenza è la frequenza di eventi all'interno di una popolazione definita, in un certo momento. Include sia i nuovi eventi che gli eventi pre-esistenti.

Rapporto di verosimiglianza (RV)

il rapporto di verosimiglianza (in inglese *likelihood ratio*, LR) è un rapporto fra probabilità. Si definisce RV positivo il rapporto tra la probabilità che il test risulti positivo nei malati rispetto alla probabilità che risulti positivo nei sani (viceversa per il RV negativo). Se un test con un RV positivo molto alto risulta positivo, indica che è molto probabile (verosimile) che la persona risultata positiva al test abbia veramente la malattia sotto studio. Se un test con RV negativo molto inferiore a 1 risulta negativo, indica che è molto improbabile (non verosimile) che la persona risultata negativa al test abbia invece la malattia sotto studio. Il RV è una caratteristica intrinseca dei test, come la sensibilità [vedi *Sensibilità*] e la specificità [vedi *Specificità*], e non varia al variare delle prevalenze della condizione studiata.

Revisione sistematica

le revisioni sistematiche rappresentano una valutazione critica comparata di tutta la letteratura disponibile su un determinato argomento. Il termine sistematico si riferisce al fatto che la revisione deve essere pianificata come un vero e proprio studio preparando un protocollo che espliciti obiettivi della revisione, modalità di ricerca, reperimento, valutazione critica e sintesi di tutti gli studi eleggibili per la revisione. Nell'ambito di una revisione sistematica, se sussistono le condizioni di similarità tra tipi di pazienti e di trattamenti indagati, può venire realizzata una metanalisi [vedi *Metanalisi*], ovvero una combinazione quantitativa pesata dei risultati dei singoli studi.

Rischio relativo (RR)

il rischio relativo (in inglese *relative risk*, spesso usato come sinonimo di *risk ratio* o *rate ratio*) è il rapporto tra l'incidenza di un evento negli individui esposti a un determinato fattore di rischio/trattamento e quella negli individui non esposti. In altre parole, esprime il numero di volte in più (>) o in meno (<) che un evento/malattia si verifica in un gruppo rispetto all'altro. Un RR >1 indica che nel gruppo degli esposti/trattati il rischio del verificarsi dell'evento è superiore rispetto al gruppo di controllo. Un RR di 1 indica che il rischio che si verifichi l'evento nei 2 gruppi è uguale. Un RR <1 indica che il rischio nel gruppo degli esposti/trattati è inferiore rispetto al gruppo di controllo.

Sensibilità

riferita a un test diagnostico, la sensibilità corrisponde alla probabilità che quel test dia un risultato positivo in tutti i soggetti nei quali è presente la malattia. Un test molto sensibile risulterà positivo in un numero molto alto di casi nei quali la malattia è effettivamente presente (ci saranno quindi pochi falsi negativi); un test poco sensibile risulterà positivo in un numero molto basso di casi nei quali la malattia è effettivamente presente (ci saranno quindi molti falsi negativi).

Specificità

riferita a un test diagnostico, la specificità corrisponde alla probabilità che quel test dia un risultato negativo nei casi in cui la malattia è assente. Un test molto specifico risulterà negativo in un numero molto alto di casi nei quali la malattia effettivamente non è presente (ci saranno quindi pochi falsi positivi); un test poco specifico risulterà negativo in un numero molto basso di casi nei quali la malattia effettivamente non è presente (ci saranno quindi molti falsi positivi).

Statisticamente significativo

l'espressione "il risultato è statisticamente significativo" viene usata per indicare una bassa probabilità che la misurazione dell'associazione stimata nei campioni studiati sia dovuta al caso. Convenzionalmente si fa riferimento come valore soglia al livello di significatività del 5% ($p < 0,05$), che significa che la probabilità che il risultato osservato sia dovuto al caso si presenterebbe una volta su 20 (5%). Il livello di significatività scelto come soglia può essere anche inferiore e dipenderà dal grado di certezza con cui si vuole escludere che l'associazione stimata sia attribuibile al caso.

Studio caso controllo

è uno studio non sperimentale [vedi *Studio sperimentale*] in cui si analizzano un gruppo di persone che hanno manifestato l'evento/malattia che si vuole studiare e un gruppo di persone che non hanno manifestato lo stesso evento/malattia. I due gruppi vengono confrontati rispetto alla presenza/assenza di fattori di rischio che potrebbero essere correlati a quell'evento/malattia. I vantaggi degli studi caso controllo sono la relativa rapidità di esecuzione e il costo non elevato. Questo tipo di disegno rende possibile studiare fattori di rischio che, per motivi etici o anche solo organizzativi, non è possibile assegnare sperimentalmente all'interno di uno studio prospettico. È inoltre lo studio più indicato quando si vogliono studiare eventi/malattie rare.

Studio clinico controllato e randomizzato (dall'inglese *randomized clinical trial*, RCT)

lo studio clinico controllato e randomizzato è uno studio prospettico sperimentale [vedi *Studio sperimentale*] nel quale i partecipanti sono reclutati e assegnati in modo casuale (randomizzato) a un gruppo sperimentale che riceve un intervento di cui si vuole valutare l'efficacia e un gruppo di controllo che riceve il trattamento standard, nessun trattamento o un placebo (nel caso più semplice, in realtà i gruppi di intervento e di controllo potrebbero anche essere più di uno). Si tratta del disegno di studio più affidabile in quanto riesce meglio degli altri ad eliminare i fattori di confondimento (*confounder*) e a garantire la confrontabilità fra gruppi.

Studio di coorte

è un tipo di disegno di studio non sperimentale [vedi *Studio sperimentale*] realizzato su un gruppo di soggetti (coorte) che hanno in comune una o più caratteristiche (esposizione a un fattore protettivo o di rischio che si vuole studiare). Lo studio di coorte può essere sia retrospettivo sia prospettico ma parte sempre dall'individuazione di un gruppo di soggetti che hanno una caratteristica comune e li segue nel tempo per vedere se essi differiscono in termini di frequenza di sviluppo (incidenza) di una malattia/condizione.

Studio sperimentale

è un tipo di disegno di studio in cui lo sperimentatore assegna in modo attivo i soggetti studiati all'esposizione a (o all'eliminazione di) un fattore di rischio, oppure a un certo trattamento (diagnostico o terapeutico) di cui si vuole studiare l'efficacia o valutare gli effetti collaterali, confrontandoli poi con un gruppo di controllo costituito da persone non esposte a quello stesso fattore. Un esempio di studio sperimentale è il RCT.

Survey

studio descrittivo di tipo trasversale in cui si fotografa una situazione di interesse (prevalenza di un evento/malattia/comportamento) in una definita popolazione. Come per gli altri studi descrittivi, nelle *survey* si può ricorrere alla raccolta e analisi di dati pre-esistenti (flussi di dati, registri) o basarsi sulla raccolta *ad hoc* di dati (interviste o osservazioni) su una determinata popolazione.

Valore predittivo negativo (VPN)

è la probabilità di non avere una determinata malattia/condizione nel caso in cui il test risulti negativo. Dipende non solo dalle caratteristiche del test (come la sensibilità e la specificità) [vedi *Sensibilità, Specificità*] ma anche da quanto è frequente la malattia/condizione studiata. Più la condizione è rara più il VPN aumenterà, cioè se il test risulta negativo è molto probabile che il paziente veramente non abbia la condizione/malattia studiata (ci sono pochi falsi negativi rispetto al numero elevato di veri negativi).

Valore predittivo positivo (VPP)

è la probabilità di avere una determinata malattia/condizione nel caso in cui il test risulti positivo. Dipende non solo dalle caratteristiche del test (come la sensibilità e la specificità) [vedi *Sensibilità, Specificità*] ma anche da quanto è frequente la malattia/condizione studiata. Più la condizione è frequente più il VPP aumenterà, cioè se il test risulta positivo è molto probabile che il paziente abbia veramente la condizione/malattia studiata (ci sono pochi falsi positivi rispetto al numero elevato dei veri positivi).

Vero negativo

persona non affetta da una malattia e nella quale il test diagnostico risulta negativo.

Vero positivo

persona affetta da una malattia e nella quale il test diagnostico risulta positivo.

Glossario microbiologico clinico

Amoxicillina

antibiotico semisintetico ad ampio spettro simile ad ampicillina ma, a differenza di questa, resistente all'acidità gastrica; questa caratteristica consente ad amoxicillina di raggiungere livelli sierici più elevati dopo somministrazione orale.

Haemophilus influenzae (H. influenzae)

sinonimo: emofilo. Usati indifferentemente nella linea guida. Specie di *Haemophilus* (batterio gram-negativo a forma di cocco-bacillo o bacillo) che si trova nelle mucose dell'uomo e di diversi animali. Tale specie è ulteriormente suddivisa in biotipi (da I a VII). Si distinguono i ceppi capsulati (a-f), responsabili (soprattutto il tipo b) delle forme invasive come meningiti, batteriemie, polmoniti settiche, epiglottiti, celluliti e artriti settiche, e i ceppi non capsulati (non tipizzabili) che sono responsabili della gran parte delle forme non invasive (tra cui l'otite media acuta).

Haemophilus influenzae tipo b (HiB)

tipo di *H. influenzae* isolato più di frequente nell'ambito del biotipo I. Prima dell'introduzione della vaccinazione era uno dei principali agenti eziologici della meningite in età pediatrica.

Moraxella catharralis (M. catharralis)

sinonimo: moraxella. Usati indifferentemente nella linea guida. Specie batterica di cocchi gram-negativi a bassa virulenza che colonizzano il naso-faringe e, raramente, causano meningite, batteriemia, empiema, pericardite e polmonite.

Streptococcus

genere batterico di cocchi gram-positivi che si presentano in coppie o catene. Non producono endospore. Esistono molte specie di streptococchi commensali o parassiti dell'uomo o degli animali; alcune di queste possono essere altamente patogene. Alcune specie sono saprofiti e si trovano nell'ambiente.

Streptococcus pneumoniae (S. pneumoniae)

sinonimo: pneumococco. Usati indifferentemente nella linea guida. Specie batterica di cocchi gram-positivi isolati dalle alte vie respiratorie, da essudati infiammatori e da diversi fluidi corporei dell'uomo in assenza e/o presenza di malattia e, raramente, degli animali domestici.

Vaccinazione antipneumococcica

vaccini utilizzati per prevenire le infezioni da *S. pneumoniae*. Ne esistono due tipologie: il vaccino polisaccaridico (vaccino 23-valente) e i più recenti vaccini polisaccaridici coniugati (7, 9 and 11-valente). Questi ultimi contengono antigeni

capsulari coniugati a *proteine carrier* e sono caratterizzati dalla maggiore immunogenicità nei bambini piccoli; per questo motivo sono gli unici indicati nei bambini di età inferiore ai 2 anni.

Vaccinazione antiemofilo (anti-HiB)

vaccino contenente antigeni polisaccaridici dell'*H. influenzae* di tipo b, che previene le infezioni causate da questo microrganismo, responsabile delle forme invasive. Il vaccino contiene antigeni polisaccaridici coniugati a molecole *carrier*.

Vaccinazione antinfluenzale

vaccini utilizzati per prevenire le infezioni da virus della famiglia *Orthomyxoviridae*. Includono sia vaccini con virus ucciso sia vaccini con virus attenuato. La composizione di questi vaccini viene modificata ogni anno in risposta alle mutazioni antigeniche dei ceppi di virus influenzale e alle variazioni in prevalenza dei diversi ceppi. Il vaccino è di solito bivalente o trivalente e contiene uno o due ceppi di virus influenzale A e un ceppo di virus influenzale B. In età pediatrica viene raccomandato solo nei gruppi a rischio.

Riassunto delle raccomandazioni

Prevenzione

Raccomandazione forte	I genitori dovrebbero essere informati che l'allattamento al seno prolungato ed esclusivo per i primi sei mesi e la non esposizione al fumo di sigaretta proteggono il bambino dal rischio di sviluppare otite media acuta.
------------------------------	---

Raccomandazione basata su studi di elevata qualità, coerenti nei risultati, trasferibili alla popolazione di interesse. Gli interventi preventivi proposti sono fattibili e utili anche per la promozione del benessere generale del bambino e della sua famiglia; il bilancio rischi/benefici è a favore dell'implementazione della raccomandazione.

Votazione panel: d'accordo 19/19

Raccomandazione debole	L'utilizzo del ciuccio e del biberon andrebbe limitato dal momento che questo aumenta il rischio di sviluppare otite media acuta.
-------------------------------	---

Raccomandazione basata su studi di coorte e caso controllo, con minori divergenze nei risultati, trasferibili alla popolazione di interesse. La fattibilità degli interventi preventivi proposti è da valutarsi caso per caso; in particolare, si dovrà tenere conto del diverso atteggiamento sull'utilizzo del ciuccio e del biberon nel bambino alimentato artificialmente rispetto all'allattato al seno. Il bilancio rischi/benefici relativo all'uso del ciuccio dipende anche dall'attitudine dei genitori rispetto a questo oggetto. I dati della letteratura indicano una possibile utilità del ciuccio solo nel bambino entro l'anno di vita, nel caso si tratti di grave prematuro o nato in famiglia con precedenti casi di sindrome della morte improvvisa (SIDS), mentre in tutti gli altri casi i dati indicano che i rischi derivanti dall'uso del ciuccio superano i benefici.

Votazione panel: d'accordo 12/19 (4 contrari e 3 incerti)

Raccomandazione debole	In caso di frequenti episodi di otite media acuta, e solo laddove le condizioni della famiglia lo permettano, la frequenza dell'asilo potrebbe essere sconsigliata o temporaneamente sospesa dal momento che questa aumenta il rischio di sviluppare otite media acuta.
-------------------------------	---

Raccomandazione basata su studi di coorte e caso controllo, con minori divergenze nei risultati, con dubbi sulla trasferibilità. La fattibilità di questo intervento è scarsa, e comunque da valutare con estrema cautela caso per caso, tenendo in considerazione soprattutto le esigenze organizzative della famiglia. Il bilancio rischi/benefici di questa raccomandazione potrebbe essere più spesso contrario alla sua applicazione.

Votazione panel: d'accordo 18/19

Raccomandazione forte	I genitori dovrebbero essere informati che la vaccinazione antipneumococcica così come quella antinfluenzale non risulta apportare alcun sostanziale beneficio nella prevenzione dell'otite media acuta. Non esistono evidenze sufficienti per consigliare una profilassi con xilitolo.
------------------------------	---

Raccomandazione basata su studi di elevata qualità, coerenti nei risultati, trasferibili alla popolazione di interesse. La vaccinazione antipneumococcica, raccomandata per la prevenzione degli episodi invasivi e non per la prevenzione degli episodi di OMA, è comunque caratterizzata da un'adesione elevata in regione (tra i bambini che frequentano la comunità infantile la copertura nel 2005 era pari al 73%) (Frasca et al., 2006). La vaccinazione antinfluenzale di massa non può trovare nella prevenzione dell'OMA una valida motivazione e rimane quindi indicata solo nei gruppi a rischio. Sull'utilizzo dello xilitolo attualmente non esistono dati di efficacia, rischi e benefici sufficientemente consolidati; la misura risulta comunque poco fattibile: per questi motivi non è stata inserita fra le misure preventive consigliate.

Votazione panel: d'accordo 17/19

Diagnosi

Raccomandazione debole	La diagnosi di otite media acuta dovrebbe basarsi sulla presenza di un esordio acuto dei segni e sintomi, sulla rilevazione all'otoscopia tradizionale dei segni di infiammazione dell'orecchio medio e sulla rilevazione dell'essudato endotimpanico. Il mancato ricorso all'otoscopia pneumatica, pur accettabile, aumenta il rischio di sovrastima dei casi di otite media acuta.
-------------------------------	--

Raccomandazione basata su studi di validazione di moderata qualità, coerenti nei risultati e trasferibili alla popolazione di interesse. Nella realtà dell'Emilia-Romagna, l'utilizzo dell'otoscopia pneumatico, pur universalmente ritenuto essenziale per porre la diagnosi di OMA, non è diffuso. Considerando che in questa linea guida viene fortemente raccomandata l'implementazione della strategia di vigile attesa, l'accuratezza della diagnosi al momento della visita diventa non prioritaria e assume un valore non assoluto ma relativo al decorso dei sintomi nel periodo della vigile attesa; l'otoscopia pneumatico non viene quindi inserito fra gli strumenti diagnostici irrinunciabili.

Votazione panel: d'accordo 17/19

Trattamento: vigile attesa

Raccomandazione forte	In assenza di gravi patologie di base e quando il <i>follow up</i> può essere assicurato, la strategia di vigile attesa (pronta somministrazione di analgesici, non somministrazione dell'antibiotico per 48-72 ore dall'esordio dei sintomi, informazioni scritte ai genitori, somministrazione dell'antibiotico se dopo 48-72 ore i sintomi non si risolvono o peggiorano) dovrebbe essere implementata in tutti i bambini con otalgia di età superiore all'anno, a meno che non presentino sintomi gravi o otorrea. A giudizio del curante, e in base alla letteratura disponibile, la strategia di vigile attesa potrebbe essere applicata anche in bambini con età compresa fra i 6 e i 12 mesi con condizioni generali non preoccupanti.
------------------------------	--

Raccomandazione basata su studi di elevata qualità, coerenti nei risultati e trasferibili alla popolazione di interesse. Clinicamente rilevante. L'intervento è fattibile e ha un bilancio rischi/benefici favorevole. In considerazione della relativa novità di questa pratica nella realtà dell'Emilia-Romagna e della percezione del maggior rischio nei bambini piccoli, l'indicazione ad applicare la vigile attesa anche nei bambini di età fra i 6 e i 12 mesi, seppure indicata dalla letteratura, non viene estesamente raccomandata, ma lasciata alla valutazione del singolo professionista.

Votazione panel: d'accordo 19/19

Trattamento: antibioticoteraapia

Raccomandazione forte	Qualora l'antibiotico si renda necessario per la gestione dell'otite media acuta, il farmaco di prima scelta è l'amoxicillina. In pazienti con allergia alla penicillina un macrolide o il cotrimoxazolo rappresentano le alternative terapeutiche; le resistenze a questi antibiotici in Emilia-Romagna sono elevate e quindi un più attento <i>follow up</i> è necessario in questi casi.
------------------------------	---

Raccomandazione basata su studi di elevata qualità, coerenti nei risultati e trasferibili alla popolazione di interesse. L'utilizzo della molecola appropriata è un aspetto clinicamente rilevante nella gestione di quei casi di otite non risolti dopo vigile attesa. L'intervento è fattibile e ha un bilancio rischi/benefici favorevole.

Votazione panel: d'accordo 19/19

Raccomandazione forte	In caso di terapia antibiotica, l'amoxicillina dovrebbe essere prescritta al dosaggio standard di 40-50 mg/Kg/die in tre somministrazioni per 5-7 giorni, essendo questo lo schema terapeutico più efficace e con minori effetti collaterali nella realtà epidemiologica regionale.
------------------------------	---

Raccomandazione basata su studi di elevata qualità, coerenti nei risultati e trasferibili alla popolazione di interesse. Clinicamente rilevante. La somministrazione in tre dosi, pur potendo rappresentare un impegno per i genitori di bambini che frequentano le comunità infantili (che in Emilia-Romagna rappresentano circa il 24% dei bambini fra 0 e 2 anni) (AA.VV., 2007), è l'unica che garantisce la guarigione e l'eradicazione dello pneumococco e va quindi fortemente raccomandata. Il professionista deve offrire alle famiglie informazioni adeguate e collaborare ad identificare le strategie organizzative personalizzate migliori per poter attuare questo progetto terapeutico (suggerire ad esempio la somministrazione della prima dose del mattino immediatamente prima dell'ingresso in asilo e della seconda subito all'uscita dello stesso).

Votazione panel: d'accordo 19/19

Raccomandazione debole	Nei casi di non risposta dopo 48 ore di antibiotico terapia o di ricorrenza (da 13 a 30 giorni dal primo episodio), si raccomanda di utilizzare l'amoxicillina ad alto dosaggio (80-90 mg/Kg/die). In caso di mancata risposta anche alle alte dosi di amoxicillina, si suggerisce di usare l'associazione amoxicillina clavulanato.
-------------------------------	--

Raccomandazione basata su prove di efficacia indirette. Ci si aspetta che la corretta applicazione della strategia di vigile attesa riduca in maniera consistente la quota di fallimenti terapeutici e di ricorrenze. Un bilancio rischi/benefici che tiene in considerazione gli effetti collaterali dei farmaci e la rara presenza dell'H. influenzae non tipizzabile produttore di beta-lattamasi giustifica il ricorso, in caso di fallimenti terapeutici o ricorrenze, all'amoxicillina ad alto dosaggio prima che all'associazione amoxicillina clavulanato.

Votazione panel: d'accordo 19/19

Trattamento: terapia di supporto

Raccomandazione forte	In caso di otalgia dovrebbe essere consigliata la pronta somministrazione di antidolorifici (paracetamolo o ibuprofene).
------------------------------	--

Raccomandazione basata su studi sperimentali e osservazionali, coerenti nei risultati e trasferibili alla popolazione di interesse. Il bilancio rischi/benefici della somministrazione di antidolorifici è favorevole. L'intervento è fattibile e molto rilevante per la famiglia e il bambino.

Votazione panel: d'accordo 19/19

Raccomandazione forte	In caso di otalgia, non dovrebbero essere prescritti antistaminici, mucolitici, decongestionanti, gocce otologiche in quanto inefficaci e non privi di effetti collaterali.
------------------------------	---

Raccomandazione basata su studi di elevata e moderata qualità, tutti coerenti nei risultati e trasferibili alla popolazione di interesse. Il bilancio rischi/benefici è sfavorevole all'utilizzo dei farmaci descritti. L'applicabilità di questa raccomandazione dipende dall'esperienza e dalla familiarità dei genitori con questi presidi terapeutici, da quanto hanno fatto in occasione di precedenti episodi di otite e dal tipo di messaggi che hanno ricevuto o ricevono dai diversi professionisti a questo riguardo. Un adeguato ascolto e valorizzazione delle preoccupazioni dei genitori e una dettagliata spiegazione (vedi raccomandazioni successive) sono cruciali per aumentare l'applicabilità di questa raccomandazione.

Votazione panel: d'accordo 19/19

Raccomandazione debole	In caso di otalgia, dovrebbe essere consigliata l'esecuzione di lavaggi nasali con soluzione fisiologica, che può facilitare la rimozione del muco ed è priva di effetti collaterali. È necessario spiegare a chi si prende cura del bambino come eseguire i lavaggi nasali.
-------------------------------	--

Raccomandazione basata su prove di efficacia indirette (studi su pazienti con sinusite cronica o rinite allergica), coerenti nei risultati e trasferibili alla popolazione di interesse. Il bilancio rischi/benefici dell'utilizzo della soluzione fisiologica per i lavaggi nasali è favorevole, il costo limitato, la pratica è fattibile nel contesto dell'Emilia-Romagna.

Votazione panel: d'accordo 19/19

Raccomandazione forte	Nel consigliare sussidi terapeutici a carico della famiglia si dovrebbero raccomandare sempre, a parità di efficacia, le opzioni meno costose.
------------------------------	--

Raccomandazione basata su studi descrittivi condotti nella popolazione italiana e sul consenso del gruppo. L'aspetto può essere rilevante per le famiglie. L'attuale differenziazione nella distribuzione di farmaci da banco attraverso le farmacie e la grande distribuzione (ipermercati/supermercati) rende la raccomandazione facilmente applicabile. Votazione panel: d'accordo 19/19

Otiti medie acute ricorrenti

Raccomandazione forte	Nei casi di otiti medie acute ricorrenti non si dovrebbe prescrivere la profilassi antibiotica prolungata a basso dosaggio né la vaccinazione antipneumococcica.
------------------------------	--

Raccomandazione basata su studi di elevata qualità, coerenti nei risultati e trasferibili alla popolazione di interesse. Clinicamente rilevante per l'importanza crescente dello sviluppo delle resistenze. Il beneficio marginale in termini di prevenzione è largamente superato dai danni, sulla collettività ma anche sul singolo bambino, derivanti dall'utilizzo prolungato di antibiotici a basso dosaggio. Il bilancio rischi/benefici della profilassi antibiotica è quindi a favore della non profilassi. La vaccinazione antipneumococcica, raccomandata per la prevenzione degli episodi invasivi e non per la prevenzione degli episodi di OMA, è comunque caratterizzata da un'elevata adesione in regione (tra i bambini che frequentano la comunità infantile, nel 2005 la copertura era pari al 73%) (Frasca et al., 2006).

Votazione panel: d'accordo 18/19

Invio dallo specialista

Raccomandazione debole	Quando si sospetta una riduzione persistente dell'udito, considerare l'invio del bambino allo specialista.
-------------------------------	--

Raccomandazione basata su studi di bassa qualità (opinione di esperti). Clinicamente rilevante e fattibile. Il bilancio rischi/benefici varia nelle diverse realtà in considerazione delle diverse modalità organizzative, dei costi, e dell'esistenza o possibilità di instaurare una buona comunicazione fra il curante di riferimento della famiglia e lo specialista.

Votazione panel: d'accordo 19/19

Comunicazione con la famiglia

Raccomandazione forte	I medici dovrebbero informare chi si prende cura del bambino delle cause e della storia naturale dell'otite media acuta, dei rischi e vantaggi della terapia antibiotica e della vigile attesa, della possibilità di ricorrere a terapie di supporto efficaci. L'informazione va fatta anche tramite l'utilizzo di materiale scritto, per aumentare l'adesione alle scelte terapeutiche proposte e per garantire un buon grado di soddisfazione da parte del genitore.
------------------------------	--

Raccomandazione basata su studi di elevata qualità, coerenti nei risultati e trasferibili alla popolazione di interesse. L'aspetto della comunicazione e dell'alleanza terapeutica medico-paziente (in questo caso anche famiglia del paziente) è rilevante. L'applicazione di questa raccomandazione, che è ritenuta cruciale ai fini dell'implementazione delle linee guida, dipende dall'organizzazione dei singoli ambulatori (presenza di uno spazio/tempo da dedicare alla comunicazione senza interruzioni esterne) e dal tipo di rapporto medico-paziente-famiglia del paziente esistente.

Votazione panel: d'accordo 19/19

1. Introduzione

Razionale

Circa il 75% di tutti i casi di otite media acuta (OMA) avvengono entro i primi dieci anni di vita (SIGN, 2003), in una fascia di età quindi che in Italia è generalmente gestita dal pediatra di libera scelta. L'OMA rappresenta una delle prime cause di ricorso alle cure del pediatra sia in Italia (Ciofi *et al.*, 2006) sia in altri paesi europei (SIGN, 2003) e nord americani (AAP, 2004).

Essa costituisce inoltre una delle più frequenti cause di prescrizione di antibiotici (Bonati, 2004; Cazzato *et al.*, 2001; McCaig *et al.*, 2002). Dal momento che gli antibiotici rappresentano i farmaci più frequentemente prescritti in età pediatrica con una quota pari al 56,7% di tutte le prescrizioni (Bonati, 2004), è auspicabile un loro utilizzo più appropriato e basato su prove di efficacia. L'utilizzo inappropriato di antibiotici è infatti associato a:

- un aumento dei casi di antibioticoresistenza a livello del singolo bambino (Avorn *et al.*, 2001; Bogaert *et al.*, 2004; Gagliotti *et al.*, 2006b; Nasrin *et al.*, 2002);
- un aumento dei casi di antibioticoresistenza a livello della comunità (Bergman *et al.*, 2004; Boccia, 2004);
- un ricorso inappropriato alle cure del pediatra, con maggiore aspettativa di ricevere una prescrizione di antibiotici per ogni episodio di infezione banale successivo alla prima prescrizione (Little *et al.*, 1997);
- un aumento degli effetti collaterali, anche gravi, nei bambini (Erlach *et al.*, 2002);
- un aumento delle spese per l'acquisto dei farmaci, che grava sia sul Sistema sanitario nazionale che sulle singole famiglie (Bonati, 2004).

Uno studio regionale sulla prescrizione degli antibiotici in pediatria, ProBA (Progetto Bambini e Antibiotici) promosso dall'Agenzia sanitaria regionale dell'Emilia-Romagna (http://www.regione.emilia-romagna.it/agenziasan/aree/rischio_inf/proba/index.htm), ha confermato che il problema delle resistenze agli antibiotici è ritenuto importante dai professionisti e dai genitori, ma ha anche evidenziato una generale disinformazione sui comportamenti alla base dell'incremento del livello di resistenza (Milandri *et al.*, 2005). Lo studio ha inoltre rilevato un'eccessiva fiducia dei genitori nell'effetto degli antibiotici, che vengono ritenuti in grado di curare ogni patologia, anche quando di natura virale. Lo studio ha identificato nella gestione dell'otite media acuta (OMA) e della faringotonsillite le due aree che necessitano di un intervento prioritario.

I dati regionali di prescrizione degli antibiotici nella fascia di età pediatrica (*Figure 1.1 e 1.2 in Allegato 1*) rilevano per l'anno 2004 un tasso di prescrizione di 1.192 per 1.000 bambini-anno e un tasso di trattamento (insieme di prescrizioni comprese nell'arco di 10 giorni) di 1.055 per 1.000 bambini-anno (Gagliotti *et al.*, 2006a) che, anche se lievemente inferiori ai tassi registrati in regione nei tre anni precedenti, rimangono

comunque superiori a quelli di molti paesi europei (Gagliotti *et al.*, 2004). La distribuzione del tasso di trattamento nelle diverse classi di età ha il suo apice nel gruppo 1-6 anni, che coincide con il picco di frequenza dell'OMA.

Dal rapporto del 2006 emerge che in Emilia-Romagna le penicilline associate a inibitore delle beta-lattamasi sono le molecole maggiormente prescritte in generale, mentre nei bambini più piccoli si registra un maggiore utilizzo delle penicilline ad ampio spettro. Nei bambini più grandi aumenta invece l'utilizzo dei macrolidi. Si osserva una tendenza in riduzione del tasso di trattamento a partire dal 2002 (tendenza che attende conferma nelle future rilevazioni). Nel periodo di tempo dal 2000 al 2004 si è osservata una sostanziale riduzione della proporzione di trattamenti che includono cefalosporine o macrolidi e un incremento corrispondente della proporzione di trattamenti con penicilline associate a inibitori delle beta-lattamasi. Non è apprezzabile invece una variazione della proporzione di trattamenti che includono penicilline ad ampio spettro, considerate antibiotici di scelta per le principali infezioni pediatriche in ambito comunitario (*Figura 1.2 in Allegato 1*) (Gagliotti *et al.*, 2006a).

Scopo

Scopo di questa linea guida è ridurre l'utilizzo eccessivo e inappropriato degli antibiotici in età pediatrica attraverso il miglioramento della gestione dell'OMA, e aumentare le conoscenze delle famiglie in relazione alla gestione degli episodi di otalgia. In particolare questa linea guida si prefigge di affrontare i seguenti quesiti clinici:

1. quali misure preventive possono essere implementate per ridurre l'incidenza di OMA nella popolazione pediatrica?
2. in un bambino con otalgia, quali sono gli strumenti diagnostici e anamnestici che possono indirizzare correttamente la diagnosi?
3. in un bambino con otalgia, quali alternative esistono alla prescrizione immediata di antibiotici?
4. in un bambino con otalgia che necessita di antibiotico, qual è la molecola di prima scelta da utilizzare?
5. in un bambino con otalgia che necessita di antibiotico, quale deve essere il dosaggio, il numero di somministrazioni e la durata della terapia?
6. quali terapie di supporto possono essere utili nella gestione di un bambino con otalgia?
7. come gestire le otiti medie acute ricorrenti?
8. quando è necessario inviare allo specialista un bambino con otalgia?
9. come e cosa comunicare ai genitori di un bambino con otalgia?

A chi si rivolge la linea guida

Questa linea guida si rivolge ai professionisti che assistono i bambini con otalgia, quindi ai pediatri ospedalieri, in particolare quelli che operano nei dipartimenti di emergenza, ai pediatri di libera scelta, ai pediatri di comunità, ai medici di medicina generale che assistono pazienti in età pediatrica, ai medici di guardia medica, agli specialisti in otorinolaringoiatria.

Un documento divulgativo contenente le stesse informazioni della linea guida ma specificatamente realizzato per un utilizzatore non medico, è stato inoltre predisposto per essere distribuito tramite i professionisti ai genitori o a chi si prende cura del bambino (Moro *et al.*, 2007; vedi anche *Allegato 2*).

Popolazione *target*

In questa linea guida vengono fornite indicazioni basate su prove di efficacia per la gestione dei casi di otalgia acuta in pazienti in età pediatrica (fino ai 14 anni) senza altre patologie di base. La linea guida non è quindi applicabile in bambini immunodepressi, o con malformazioni congenite del massiccio facciale, sindrome di Down, fibrosi cistica, diabete, nei casi di otite essudativa, o otite media cronica. Queste ultime condizioni potranno rappresentare l'oggetto di successive linee guida.

Per il legame esistente nella gestione e nella genesi delle OMA e delle otiti medie acute ricorrenti (OMAR), e per l'impatto che la profilassi antibiotica - spesso prescritta in corso di OMAR - ha sullo sviluppo delle resistenze dei batteri agli antibiotici, nel testo verranno fornite alcune concise indicazioni relative a questa condizione.

2. Metodologia

Questa linea guida è stata sviluppata da un gruppo di professionisti (clinici ed epidemiologi) della Regione Emilia-Romagna, che hanno identificato una serie di quesiti clinici relativi alla gestione e al trattamento dell'otite media acuta. La linea guida elaborata sulla base di prove di efficacia è stata poi sottoposta a un gruppo multidisciplinare di revisori esterni.

L'elaborazione della linea guida è uno dei risultati del progetto ProBA per indagare sui determinanti di prescrizione in età pediatrica e di migliorare l'appropriatezza nell'uso degli antibiotici nelle più comuni infezioni delle alte vie respiratorie in questa fascia di età (Milandri *et al.*, 2005). Il progetto, iniziato nel 2003 con un'indagine conoscitiva svolta presso i pediatri e i genitori, ha determinato nel 2006 la costituzione di un *panel* di lavoro regionale composto da pediatri di famiglia, ospedalieri e di comunità la cui attività si è concentrata su tre temi identificati come prioritari dallo stesso *panel*: la gestione del bambino con OMA, la gestione del bambino con faringotonsillite, la comunicazione con le famiglie. In relazione a quest'ultima area il *panel* ha lavorato in collaborazione con un gruppo di genitori all'elaborazione di materiale informativo per un pubblico non medico.

Conflitto di interessi: formalmente interpellati (modulo della dichiarazione in *Allegato 3*), i componenti del gruppo di lavoro hanno dichiarato l'assenza di conflitto d'interessi.

Strategia di ricerca delle prove di efficacia

La linea guida si basa su una revisione sistematica della letteratura alla ricerca di prove di efficacia per fornire risposte ai quesiti clinici individuati dal gruppo di lavoro.

Il processo della ricerca delle prove di efficacia ha seguito una strategia di selezione gerarchica, secondo il principio di saturazione teoretica (Khan, 2004; Lilford, 2001): è iniziata cioè con la ricerca di linee guida (studi terziari) pubblicate su questo argomento, selezionate sulla base di criteri di qualità, come indicato dalla metodologia AGREE (Grilli, 2002). La ricerca ha condotto all'identificazione delle seguenti linee guida che sono state utilizzate come riferimento nella stesura di questo documento:

- AETSA - Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitaria de Andalucía. *Manejo de la otitis media aguda en la infancia. Guía de práctica clínica basada en la evidencia*. Pedro Martín Muñoz y Juan Ruiz-Canela Cáceres. Sevilla, Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitaria de Andalucía, 2001.
- SIGN - Scottish Intercollegiate Guidelines Network. *Diagnosis and management of childhood otitis media in primary care. A National Clinical Guideline*. Edinburgh (Scotland), Scottish Intercollegiate Guidelines Network, February 2003. SIGN publication n. 66.

- AAP - American Academy of Pediatrics. Subcommittee on management of acute otitis media. Diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics*, 113 (5): 1451-1465, May 2004.

La ricerca è poi proseguita con l'identificazione di studi primari e secondari. Questa ulteriore fase si è resa necessaria sia perché le linee guida facevano riferimento a una bibliografia non aggiornata, sia perché alcuni dei quesiti clinici identificati dal gruppo di lavoro non erano stati affrontati nelle linee guida considerate.

Gli studi primari e secondari sono stati selezionati e inclusi partendo da quelli di livello superiore (revisioni sistematiche) e interrompendo la selezione al livello gerarchico più elevato al quale è stata identificata una prova di efficacia rilevante. In altri termini, sono stati inizialmente consultati la *Cochrane Library* e *Clinical Evidence*. Per gli argomenti ai quali questi strumenti non hanno fornito risposta o nel caso in cui il dato fornito non fosse recente, la ricerca è proseguita in *PubMed-Medline* (strategia di ricerca della letteratura in *Allegato 4*), dando priorità agli studi controllati randomizzati (RCT). In assenza di RCT si è proseguito con l'inclusione di studi di livello progressivamente più basso (studi controllati non randomizzati, studi osservazionali controllati, studi osservazionali non controllati, opinione di esperti), fino a trovare una risposta per ognuno dei quesiti identificati dal gruppo di lavoro. In questo modo si è riusciti a fornire le risposte ai quesiti utilizzando il più elevato livello di prova di efficacia disponibile.

In relazione alla descrizione degli studi inclusi nella linea guida si è proceduto come segue:

- per gli studi tratti dalle tre linee guida di riferimento si rimanda al testo delle linee guida stesse;
- per gli studi aggiuntivi identificati sulla base della ricerca bibliografica sopra descritta sono state sviluppate tabelle di evidenza che ne riassumono le principali caratteristiche e risultati (*Allegato 5*).

Questa linea guida è il risultato del processo sistematico di valutazione e aggiornamento delle prove di efficacia descritto, aggiornato ad aprile 2007. La linea guida sarà periodicamente aggiornata; il prossimo aggiornamento è previsto nel 2010. Ogni sostanziale aggiornamento della linea guida sarà segnalato sul sito <http://asr.regione.emilia-romagna.it/>.

Livello delle prove di efficacia

Nell'attribuzione del livello delle prove di efficacia e del grado delle raccomandazioni, si è fatto riferimento ai principi adottati dal gruppo di lavoro del GRADE - *Grades of Recommendation Assessment, Development and Evaluation* (Atkins *et al.*, 2004) che includono la semplicità (due gradi di raccomandazioni, forte o debole) e la trasparenza delle valutazioni alla base dell'attribuzione del livello delle prove di efficacia e del grado delle raccomandazioni. L'aspetto caratterizzante del GRADE, rispetto agli altri sistemi di attribuzione del livello delle prove di efficacia e della forza delle raccomandazioni, è che non si tratta di un metodo di valutazione automatica; non assume quindi una corrispondenza diretta ed esclusiva fra il disegno dello studio, il livello di prova di efficacia e il grado di raccomandazione.

In particolare in questa linea guida, nell'attribuire il livello delle evidenze e il grado delle raccomandazioni, si è utilizzata una versione semplificata del GRADE, adottata a partire dal 2006 dall'American College of Chest Physicians (Guyatt *et al.*, 2006). Le prove di efficacia possono ricevere i seguenti livelli di qualità:

A	Qualità elevata
B	Qualità moderata
C	Qualità scarsa

Coerentemente con le indicazioni del GRADE (Atkins *et al.*, 2004), il livello delle prove di efficacia viene attribuito a partire dal disegno dello studio (RCT, studio osservazionale).

Prove di efficacia tratte sulla base di RCT vengono inizialmente classificate come livello A (qualità elevata). Fattori che modificano, riducendola, la qualità delle prove basate su RCT sono:

- lo studio ha limitazioni tali (perdite significative al *follow up*, assenza della cecità nel caso in cui la valutazione degli esiti non sia oggettiva) che possono influire sull'attendibilità dei risultati (possibilità di *bias*). Nel sospetto di presenza di *bias*, il livello della prova di efficacia si riduce (da qualità elevata a moderata);
- i vari RCT considerati hanno risultati eterogenei in assenza di una spiegazione plausibile. In presenza di eterogeneità non spiegabile fra i risultati di diversi RCT, il livello della prova di efficacia si riduce (da qualità elevata a moderata);
- lo studio è condotto su una popolazione differente da quella in cui si applicherà la raccomandazione (problema di validità esterna dello studio). Nel caso in cui questo possa limitare la fiducia nell'effetto conseguente all'applicazione della raccomandazione nella popolazione di interesse, il livello della prova di efficacia si riduce (da qualità elevata a moderata);
- lo studio, pur essendo ben condotto, include un numero di pazienti limitato e registra un numero di eventi basso, portando a risultati non informativi. In presenza di osservazioni limitate, il livello della prova di efficacia si riduce (da qualità elevata a moderata).

Se più limitazioni sono contemporaneamente presenti nello stesso RCT o in più RCT riferiti allo stesso intervento, il livello della prova di efficacia di riduce di due gradi, passando da qualità elevata a scarsa (livello C).

Prove di efficacia tratte sulla base di studi osservazionali vengono inizialmente classificate come livello C (qualità scarsa). Fattori che modificano, incrementandola, la qualità delle prove basate su studi osservazionali sono:

- l'effetto rilevato nello studio è molto forte e coerente nei diversi studi. Anche se in generale gli studi osservazionali tendono a sovrastimare l'effetto, se questo è molto evidente non può essere attribuito soltanto al disegno dello studio. In presenza di un effetto molto evidente e coerente fra più studi, il livello della prova di efficacia viene aumentato (da qualità scarsa a moderata);
- c'è un effetto dose-risposta fra intervento ed esito. La presenza del gradiente dose-risposta rende l'associazione osservata più affidabile, anche se rilevata in uno studio osservazionale. In presenza di un effetto dose-risposta, il livello della prova di efficacia viene aumentato (da qualità scarsa a moderata);
- tutti i possibili bias presenti nello studio avrebbero il risultato di sottostimare l'effetto misurato. In questo caso il livello della prova di efficacia viene aumentato (da qualità scarsa a moderata).

La contemporanea presenza di due condizioni migliorative in uno studio osservazionale o in più studi osservazionali riferiti allo stesso intervento, fa incrementare livello della prova di efficacia di due gradi, passando da qualità scarsa a elevata (livello A).

Prove di efficacia derivanti da opinione di esperti vengono sempre classificate come scarsa qualità (livello C).

Il livello delle prove di efficacia viene presentato lateralmente al testo in cui viene descritto lo studio, ad esempio:

Le linee guida consultate (AAP, 2004; AETSA, 2001; SIGN, 2003) hanno identificato, sulla base di molteplici studi osservazionali sia retrospettivi che prospettici, i seguenti fattori protettivi modificabili per la prevenzione dell'otite media acuta:

- *allattamento al seno prolungato ed esclusivo per i primi sei mesi*
- *non esposizione del bambino al fumo di sigaretta*
- *non utilizzo del ciuccio o del biberon*

B

Grado delle raccomandazioni

Il grado della raccomandazione (forte o debole) è un giudizio finale basato sulla valutazione di diverse componenti il cui valore deve essere esplicitato contestualmente alla raccomandazione (Guyatt *et al.*, 2006). In questa linea guida si è deciso di presentare le raccomandazioni con il grado (forte o debole) in evidenza nel testo della raccomandazione stessa; la raccomandazione è poi corredata da un paragrafo che descrive le componenti che hanno portato al giudizio finale (vedi *Riassunto delle raccomandazioni*). Queste componenti sono (Guyatt *et al.*, 2006):

- livello delle prove di efficacia (disegno dello studio, coerenza dei risultati, validità esterna, forza dell'associazione, gradiente dose-risposta, previsione della presenza e direzione di eventuali *bias*, numerosità delle osservazioni)
- rilevanza clinica dell'esito considerato
- bilancio rischi/benefici
- fattibilità della raccomandazione

Viene inoltre riportato il risultato della votazione relativa ad ogni raccomandazione eseguita nel corso di una riunione del *panel* regionale in cui erano presenti 19 professionisti. Ogni componente ha espresso in maniera palese il suo voto a favore o contro la raccomandazione formulata. Era inoltre possibile optare per l'astensione in caso di dubbio.

La raccomandazione, con i criteri che ne hanno determinato l'attribuzione del grado e la votazione del *panel*, viene presentata come nell'esempio seguente:

Raccomandazione forte	I genitori dovrebbero essere informati che l'allattamento al seno prolungato ed esclusivo per i primi sei mesi e la non esposizione al fumo di sigaretta proteggono il bambino dal rischio di sviluppare otite media acuta.
------------------------------	---

Raccomandazione basata su studi di elevata qualità, coerenti nei risultati, trasferibili alla popolazione di interesse. Gli interventi preventivi proposti sono fattibili e utili anche per la promozione del benessere generale del bambino e della sua famiglia; il bilancio rischi/benefici è a favore dell'implementazione della raccomandazione.

Votazione panel: d'accordo 19/19

3. Epidemiologia e clinica

L'OMA è l'infiammazione acuta dell'orecchio medio. Si stima che circa l'85% dei bambini abbia almeno un episodio di OMA mentre il 46% ne ha almeno tre entro i primi tre anni di vita (Weber, Grundfast, 2003). Il picco di frequenza si registra nei bambini di età compresa fra i 6 mesi e i 6 anni (Behrman *et al.*, 1999).

La maggior frequenza di OMA nei bambini più piccoli è dovuta al fatto che in questa popolazione le tube di Eustachio, che mettono in comunicazione l'orecchio medio con il rinofaringe, sono beanti, più orizzontali e più brevi; queste caratteristiche favoriscono il reflusso delle secrezioni presenti nel rinofaringe e la possibile infezione locale.

L'OMA può essere causata da virus. Nei casi di origine batterica i tre germi più comunemente isolati sono *S. pneumoniae* (dal 30% al 50% di tutti i casi di OMA), *H. influenzae* non tipizzabile, *M. catharralis* (Weber, Grundfast, 2003).

Quesito 1.

Quali misure preventive possono essere implementate per ridurre l'incidenza di OMA nella popolazione pediatrica?

Le linee guida consultate (AAP, 2004; AETSA, 2001; SIGN, 2003) hanno identificato, sulla base di molteplici studi osservazionali sia retrospettivi che prospettici, i seguenti fattori protettivi modificabili per la prevenzione dell'OMA:

- allattamento al seno prolungato ed esclusivo per i primi sei mesi
- non esposizione del bambino al fumo di sigaretta
- non utilizzo del ciuccio o del biberon

B

Raccomandazione forte	I genitori dovrebbero essere informati che l'allattamento al seno prolungato ed esclusivo per i primi sei mesi e la non esposizione al fumo di sigaretta proteggono il bambino dal rischio di sviluppare otite media acuta.
------------------------------	---

Raccomandazione basata su studi di elevata qualità, coerenti nei risultati, trasferibili alla popolazione di interesse. Gli interventi preventivi proposti sono fattibili e utili anche per la promozione del benessere generale del bambino e della sua famiglia; il bilancio rischi/benefici è a favore dell'implementazione della raccomandazione.

Votazione panel: d'accordo 19/19

Raccomandazione debole	L'utilizzo del ciuccio e del biberon andrebbe limitato dal momento che questo aumenta il rischio di sviluppare otite media acuta.
-------------------------------	---

Raccomandazione basata su studi di coorte e caso controllo, con minori divergenze nei risultati, trasferibili alla popolazione di interesse. La fattibilità degli interventi preventivi proposti è da valutarsi caso per caso; in particolare, si dovrà tenere conto del diverso atteggiamento sull'utilizzo del ciuccio e del biberon nel bambino alimentato artificialmente rispetto all'allattato al seno. Il bilancio rischi/benefici relativo all'uso del ciuccio dipende anche dall'attitudine dei genitori rispetto a questo oggetto. I dati della letteratura indicano una possibile utilità del ciuccio solo nel bambino entro l'anno di vita, nel caso si tratti di grave prematuro o nato in famiglia con precedenti casi di sindrome della morte improvvisa (SIDS), mentre in tutti gli altri casi i dati indicano che i rischi derivanti dall'uso del ciuccio superano i benefici.

Votazione panel: d'accordo 12/19 (4 contrari e 3 incerti)

Da una revisione sistematica che includeva 110 articoli sia sperimentali che osservazionali risulta che un ulteriore fattore associato a maggior rischio di sviluppare OMA è la frequenza di comunità scolastiche per l'infanzia (Lubianca Neto *et al.*, 2006). Nella pratica però non può essere ritenuta universalmente proponibile la sospensione della frequenza della comunità d'infanzia allo scopo di prevenire alcuni episodi di otite, a meno di un attento bilancio costo/benefici che tenga conto prevalentemente delle esigenze della famiglia.

B

Raccomandazione debole	In caso di frequenti episodi di otite media acuta, e solo laddove le condizioni della famiglia lo permettano, la frequenza dell'asilo potrebbe essere sconsigliata o temporaneamente sospesa dal momento che questa aumenta il rischio di sviluppare otite media acuta.
-------------------------------	---

Raccomandazione basata su studi di coorte e caso controllo, con minori divergenze nei risultati, con dubbi sulla trasferibilità. La fattibilità di questo intervento è scarsa, e comunque da valutare con estrema cautela caso per caso, tenendo in considerazione soprattutto le esigenze organizzative della famiglia. Il bilancio rischi/benefici di questa raccomandazione potrebbe essere più spesso contrario alla sua applicazione.

Votazione panel: d'accordo 18/19

La vaccinazione antipneumococcica con vaccino coniugato - l'unico indicato nei bambini di età inferiore ai due anni, quando più elevata è l'incidenza di OMA - ha mostrato un modesto beneficio in termini di prevenzione di OMA: un *trial* condotto in USA finanziato dalla ditta produttrice del vaccino (Black *et al.*, 2000) ha mostrato marginali benefici in bambini senza precedenti episodi di OMA, con una riduzione statisticamente significativa assoluta del rischio del 6,7%, mentre un *trial* condotto in Finlandia ha mostrato una riduzione assoluta del rischio del 6%, non significativa (Eskola *et al.*, 2001). Un RCT condotto in Olanda su bambini con precedenti episodi ripetuti di OMA ha dimostrato che il vaccino non preveniva in modo significativo le ricorrenze (Veenhoven *et al.*, 2003). Una revisione sistematica che includeva 8 RCT sul vaccino polisaccaridico e 4 RCT sul vaccino coniugato, ha mostrato che il vaccino coniugato ha un'efficacia significativa dell'8% nel prevenire gli episodi di OMA nei bambini nei primi tre anni di vita (Straetmans *et al.*, 2004). Al contrario, il vaccino coniugato non era significativamente efficace nel prevenire l'OMA in bambini considerati a maggior rischio, cioè quelli che frequentavano i nidi (*day care centers*), o avevano avuto precedenti episodi di OMA. Inoltre, è stato osservato che i bambini vaccinati, pur presentando una significativa riduzione degli episodi di OMA attribuibili ai sierotipi di pneumococco inclusi nel vaccino (RR rispetto ai bambini non vaccinati 0,4; 95%CI 0,3-0,5), mostrano un incremento, seppure non significativo, degli episodi dovuti ad altri sierotipi di pneumococco (RR 1,3; 95%CI 0,9-1,6). Uno studio condotto negli USA ha valutato l'impatto del vaccino coniugato contro lo pneumococco sulla prevenzione degli episodi ripetuti di OMA (3 episodi in 6 mesi, o 4 in un anno) in due stati (Tennessee, New York). In Tennessee i bambini osservati appartenevano a gruppi socio-economicamente svantaggiati (assistiti da Medicaid). Sono state valutate quattro coorti di nascita (dal 1998-1999 al 2001-2002). La prima coorte di nascita non era vaccinata, mentre nelle successive le coperture vaccinali sono andate progressivamente aumentando, fino a un massimo del 73% in Tennessee e dell'82% nello stato di New York. Nel Tennessee l'incidenza di episodi ripetuti di OMA si è ridotta del 17% nella coorte di nascita 2000-2001 rispetto ai non vaccinati, ma è aumentata per la coorte di nascita successiva, dove la riduzione è stata dell'8%. Nello stato di New York, l'incidenza di episodi ripetuti di OMA è andata invece costantemente diminuendo all'aumentare della copertura vaccinale, con una riduzione del 33% nei nati del 2001-2002 (Poehling *et al.*, 2007). Sulla base delle evidenze disponibili si conclude che non è raccomandabile l'utilizzo della vaccinazione antipneumococcica per la prevenzione dell'OMA.

La vaccinazione antinfluenzale invece non ha mostrato sostanziali benefici in termini di prevenzione delle OMA. Un RCT condotto su 786 bambini di età compresa fra 6 e 24 mesi ha comparato la vaccinazione con vaccino antinfluenzale trivalente inattivato somministrato per via intramuscolare e il placebo. Lo studio ha dimostrato che la vaccinazione non riduce la frequenza di bambini che presentano almeno un episodio di OMA durante la stagione influenzale, la frequenza mensile di OMA, la percentuale di tempo con otite media effusiva, o l'utilizzo di risorse sanitarie (Hoberman *et al.*, 2003).

Alcuni RCT indicherebbero nel vaccino antinfluenzale nasale nelle due forme - vivo attenuato (Belshe *et al.*, 1998) e inattivato (Marchisio *et al.*, 2002), peraltro non commercializzate in Italia - un'efficace misura di prevenzione contro le ricorrenze di OMA in bambini con episodi di otite ricorrente (Belshe *et al.*, 1998; Marchisio *et al.*, 2002). Un successivo ampio studio di coorte però, comprendente oltre 9.000 bambini immunizzati con il vaccino antinfluenzale nasale, mostrerebbe che, rispetto al gruppo di controllo, i bambini immunizzati hanno un rischio aumentato di sviluppare infezioni delle alte vie respiratorie ed in particolare otite media effusiva (Bergen *et al.* 2004). Al momento non esistono quindi prove sufficienti per introdurre la vaccinazione antinfluenzale nasale fra le misure preventive dell'OMA.

A

B

L'utilizzo dello xilitolo sotto forma di sciroppo o di tavolette da masticare sulla base di due RCT condotti da un gruppo finlandese sembra efficace nel prevenire episodi di OMA (Uhari *et al.*, 1996, 1998). Gli studi hanno utilizzato un numero elevato di somministrazioni (5 al giorno) in una popolazione di età superiore o uguale a cinque anni. L'applicabilità di questa profilassi potrebbe migliorare con un numero inferiore di somministrazioni: un successivo RCT avrebbe dimostrato che anche una o tre somministrazioni al giorno sono efficaci e tollerabili in bambini di età compresa fra 6 e 36 mesi (Vernacchio *et al.*, 2007).

B

Dal momento che l'efficacia della profilassi con xilitolo è stata misurata solo fino a tre mesi di *follow up*, ulteriori studi sono necessari prima di poterla raccomandare.

Raccomandazione forte	I genitori dovrebbero essere informati che la vaccinazione antipneumococcica così come quella antinfluenzale non risulta apportare alcun sostanziale beneficio nella prevenzione dell'otite media acuta. Non esistono evidenze sufficienti per consigliare una profilassi con xilitolo.
------------------------------	---

Raccomandazione basata su studi di elevata qualità, coerenti nei risultati, trasferibili alla popolazione di interesse. La vaccinazione antipneumococcica, raccomandata per la prevenzione degli episodi invasivi e non per la prevenzione degli episodi di OMA, è comunque caratterizzata da una adesione elevata in regione (tra i bambini che frequentano la comunità infantile la copertura nel 2005 era pari al 73%) (Frasca et al., 2006). La vaccinazione antinfluenzale di massa non può trovare nella prevenzione dell'OMA una valida motivazione e rimane quindi indicata solo nei gruppi a rischio. Sull'utilizzo dello xilitolo attualmente non esistono dati di efficacia, rischi e benefici sufficientemente consolidati; la misura risulta comunque poco fattibile: per questi motivi non è stata inserita fra le misure preventive consigliate.

Votazione panel: d'accordo 17/19

4. Diagnosi

La diagnosi di OMA si basa sul rilievo contemporaneo di tre aspetti (AAP, 2004; AETSA, 2001; SIGN, 2003):

- esordio improvviso della sintomatologia. I segni più comuni sono: otalgia, febbre, otorrea, vomito, irritabilità, pianto, inappetenza, letargia. Il bambino può inoltre toccarsi ripetutamente l'orecchio. Nei bambini con meno di due anni sono più frequenti i segni aspecifici di malattia come irritabilità, pianto, vomito e inappetenza; B
C
- flogosi della membrana timpanica rilevabile all'otoscopia tradizionale in base ai seguenti segni: membrana intensamente iperemica, oppure membrana giallogrigiastra, perdita dei punti di reperi tradizionali, estroflessione o retrazione delle membrana; B
- presenza di essudato nell'orecchio medio rilevabile all'otoscopia pneumatica (ridotta mobilità della membrana) oppure clinicamente manifesta (otorrea con membrana timpanica perforata). B

Quesito 2.

In un bambino con otalgia, quali sono gli strumenti diagnostici e anamnestici che possono indirizzare correttamente la diagnosi?

Le linee guida concordano nel ritenere la diagnosi affidabile solo se condotta con l'otoscopio pneumatico correttamente usato, cioè con una fonte luminosa intensa e con uno *speculum* delle dimensioni adatte per evitare dispersioni della pressione (AAP, 2004; AETSA, 2001; SIGN, 2003). Uno studio di validazione prospettico su oltre 4.000 visite per otalgia (bambini di età compresa fra 6 e 30 mesi) in cui i risultati dell'otoscopia pneumatica venivano confrontati con il *gold standard* della timpanocentesi (Karma *et al.*, 1989) dimostrava infatti che solo il 44% dei bambini in cui il pediatra aveva avanzato il sospetto diagnostico avevano effettivamente un'OMA. L'esecuzione dell'otoscopia pneumatica aumentava la capacità di identificare le otiti medie acute: il rapporto di verosimiglianza (RV) per una membrana con mobilità nettamente alterata era di 5.8; al contrario, il RV di una membrana con mobilità normale era di 0.08. Dal momento però che l'utilizzo dell'otoscopia pneumatica non è pratica diffusa nella realtà dell'Emilia-Romagna così come in altri paesi europei (AETSA, 2001; SIGN, 2003), in queste linee guida si fa riferimento a una diagnosi presuntiva di OMA basata sull'esordio improvviso dei segni e sul rilevamento dei segni di flogosi all'otoscopia tradizionale. Questo può causare una sovradiagnosi dei casi di OMA, facendo etichettare come tali anche banali quadri di flogosi non associati a presenza di essudato nell'orecchio medio o quadri C
B

di iperemia della membrana in assenza di infezione. La possibilità di sovrastimare i casi di OMA in assenza dell'utilizzo dell'otoscopia pneumatica è descritta in letteratura (Blomgren *et al.*, 2004; Garbutt *et al.*, 2003) e va tenuta in considerazione dal professionista nella gestione del bambino con otalgia.

B

<p>Raccomandazione debole</p>	<p>La diagnosi di otite media acuta dovrebbe basarsi sulla presenza di un esordio acuto dei segni e sintomi, sulla rilevazione all'otoscopia tradizionale dei segni di infiammazione dell'orecchio medio e sulla rilevazione dell'essudato endotimpanico. Il mancato ricorso all'otoscopia pneumatica, pur accettabile, aumenta il rischio di sovrastima dei casi di otite media acuta.</p>
--	---

Raccomandazione basata su studi di validazione di moderata qualità, coerenti nei risultati e trasferibili alla popolazione di interesse. Nella realtà dell'Emilia-Romagna, l'utilizzo dell'otoscopia pneumatico, pur universalmente ritenuto essenziale per porre la diagnosi di OMA, non è diffuso. Considerando che in questa linea guida viene fortemente raccomandata l'implementazione della strategia di vigile attesa, l'accuratezza della diagnosi al momento della visita diventa non prioritaria e assume un valore non assoluto ma relativo al decorso dei sintomi nel periodo della vigile attesa; l'otoscopia pneumatico non viene quindi inserito fra gli strumenti diagnostici irrinunciabili.

Votazione panel: d'accordo 17/19

5. Trattamento

Strategia della vigile attesa

Quesito 3.

In un bambino con otalgia, quali alternative esistono alla prescrizione immediata di antibiotici?

Anche se nel passato i casi di OMA venivano sempre trattati con terapia antibiotica, già a partire dall'inizio degli anni '80 in Olanda si iniziò a sperimentare la cosiddetta strategia di vigile attesa (Van Buchem *et al.*, 1981) che consiste in:

A

- non somministrare l'antibiotico per 48-72 ore dal momento della diagnosi;
- somministrare l'analgesico (paracetamolo o ibuprofene) per il controllo del dolore;
- fornire informazioni anche scritte ai genitori o a chi si prende cura del bambino sull'evoluzione e gestione dell'OMA;
- garantire un controllo dopo 48-72 ore.
- somministrare l'antibiotico se dopo 48-72 ore i sintomi non si sono risolti o sono peggiorati

Criteri di esclusione sono:

- età inferiore ai 6 mesi;
- concomitante presenza di una malattia grave acuta;
- presenza di otorrea (secrezione abbondante che fuoriesce dall'orecchio, secondaria alla perforazione della membrana timpanica);
- presenza di patologie di base quali immunodepressione, sindrome di Down, malformazioni craniofacciali, fibrosi cistica, diabete mellito.

La modalità di implementazione della strategia di vigile attesa può variare: si può fornire ai genitori al momento della diagnosi di OMA una prescrizione da utilizzare solo nel caso in cui i sintomi (dolore e febbre) non migliorino o peggiorino dopo 48-72 ore, oppure ci si può accordare con i genitori perché tornino dal curante per avere la prescrizione se e quando necessario.

Questa strategia è stata ripetutamente testata in RCT e si è sempre dimostrata utile nella gestione dell'OMA con tassi di guarigione in assenza di assunzione di antibiotico che variavano dal 62% al 76% in diversi *setting* (ambulatorio di pediatria, dipartimento di emergenza, ambulatori universitari) (Little *et al.*, 1997, 2001; McCormick *et al.*, 2005; Spiro *et al.*, 2006). Nei casi trattati con strategia di vigile attesa non si sono riscontrati aumenti nel tasso di complicanze a breve termine come la mastoidite (Little *et al.*, 1997; McCormick *et al.*, 2005; Spiro *et al.*, 2006) né a lungo termine come la riduzione dell'udito, la difficoltà nello sviluppo del linguaggio e delle relazioni sociali (Little *et al.*,

A

B

2006), e si è registrata una riduzione del rischio assoluto di diarrea variabile da 9% a 16%. Una revisione sistematica di RCT che confrontava l'efficacia in corso di OMA della terapia antibiotica rispetto al placebo rafforza la scelta della strategia di vigile attesa, dimostrando che nel gruppo non trattamento non c'è differenza rispetto al gruppo trattamento in termini di guarigione (scomparsa del dolore): oltre il 60% dei bambini nei due gruppi infatti non presentava più dolore a 24 ore dalla diagnosi (Glasziou *et al.*, 2004). Una metanalisi che include sia gli RCT sulla vigile attesa sia quelli che confrontano il trattamento antibiotico con il placebo ha dimostrato che gli unici criteri significativamente associati a un maggiore ricorso alla terapia antibiotica sono: l'età inferiore ai due anni associata a una marcata iperemia delle membrane timpaniche bilateralmente, oppure la presenza di otalgia associata ad otorrea. Il solo criterio dell'età inferiore ai due anni non si è invece dimostrato predittivo per la necessità di terapia (Rovers *et al.*, 2006). Anche in questa metanalisi comunque, il vantaggio conseguente all'utilizzo dell'antibioticoterapia è modesto: bisogna trattare 10 bambini per avere un episodio in meno di febbre in 3^a-7^a giornata, e 20 bambini per avere un episodio in meno di dolore in 3^a-7^a giornata (Rovers *et al.*, 2006).

A

La strategia di vigile attesa, oltre ad essere efficace, si è dimostrata anche applicabile in contesti ambulatoriali italiani. Uno studio osservazionale italiano ha infatti dimostrato l'applicabilità di questa strategia in bambini visitati dal curante entro 24-36 ore dall'esordio dei sintomi (Marchetti *et al.*, 2005). La strategia è risultata essere ben accettata dai genitori, il tasso di guarigione è stato del 67% e non si sono registrate complicanze. Lo studio osservazionale italiano, a differenza dei RCT (Little *et al.*, 1997, 2001; McCormick *et al.*, 2005; Spiro *et al.*, 2006) che includevano bambini con età superiore ai sei mesi, ha incluso nella strategia di vigile attesa soltanto i bambini di età superiore all'anno di vita. È possibile che nella realtà italiana, dove la strategia di vigile attesa non è ancora diffusamente adottata, la proposta di attuarla nei bambini con meno di un anno di vita, anche se supportata dagli studi, non trovi sufficiente consenso. Si ritiene utile in questa prima fase raccomandare l'applicazione della strategia nei bambini con OMA a partire da un anno di età. In casi selezionati, laddove il curante lo ritenga opportuno, la vigile attesa potrà essere estesa, sulla base delle evidenze disponibili, anche ai bambini di età compresa fra i 6 e i 12 mesi.

B

Uno studio di popolazione condotto in Inghilterra ha analizzato l'andamento su dieci anni (dal 1993 al 2003) delle prescrizioni di antibiotici nella fascia di età 0-15 anni, e del numero di ricoveri e visite ambulatoriali per complicanze quali malattia reumatica, ascesso peritonsillare e mastoidite (Sharland *et al.*, 2005) al fine di evidenziare una eventuale correlazione. Lo studio ha rilevato che le prescrizioni di antibiotici per la popolazione pediatrica si sono ridotte nel periodo studiato del 50% in seguito all'adozione sempre maggiore della strategia di vigile attesa in corso di infezioni delle alte vie respiratorie; questo non ha causato un aumento dei casi di bambini ricoverati per le complicanze. In particolare, i ricoveri per ascesso peritonsillare e malattia reumatica sono rimasti stabili. Il dato sulle mastoiditi/ mastoideomie è invece controverso: a fronte di un aumento del 19% dei casi ricoverati per mastoidite (da 6,9/100.000 a 8,2/100.000

B

ricoveri) si è registrata una riduzione pure del 19% dei casi di sospetta mastoidite visti in ambulatorio o inviati dall'ambulatorio in ospedale per mastoidectomia (da 9,4/100.000 a 7,6/100.000 visite). Questo potrebbe significare che non c'è stato un aumento nella frequenza di questo tipo di complicanza, ma che nei dieci anni di studio è aumentata la tendenza della famiglia a ricorrere direttamente all'ospedale senza previa consulenza dal curante, per i casi in cui si sospetti una condizione grave (Sharland *et al.*, 2005).

B

Nonostante la robustezza dei dati a supporto dell'utilità, non pericolosità e fattibilità della strategia di vigile attesa, le linee guida americane si distinguono per la loro prudenza: limitano infatti tale strategia ai bambini sopra i due anni, giudicati non gravi sulla base di criteri soggettivi e in cui la diagnosi di OMA sia solo sospettata (AAP, 2004). In considerazione della ricchezza degli studi a disposizione (Little *et al.*, 1997, 2001; McCormick *et al.*, 2005; Spiro *et al.*, 2006), coerentemente con le altre linee guida prescelte (AESTA, 2001; SIGN, 2003), il gruppo di lavoro regionale non ritiene quindi che l'età inferiore ai due anni rappresenti un criterio di esclusione dalla strategia di vigile attesa generalizzabile a tutti i bambini. Quando però al criterio dell'età si associ la presenza di iperemia bilaterale importante (Rovers *et al.*, 2006), è possibile prescrivere il trattamento antibiotico senza ricorrere alla vigile attesa.

B

A

A

Raccomandazione forte	In assenza di gravi patologie di base e quando il <i>follow up</i> può essere assicurato, la strategia di vigile attesa (pronta somministrazione di analgesici, non somministrazione dell'antibiotico per 48-72 ore dall'esordio dei sintomi, informazioni scritte ai genitori, somministrazione dell'antibiotico se dopo 48-72 ore i sintomi non si risolvono o peggiorano) dovrebbe essere implementata in tutti i bambini con otalgia di età superiore all'anno, a meno che non presentino sintomi gravi o otorrea. A giudizio del curante, e in base alla letteratura disponibile, la strategia di vigile attesa potrebbe essere applicata anche in bambini con età compresa fra i 6 e i 12 mesi con condizioni generali non preoccupanti.
------------------------------	--

Raccomandazione basata su studi di elevata qualità, coerenti nei risultati e trasferibili alla popolazione di interesse. Clinicamente rilevante. L'intervento è fattibile e ha un bilancio rischi/benefici favorevole. In considerazione della relativa novità di questa pratica nella realtà dell'Emilia-Romagna e della percezione del maggior rischio nei bambini piccoli, l'indicazione ad applicare la vigile attesa anche nei bambini di età fra i 6 e i 12 mesi, seppure indicata dalla letteratura, non viene estesamente raccomandata, ma lasciata alla valutazione del singolo professionista.

Votazione panel: d'accordo 19/19

Terapia antibiotica

Quesito 4.

In un bambino con otalgia che necessita di antibiotico, qual è la molecola di prima scelta da utilizzare?

Le linee guida sono concordi nell'indicare l'amoxicillina come farmaco di prima scelta in quei casi di OMA che non si sono risolti dopo una vigile attesa di 48-72 ore (AAP, 2004; AETSA, 2001; SIGN, 2003). La scelta della molecola, così come il dosaggio e il numero di somministrazioni, è guidata dalla necessità di essere attivi in primo luogo contro lo *S. pneumoniae*.

A

Molti episodi di OMA infatti riconoscono una genesi virale; fra le OMA batteriche sono più frequentemente implicati lo *S. pneumoniae*, la *M. catarrhalis* e l'*H. influenzae* non tipizzabile. In relazione a questi germi bisogna considerare che:

- la *M. catarrhalis*, ad eccezione che nei pazienti immunocompromessi o con patologie severe di base, non determina complicanze o quadri clinici severi (Verduin *et al.*, 2002);
- il tasso di eradicazione spontanea della moraxella dall'orecchio medio è quasi dell'80%, quello dell'emofilo è circa del 50%, mentre quello dello pneumococco è inferiore al 10% (Klein, 1994);
- la frequenza di *H. influenzae* non tipizzabile, quello implicato nella genesi delle otiti, produttore di beta-lattamasi e quindi resistente alle penicilline ad ampio spettro, in Italia è contenuta (Gagliotti *et al.*, 2006a) (vedi *Tabella 6.2 in Allegato 6*).

C

B

C

Considerando questi dati, nel caso in cui si renda necessaria una terapia antibiotica, cioè in meno di un terzo dei bambini con diagnosi di OMA (Glasziou *et al.*, 2004), l'antibiotico da utilizzare deve essere primariamente attivo contro pneumococco. I dati sulla sensibilità ai diversi antibiotici dello *S. pneumoniae* isolato dai materiali respiratori, disponibili per l'Emilia-Romagna grazie alla rete dei laboratori regionali (Gagliotti *et al.*, 2006a), supportano la raccomandazione di utilizzare sempre come prima scelta l'amoxicillina, dal momento che le resistenze a questo antibiotico risultano essere estremamente basse (0,6% di resistenze intermedie, 0% di resistenti) (vedi *Tabella 6.1 in Allegato 6*). L'amoxicillina inoltre risulta più attiva anche della penicillina rispetto al pneumococco (Rosenblut *et al.*, 2006). Le cefalosporine orali invece non trovano spazio nella terapia delle otiti da pneumococco: studi di farmacocinetica e di farmacodinamica dimostrerebbero infatti come nessuna delle cefalosporine orali sia in grado di superare la concentrazione minima inibente (MIC) per lo pneumococco per oltre il 50% del tempo fra due somministrazioni di antibiotico, livello ritenuto necessario ad eradicare gran parte dei germi coinvolti nell'infezione (Craig, Andes, 1996) (*Allegato 7*). Considerato che lo pneumococco non sviluppa resistenze ai beta-lattamici tramite la produzione di beta-lattamasi bensì tramite la modifica delle proteine di membrana leganti le penicilline (Rosenblut *et al.*, 2006), l'aggiunta degli inibitori delle beta-lattamasi quali l'acido clavulanico all'amoxicillina, non trova alcun sostegno razionale.

A

C

B

C

B

In caso di allergia alle penicilline le linee guida raccomandano di utilizzare eritromicina o altro macrolide o cotrimoxazolo (AAP, 2004; AETSA, 2001). La frequenza di reazioni allergiche è variabile nei diversi studi dal 2% al 10% a seconda delle fasce di età e dei setting (AA.VV., 1991; Borch *et al.*, 2006; Kerr, 1994). Gli studi sottolineano l'importanza della corretta identificazione dei casi di allergia alla penicillina. Si stima infatti che rispetto al numero di pazienti che si ritiene o viene definito dai familiari allergico alle penicilline, meno del 15% lo sia realmente (Kerr, 1994). La definizione di allergico alla penicillina causa un eccesso di prescrizioni, di costi e di ospedalizzazione (Borch *et al.*, 2006; Kerr, 1994; Kraemer *et al.*, 1987).

A
B
C

L'eritromicina in Emilia-Romagna è scarsamente utilizzata sia perchè il suo uso provoca più frequenti effetti collaterali a livello gastroenterico sia per la minore maneggevolezza (somministrazione ogni otto ore). A giudizio del curante si può quindi prescrivere, quando necessario, un macrolide alternativo. Bisogna considerare d'altro canto che sia studi ecologici relativi al piogene (Granizo *et al.*, 2000), che studi caso-controllo sullo pneumococco (Vanderkooi *et al.*, 2005), indicano che i macrolidi somministrabili in una o due dosi giornaliere creano più facilmente resistenze rispetto ai macrolidi che si somministrano ogni 8 ore.

C

I macrolidi e il cotrimoxazolo, indicati nei pazienti veramente allergici, potrebbero nella realtà regionale essere però poco efficaci nelle infezioni da pneumococco. Secondo i dati della rete dei laboratori dell'Emilia-Romagna (*Allegato 6*) il tasso di non suscettibilità degli pneumococchi all'eritromicina (generalizzabile agli altri macrolidi) è infatti del 38,9% e quella al cotrimoxazolo è del 64% (Gagliotti *et al.*, 2006a). In base ai dati disponibili dalla letteratura si può prevedere che il rischio di non risposta all'eritromicina, e quindi a tutti gli altri macrolidi, è maggiore nei pazienti che nei tre mesi precedenti all'episodio in questione avevano assunto azitromicina o claritromicina (Gagliotti *et al.*, 2006b; Malhotra-Kumar *et al.*, 2007; Vanderkooi *et al.*, 2005), mentre il rischio non aumenta in quelli che hanno assunto eritromicina o cotrimoxazolo (Vanderkooi *et al.*, 2005). Anche la resistenza al cotrimoxazolo è aumentata nei pazienti che nei tre mesi precedenti avevano assunto cotrimoxazolo (RR 4.7) o azitromicina (RR 3.5) (Vanderkooi *et al.*, 2005).

C
B

In caso il bambino debba essere trattato con antibiotico per l'episodio di otite, sia veramente allergico alle penicilline e sia stato recentemente trattato con gli antibiotici sopra descritti, si dovrà assicurare un più attento controllo per monitorare la risposta alla terapia.

Raccomandazione forte	Qualora l'antibiotico si renda necessario per la gestione dell'otite media acuta, il farmaco di prima scelta è l'amoxicillina. In pazienti con allergia alla penicillina un macrolide o il cotrimoxazolo rappresentano le alternative terapeutiche; le resistenze a questi antibiotici in Emilia-Romagna sono elevate e quindi un più attento <i>follow up</i> è necessario in questi casi.
------------------------------	---

Raccomandazione basata su studi di elevata qualità, coerenti nei risultati e trasferibili alla popolazione di interesse. L'utilizzo della molecola appropriata è un aspetto clinicamente rilevante nella gestione di quei casi di otite non risolti dopo vigile attesa. L'intervento è fattibile e ha un bilancio rischi/benefici favorevole.

Votazione panel: d'accordo 19/19

Quesito 5.

In un bambino con otalgia che necessita di antibiotico, quale deve essere il dosaggio, il numero di somministrazioni e la durata della terapia?

I dati regionali di sensibilità dello pneumococco all'amoxicillina (Gagliotti *et al.*, 2006a) rassicurano sulla possibilità di utilizzare questo farmaco ai dosaggi standard (40-50 mg/Kg/*die*), come raccomandato peraltro dalle linee guida spagnole e scozzesi (AETSA, 2001; SIGN, 2003), e come ribadito in diversi studi (Garbutt *et al.*, 2004; Garrison *et al.*, 2004). Le linee guida nord americane, riferendosi a una situazione epidemiologica molto differente da quella dell'Emilia-Romagna (negli Stati Uniti si registra infatti un livello di resistenza dello pneumococco alla penicillina e all'amoxicillina di circa il 30%) raccomandano invece l'utilizzo di dosaggi elevati di amoxicillina (AAP, 2004).

C
A
B

La cinetica del farmaco, unitamente alle caratteristiche dello *S. pneumoniae*, rendono necessarie le tre somministrazioni giornaliere (una ogni otto ore) per garantire una buona efficacia terapeutica (Canafax *et al.*, 1998; Craig, Andes 1996; Fonseca *et al.*, 2003). L'aggiunta di acido clavulanico all'amoxicillina, che rappresenta peraltro una delle scelte terapeutiche più frequentemente fatte a livello regionale come risulta dai dati di prescrizione (Gagliotti *et al.*, 2006a), non risolve il problema di dover somministrare il farmaco ogni otto ore dal momento che non modifica la cinetica dell'amoxicillina. Per considerazioni di carattere farmacocinetico e per un approfondimento sulla MIC dei germi coinvolti nell'OMA, si veda Allegato 7.

B

Per quanto riguarda i tempi della terapia, le linee guida prescelte discordano: gli scozzesi indicano 5 giorni di terapia (SIGN, 2003); gli spagnoli 5 giorni per i bambini di età superiore ai due anni e senza compromissione dello stato generale, mentre negli altri casi raccomandano una terapia di dieci giorni (AETSA, 2001); i nord americani raccomandano una terapia di 10 giorni in tutti tranne nei bambini di età superiore ai sei anni con malattia lieve-moderata in cui consigliano una terapia breve di 5 giorni (AAP, 2004). Una revisione sistematica del 2000 ha peraltro dimostrato che una terapia antibiotica cosiddetta di breve durata (5 giorni) è tanto efficace quanto una terapia prolungata (8-10 giorni) e presenta meno effetti collaterali (Kozyrskyj *et al.*, 2000). Sulla base di queste evidenze i francesi hanno adottato la terapia breve di 5-7 giorni come terapia standard dell'OMA quando questa sia necessaria (AA.VV., 2003).

A
C
A
C

Raccomandazione forte	In caso di terapia antibiotica, l'amoxicillina dovrebbe essere prescritta al dosaggio standard di 40-50 mg/Kg/ <i>die</i> in tre somministrazioni per 5-7, giorni essendo questo lo schema terapeutico più efficace e con minori effetti collaterali nella realtà epidemiologica regionale.
------------------------------	---

Raccomandazione basata su studi di elevata qualità, coerenti nei risultati e trasferibili alla popolazione di interesse. Clinicamente rilevante. La somministrazione in tre dosi, pur potendo rappresentare un impegno per i genitori di bambini che frequentano le comunità infantili (che in Emilia-Romagna rappresentano circa il 24% dei bambini fra 0 e 2 anni) (AA.VV., 2007), è l'unica che garantisce la guarigione e l'eradicazione dello pneumococco e va quindi fortemente raccomandata. Il professionista deve offrire alle famiglie informazioni adeguate e collaborare ad identificare le strategie organizzative personalizzate migliori per poter attuare questo progetto terapeutico (suggerire ad esempio la somministrazione della prima dose del mattino immediatamente prima dell'ingresso in asilo e della seconda subito all'uscita dello stesso).

Votazione panel: d'accordo 19/19

Nei casi di non risposta alla terapia antibiotica (dopo 48 ore dall'istituzione della stessa), si raccomanda di valutare l'adesione della famiglia alla terapia prescritta in particolare alla triplice somministrazione giornaliera dell'antibiotico. Nel caso in cui si escluda una non adesione alle indicazioni del curante come possibile causa di fallimento terapeutico, e la diagnosi di OMA sia ragionevolmente certa (sintomatologia tipica esordita acutamente, con segni otoscopici suggestivi, e attesa di 48 ore prima dell'instaurare la terapia), allora si può sospettare un vero fallimento terapeutico. Nell'ipotesi di uno pneumococco resistente all'amoxicillina - che dai dati della rete dei laboratori della regione dovrebbero essere molto rari - si può procedere alla somministrazione di amoxicillina a dosaggio elevato (80-90 mg/Kg/*die* in tre dosi, sempre per 5-7 giorni) (AAP, 2004; AETSA, 2001). In seconda battuta nell'ipotesi alternativa di un'infezione da *H. influenzae* non tipizzabile produttore di beta-lattamasi - che in Emilia-Romagna ha una prevalenza di 14,6% (Gagliotti *et al.*, 2006a), si può ricorrere all'associazione amoxicillina acido clavulanico (45 mg di amoxicillina + 6,4 mg di clavulanato/Kg/*die* in tre somministrazioni per 5-7 giorni) (AAP, 2004; AETSA, 2001). Si sottolinea come anche nel caso si utilizzi l'associazione di amoxicillina con l'inibitore delle beta-lattamasi, le tre somministrazioni giornaliere sono sempre necessarie dal momento che la farmacocinetica del principio attivo non viene modificata.

B
C
B

Raccomandazione debole	Nei casi di non risposta dopo 48 ore di antibiotico terapia o di ricorrenza (da 13 a 30 giorni dal primo episodio), si raccomanda di utilizzare l'amoxicillina ad alto dosaggio (80-90 mg/Kg/ <i>die</i>). In caso di mancata risposta anche alle alte dosi di amoxicillina, si suggerisce di usare l'associazione amoxicillina clavulanato.
-------------------------------	---

Raccomandazione basata su prove di efficacia indirette. Ci si aspetta che la corretta applicazione della strategia di vigile attesa riduca in maniera consistente la quota di fallimenti terapeutici e di ricorrenze. Un bilancio rischi/benefici che tiene in considerazione gli effetti collaterali dei farmaci e la rara presenza dell'H. influenzae non tipizzabile produttore di beta-lattamasi giustifica il ricorso, in caso di fallimenti terapeutici o ricorrenze, all'amoxicillina ad alto dosaggio prima che all'associazione amoxicillina clavulanato.

Votazione panel: d'accordo 19/19

Quesito 6.

Quali terapie di supporto possono essere utili nella gestione di un bambino con otalgia?

Le linee guida sono concordi nel raccomandare la pronta somministrazione di antidolorifici nella gestione del bambino con otalgia (AAP, 2004; AETSA, 2001; SIGN, 2003). Mentre infatti la terapia antibiotica non ha un effetto immediato e sostanziale nel ridurre il dolore che si accompagna a un episodio di OMA (Glasziou *et al.*, 2004), antidolorifici come il paracetamolo o l'ibuprofene sono in grado di alleviare efficacemente la sintomatologia dolorosa. Chiare indicazioni devono essere date ai genitori sul corretto dosaggio di tali farmaci.

A

Raccomandazione forte	In caso di otalgia dovrebbe essere consigliata la pronta somministrazione di antidolorifici (paracetamolo o ibuprofene).
------------------------------	--

Raccomandazione basata su studi sperimentali e osservazionali, coerenti nei risultati e trasferibili alla popolazione di interesse. Il bilancio rischi/benefici della somministrazione di antidolorifici è favorevole. L'intervento è fattibile e molto rilevante per la famiglia e il bambino.

Votazione panel: d'accordo 19/19

Al contrario non devono essere prescritti antistaminici, decongestionanti (SIGN, 2003) e mucolitici (AETSA, 2001) in quanto inefficaci, come dimostrato anche da una revisione sistematica che ha analizzato 15 RCT (Flynn *et al.*, 2004). L'utilizzo di decongestionanti e antistaminici infatti, sia singolarmente che in combinazione, ha frequenti effetti collaterali e nessuna efficacia nella risoluzione dei sintomi. Il gruppo di lavoro sui farmaci pediatrici istituito presso l'Agenzia italiana del farmaco (AIFA) ha prodotto nel 2007 un documento che, sulla base della revisione dei dati di efficacia e di sicurezza, ribadisce che i decongestionanti nasali nei bambini (fino a 12 anni) presentano più rischi che benefici e quindi non devono essere prescritti (Gruppo Farmaci e bambini, 2007). Si deve raccomandare di non utilizzare gocce otologiche e non introdurre olio nelle orecchie.

B

B

Una revisione sistematica ha infatti identificato pochi studi su questo argomento, con piccolo campione e che dimostrano una non efficacia di questi interventi (Foxlee *et al.*, 2006). Dal momento che mancano evidenze rispetto alla terapia omeopatica, non vengono formulate raccomandazioni su questo argomento.

B

Raccomandazione forte	In caso di otalgia, non dovrebbero essere prescritti antistaminici, mucolitici, decongestionanti, gocce otologiche in quanto inefficaci e non privi di effetti collaterali.
------------------------------	---

Raccomandazione basata su studi di elevata e moderata qualità, tutti coerenti nei risultati e trasferibili alla popolazione di interesse. Il bilancio rischi/benefici è sfavorevole all'utilizzo dei farmaci descritti. L'applicabilità di questa raccomandazione dipende dall'esperienza e dalla familiarità dei genitori con questi presidi terapeutici, da quanto hanno fatto in occasione di precedenti episodi di otite e dal tipo di messaggi che hanno ricevuto o ricevono dai diversi professionisti a questo riguardo. Un adeguato ascolto e valorizzazione delle preoccupazioni dei genitori e una dettagliata spiegazione (vedi raccomandazioni successive), sono cruciali per aumentare l'applicabilità di questa raccomandazione.

Votazione panel: d'accordo 19/19

Il gruppo di lavoro ha ritenuto utile inserire fra le misure di supporto in caso di OMA il lavaggio nasale con soluzione fisiologica per la rimozione del muco dal rinofaringe. Esistono infatti alcune prove indirette dell'efficacia e mancanza di effetti collaterali di questa misura che si è dimostrata efficace negli episodi di rinite allergica e sinusite cronica (Garavello *et al.*, 2005; Meltzer *et al.*, 1983; Papsin, McTavish, 2003; Schwartz, 1997). È necessario spiegare a chi si prende cura del bambino come eseguire i lavaggi nasali (utilizzare abbondante soluzione fisiologica distendendo il bambino su un fianco, ecc.).

C

Raccomandazione debole	In caso di otalgia, dovrebbe essere consigliata l'esecuzione di lavaggi nasali con soluzione fisiologica, che può facilitare la rimozione del muco ed è priva di effetti collaterali. È necessario spiegare a chi si prende cura del bambino come eseguire i lavaggi nasali.
-------------------------------	--

Raccomandazione basata su prove di efficacia indirette (studi su pazienti con sinusite cronica o rinite allergica), coerenti nei risultati e trasferibili alla popolazione di interesse. Il bilancio rischi/benefici dell'utilizzo della soluzione fisiologica per i lavaggi nasali è favorevole, il costo limitato, la pratica è fattibile nel contesto dell'Emilia-Romagna.

Votazione panel: d'accordo 19/19

Considerando che i sussidi terapeutici ora descritti (antidolorifici, soluzione fisiologica) sono tutti da acquistare ad esclusivo carico delle famiglie e tenendo conto della frequenza con cui si verificano episodi di otalgia, si consiglia di suggerire sempre le opzioni terapeutiche a più basso costo.

Raccomandazione forte	Nel consigliare sussidi terapeutici a carico della famiglia, si dovrebbero raccomandare sempre, a parità di efficacia, le opzioni meno costose.
------------------------------	---

Raccomandazione basata su studi descrittivi condotti nella popolazione italiana e sul consenso del gruppo. L'aspetto può essere rilevante per le famiglie. L'attuale differenziazione nella distribuzione di farmaci da banco attraverso le farmacie e la grande distribuzione (ipermercati/supermercati) rende la raccomandazione facilmente applicabile. Votazione panel: d'accordo 19/19

Quesito 7.

Come gestire le otiti medie acute ricorrenti?

Un corretto approccio al bambino con otalgia, che include una maggiore consapevolezza del rischio di sovradiagnosi e un più frequente ricorso alla strategia di vigile attesa, dovrebbe portare a una riduzione nella prescrizione di antibiotici per il singolo bambino. Il minore utilizzo di antibiotici dovrebbe ridurre la possibilità di fallimenti terapeutici dovuti alla presenza di resistenze (McCormick *et al.*, 2005). Questo fatto, unitamente a una maggiore accuratezza nella diagnosi di OMA, dovrebbe far diminuire il numero di bambini diagnosticati come affetti da OMAR. L'incidenza di OMAR nella letteratura è infatti bassa, attorno al 12%; sembra inoltre che la condizione tenda a risolversi spontaneamente con la crescita del bambino (Alho *et al.*, 1996; Alho, 1997).

Convenzionalmente si definisce ricorrente un quadro di otiti medie acute in cui si registrino più di tre episodi in sei mesi o più di quattro in dodici mesi. La vaccinazione antipneumococcica non è efficace nel ridurre gli episodi di OMAR (Brouwer *et al.*, 2005; van Heerbeek *et al.*, 2006; van Kempen *et al.*, 2006; Veenhoven *et al.*, 2003).

Una revisione sistematica di 16 RCT comparava una terapia antibiotica protratta (diversi schemi posologici, prolungati comunque oltre le 6 settimane) con il placebo o il non trattamento in bambini considerati a rischio di sviluppare OMA (bambini con OMAR oppure con episodi ravvicinati di OMA, o con più episodi già entro un anno di vita) (Leach, Morris, 2006). La revisione ha concluso che nei bambini ad elevato rischio di sviluppare OMA la profilassi antibiotica riduce la probabilità di nuovi episodi di otite solo per la durata della profilassi: la metanalisi riporta una riduzione assoluta del rischio di otite in corso di terapia del 25% (95%CI 17, 34%). Selezionando solo i 6 studi in cui il metodo di randomizzazione e di allocazione era adeguato, il vantaggio conferito dalla profilassi si riduce: bisogna somministrare la profilassi in 5 bambini (95%CI 3,

C

A

11 bambini) per avere un episodio di OMA in meno. Alla sospensione della terapia nessuna efficacia è stata invece dimostrata. La revisione sistematica comprendeva per la quasi totalità dei casi studi condotti negli USA prima del 1990. Un RCT non incluso nella revisione, pubblicato nel 2004, ha concluso invece che la profilassi antibiotica prolungata con basse dosi non è efficace nel ridurre le ricorrenze né a 6 mesi dalla profilassi (riduzione assoluta del rischio 18%; 95%CI -2%, 38%) né a 24 mesi (riduzione assoluta del rischio di 15%; 95%CI -4%, 35%) (Koivunen *et al.*, 2004).

A

A fronte quindi di un modesto vantaggio in termini di prevenzione, il rischio di aumentare il livello delle resistenze dei germi agli antibiotici correlato all'utilizzo prolungato di antibiotico a basso dosaggio, rende la profilassi antibiotica in caso di OMAR un intervento generalmente non raccomandabile.

Raccomandazione forte	Nei casi di otiti medie acute ricorrenti non si dovrebbe prescrivere la profilassi antibiotica prolungata a basso dosaggio né la vaccinazione antipneumococcica.
------------------------------	--

Raccomandazione basata su studi di elevata qualità, coerenti nei risultati e trasferibili alla popolazione di interesse. Clinicamente rilevante per l'importanza crescente dello sviluppo delle resistenze. Il beneficio marginale in termini di prevenzione è largamente superato dai danni, sulla collettività ma anche sul singolo bambino, derivanti dall'utilizzo prolungato di antibiotici a basso dosaggio. Il bilancio rischi/benefici della profilassi antibiotica è quindi a favore della non profilassi. La vaccinazione antipneumococcica, raccomandata per la prevenzione degli episodi invasivi e non per la prevenzione degli episodi di OMA, è comunque caratterizzata da un'elevata adesione in regione (tra i bambini che frequentano la comunità infantile, nel 2005 la copertura era pari al 73%) (Frasca et al., 2006).

Votazione panel: d'accordo 18/19

6. *Follow up* e invio allo specialista

Quesito 8.

Quando è necessario inviare allo specialista un bambino con otalgia?

Nel 40% circa degli episodi di OMA nell'orecchio medio residua essudato sterile, il cui riassorbimento è lento e richiede almeno un mese di tempo (nel 10% dei casi l'essudato può perdurare fino a tre mesi). Questo generalmente non si associa a riduzioni dell'udito (SIGN, 2003).

Nei casi di otiti medie acute ricorrenti e nel caso in cui si sospetti una riduzione persistente dell'udito, il bambino dovrebbe essere inviato allo specialista (SIGN, 2003).

C

Raccomandazione debole	Quando si sospetta una riduzione persistente dell'udito, considerare l'invio del bambino allo specialista.
-----------------------------------	--

Raccomandazione basata su studi di bassa qualità (opinione di esperti). Clinicamente rilevante e fattibile. Il bilancio rischi/benefici varia nelle diverse realtà in considerazione delle diverse modalità organizzative, dei costi, e dell'esistenza o possibilità di instaurare una buona comunicazione fra il curante di riferimento della famiglia e lo specialista.

Votazione panel: d'accordo 19/19

7. Implementazione della linea guida e monitoraggio

Sulla base degli studi condotti sull'implementazione di raccomandazioni per l'utilizzo appropriato degli antibiotici in corso di infezioni delle alte vie respiratorie (Butler *et al.*, 1998; Flottorp, Oxman, 2003; Flottorp *et al.*, 2003; Freeman, Sweeney, 2001; Kumar *et al.*, 2003; Kozyrskyj *et al.*, 2004) e di un'analisi informale del contesto in cui queste raccomandazioni verrebbero applicate, sono state individuate alcune possibili implicazioni, di natura organizzativa, relazionale o clinica, da tenere in considerazione in fase di adozione delle raccomandazioni. Rimane peraltro imprescindibile l'analisi più accurata del contesto locale in cui le raccomandazioni verranno applicate, che avrà l'obiettivo, in ogni realtà aziendale, di individuare i fattori che possono ostacolare l'implementazione della linea guida e i fattori che al contrario possono facilitarla. Questo potrà essere fatto in maniera più accurata ed efficiente da un gruppo di professionisti dell'Azienda che coinvolga le diverse figure coinvolte nell'attuazione della linea guida.

C
B

Implicazioni organizzative

La strategia di vigile attesa proposta dalla linea guida richiede la soluzione del problema in due tempi (diagnosi e rivalutazione dopo 48-72 ore per eventuale prescrizione di antibiotico) e pone alcuni problemi di natura organizzativa che vanno presi in considerazione e affrontati secondo modalità consone alle proprie modalità di gestione del servizio. La strategia può richiedere:

- il ritorno del bambino/genitori in ambulatorio per ottenere la ricetta in caso di non miglioramento o peggioramento dei sintomi;
- la consegna preventiva della ricetta ai genitori con l'accordo però di contattare il medico per informare sul decorso dei sintomi del bambino e ottenere indicazioni relative all'eventuale utilizzo dell'antibiotico;
- la consegna preventiva della ricetta con istruzioni ai genitori su come decidere se somministrare o meno l'antibiotico sulla base del miglioramento/peggioramento dei sintomi.

La soluzione da adottare deve considerare la modalità di gestione dell'ambulatorio (per esempio se è sempre necessario prendere appuntamento), prevedendo la possibilità da parte del medico di tenersi al corrente dell'evoluzione e delle decisioni prese.

Va inoltre tenuta presente la possibilità che la strategia di vigile attesa si svolga in due *setting* diversi, per esempio la prima visita potrebbe essere fatta dal pediatra di famiglia ed il successivo controllo dopo 48 ore in caso di persistenza o peggioramento dei sintomi potrebbe essere invece effettuato dalla guardia medica o in Pronto soccorso, oppure dopo un primo contatto con il medico in Pronto soccorso questo potrebbe inviare per una rivalutazione dopo 48-72 ore al pediatra di famiglia. Sarebbe opportuno che i due ambiti

(territorio ed ospedale) concordassero e si rendessero vicendevolmente consapevoli delle diverse modalità di attuazione della vigile attesa, e che eventuali discordanze non generassero disorientamento nei genitori. Per meglio orientare le strategie di implementazione della linea guida e concordare un percorso condiviso fra le diverse figure che si prendono cura del bambino con otalgia, potrebbe essere utile avere a disposizione alcuni dati per quantificare, anche in maniera approssimativa, la quota di bambini con otalgia che si rivolgono al Pronto soccorso rispetto a quelli che si recano in ambulatorio e a quelli che vengono gestiti in entrambi i servizi.

Infine, la somministrazione dell'antibiotico in tre volte può essere problematica per i bambini che frequentano il nido o la scuola. In questi casi andrebbe spiegato ai genitori che l'intervallo di 8 ore può essere leggermente modificato per conciliare la somministrazione agli orari di entrata e uscita dalla comunità (nido, scuola materna).

Diffusione e condivisione delle raccomandazioni

La linea guida necessita di una capillare diffusione e di una disseminazione in grado di prevedere la discussione delle raccomandazioni con i clinici, finalizzata all'acquisizione dei risultati della ricerca sull'uso degli antibiotici e alla condivisione delle raccomandazioni.

L'implementazione di questa linea guida prevede pertanto la formazione di formatori centralizzata a livello regionale. Questi saranno responsabili, nell'anno successivo alla diffusione della linea guida, della formazione dei pediatri ospedalieri e dei pediatri di libera scelta a livello aziendale. In particolare potrebbe essere utile discutere i criteri clinici indicativi di possibili rischi di complicanze, considerazioni di carattere sociale che possono influenzare il giudizio sullo stato di rischio del bambino e l'uso e gestione dei farmaci antidolorifici.

Le raccomandazioni della linea guida e l'algoritmo decisionale inoltre sono stati sintetizzati in una guida tascabile che sarà distribuita ai professionisti contestualmente alle linee guida per facilitarli nella consultazione rapida dei contenuti delle raccomandazioni durante la pratica clinica. L'utilizzo della guida rapida non è raccomandato senza una previa lettura del testo integrale della linea guida.

Potrebbe essere utile, ai fini del rafforzamento dell'adesione all'algoritmo diagnostico-terapeutico suggerito, una valutazione su un campione rappresentativo di pazienti con otalgia dell'iter adottato e dell'evoluzione della patologia (studio di coorte) con conseguente ritorno informativo agli stessi professionisti; ogni realtà locale dovrà valutare la possibilità di praticare questo tipo di valutazione.

Implicazioni di carattere relazionale

La letteratura suggerisce di informare adeguatamente i genitori del percorso diagnostico terapeutico che si vuole intraprendere e delle motivazioni che guidano tali decisioni (Little *et al.*, 2001; McCormick *et al.*, 2005; Pshetizky *et al.*, 2003). La scheda informativa predisposta (vedi *Capitolo 8 e Allegato 2*) è un importante strumento di ausilio per i medici e genitori per meglio “fissare” le informazioni. Maggiore tempo potrebbe rendersi necessario per informare i genitori di bambini che hanno già avuto episodi di OMA, e che in precedenza hanno già utilizzato antibiotici o non hanno familiarità con la strategia della vigile attesa. Se da una parte la comunicazione di tale strategia nel breve termine allunga i tempi della visita, nel lungo termine ridurrà la tendenza a richiedere al medico la prescrizione di un antibiotico per diverse condizioni o problemi (Little *et al.*, 1997).

B
C

Monitoraggio

L'applicazione e l'efficacia delle raccomandazioni contenute nella linea guida sarà monitorizzato grazie al rilievo dei seguenti indicatori:

- grado di soddisfazione/informazione dei genitori in relazione alle schede sulla gestione dell'OMA ricevute dai pediatri;
- tasso di prescrizioni di antibiotici nella fascia di età 0-14 anni (dato regionale e per ogni singola Azienda);
- tasso di trattamenti antibiotici nella fascia di età 0-14 anni (dato regionale e per ogni singola Azienda);
- distribuzione percentuale di prescrizioni di antibiotici nella fascia di età 0-14 anni (dato regionale e per ogni singola Azienda) suddiviso per classe di antibiotici.

In particolare ci si aspetta che l'applicazione delle raccomandazioni contenute in questa linea guida portino le seguenti modifiche:

- maggiore collaborazione fra pediatra e famiglia rispetto alla gestione degli episodi di OMA;
- riduzione del tasso di prescrizioni e trattamenti nella fascia di età 0-14 anni, soprattutto nelle fasce di età compresa fra 12 mesi e 6 anni;
- riduzione del tasso di prescrizioni di amoxicillina associata ad inibitore delle beta-lattamasi, di cefalosporine e di macrolidi nella fascia di età 0-14 anni;
- aumento relativo nella percentuale di prescrizione di penicilline ad ampio spettro.

Il rilievo dei dati di prescrizione è assicurato dal sistema di controllo delle prescrizioni regionale, con pubblicazione annuale del rapporto regionale. Il grado di soddisfazione dei genitori in relazione alle schede ricevute dal pediatra e l'impatto che questo ha sul grado di informazione dei genitori dovrà essere rilevato con indagini *ad hoc* su campione rappresentativo nell'anno successivo alla diffusione del materiale.

8. Comunicazione ai genitori

Quesito 9.

Come e cosa comunicare ai genitori di un bambino con otalgia?

La gestione delle otiti medie acute in età pediatrica basata sull'adozione della strategia di vigile attesa prevede il coinvolgimento e l'informazione attiva dei genitori dei bambini affetti da OMA anche tramite l'utilizzo di materiale scritto. La comprensione delle scelte proposte dal curante da parte dei genitori è infatti ritenuta cruciale per garantire l'adesione alla scelta proposta e assicurare un buon grado di soddisfazione dei genitori stessi (Little *et al.*, 2001; McCormick *et al.*, 2005). Un RCT ha inoltre dimostrato che una breve spiegazione ai genitori sulla storia naturale dell'OMA e dei possibili effetti collaterali degli antibiotici è efficace nel ridurre il ricorso agli antibiotici da parte della famiglia coerentemente con le raccomandazioni del curante (Pshetizky *et al.*, 2003). A questo scopo l'Agenzia sanitaria regionale ha predisposto lo sviluppo e la distribuzione di poster da affiggere nei punti di assistenza dei bambini (consultori familiari, punti vaccinali, ospedali). Sono inoltre stati prodotti degli opuscoli informativi e delle schede per ogni patologia o sintomo che contengono le stesse informazioni contenute in questa linea guida, in un linguaggio adattato per il pubblico generale (Moro *et al.*, 2007). La comprensibilità dell'opuscolo e delle schede è stata testata con un gruppo di genitori che ne hanno valutato la chiarezza e completezza. La scheda relativa alle otiti medie acute (vedi *Allegato 2*) verrà distribuita negli ambulatori dei pediatri di libera scelta e deve essere consegnata ai genitori nel momento in cui viene diagnosticato un caso di OMA.

C
B

Raccomandazione forte	I medici dovrebbero informare chi si prende cura del bambino delle cause e della storia naturale dell'otite media acuta, dei rischi e vantaggi della terapia antibiotica e della vigile attesa, della possibilità di ricorrere a terapie di supporto efficaci. L'informazione va fatta anche tramite l'utilizzo di materiale scritto, per aumentare l'adesione alle scelte terapeutiche proposte e per garantire un buon grado di soddisfazione da parte del genitore.
------------------------------	--

Raccomandazione basata su studi di elevata qualità, coerenti nei risultati e trasferibili alla popolazione di interesse. L'aspetto della comunicazione e dell'alleanza terapeutica medico-paziente (in questo caso anche famiglia del paziente) è rilevante. L'applicazione di questa raccomandazione, che è ritenuta cruciale ai fini dell'implementazione delle linee guida, dipende dall'organizzazione dei singoli ambulatori (presenza di uno spazio/tempo da dedicare alla comunicazione senza interruzioni esterne) e dal tipo di rapporto medico-paziente-famiglia del paziente esistente.

Votazione panel: d'accordo 19/19

Bibliografia

- AA.VV. Allergic reactions to long-term benzathine penicillin prophylaxis for rheumatic fever. International Rheumatic Fever Study Group. *Lancet*, 337: 1308-1310, 1991.
- AAP. American Academy of Pediatrics. Subcommittee on management of acute otitis media. Diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics*, 113 (5): 1451-1465, May 2004.
- AA.VV. L'otite moyenne aiguë chez l'enfant. L'évolution naturelle est le plus souvent favorable en quelques jours. *Rev Prescr*, 23 (237): 194-208, 2003.
- AA.VV. *Nati in Emilia-Romagna dal 1995 al 2005. Servizi educativi 0-3 anni. Scuole dell'infanzia*. Regione Emilia Romagna. Servizio Politiche familiari, infanzia e adolescenza. Gennaio 2007. Disponibile all'URL http://www.regione.emilia-romagna.it/wcm/infanzia/notizie/nati_1995_2005/ESTRATTO_NIDI_SERVINT_SCUOLE.pdf (file pdf, 1,4 Mb - ultimo accesso 12/7/2007)
- AETSA. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitaria de Andalucía. *Manejo de la otitis media aguda en la infancia. Guía de práctica clínica basada en la evidencia*. Pedro Martín Muñoz y Juan Ruiz-Canela Cáceres. Sevilla, Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitaria de Andalucía, 2001.
- Alho O.P., Laara E., Oja H. What is the natural history of recurrent acute otitis media in infancy? *J Fam Pract*, 43: 258-264, 1996.
- Alho O.P. How common is recurrent acute otitis media? *Acta Otolaryngol Suppl*, 529: 8-10, 1997.
- Atkins D., Best D., Briss P.A., Eccles M., Falck-Ytter Y., Flottorp S., Guyatt G.H., Harbour R.T., Haugh M.C., Henry D., Hill S., Jaeschke R., Leng G., Liberati A., Magrini N., Mason J., Middleton P., Mrukowicz J., O'Connell D., Oxman A.D., Phillips B., Schunemann H.J., Edejer T.T., Varonen H., Vist G.E., Williams J.W. Jr, Zaza S.; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*, 328: 1490, 2004.
- Avorn J.L., Barrett J.F., Davey P.G., McEwen S.A., O'Brien T.F., Levy S.B. *Antibiotic resistance: synthesis of recommendations by expert policy groups. Alliance for the prudent use of antibiotics*. Boston, World Health Organization, Geneva, WHO/CDS/CSR/DRS/2001.10, 2001.
- Behrman R.E., Kliegman R., Jenson H.B. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Mosby Medical Book Edition. 16th edition, 1999.
- Belshe R.B., Mendelman P.M., Treanor J., King J., Gruber W.C., Piedra P., Bernstein D.I., Hayden F.G., Kotloff K., Zangwill K., Iacuzio D., Wolff M. The efficacy of live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine in children. *N Engl J Med*, 338: 1405-1412, 1998.

- Bergen R., Black S., Shinefield H., Lewis E., Ray P., Hansen J., Walker R., Hessel C., Cordova J., Mendelman P.M. Safety of cold-adapted live attenuated influenza vaccine in a large cohort of children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J*, 23: 138-144, 2004.
- Bergman M., Huikko S., Pihlajamäki M., Laippala P., Palva E., Huovinen P., Seppälä H.; Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance (FiRe Network). Effect of macrolide consumption on erythromycin resistance in *Streptococcus pyogenes* in Finland in 1997-2001. *Clin Infect Dis*, 38: 1251-1256, 2004.
- Black S., Shinefield H., Fireman B., Lewis E., Ray P., Hansen J.R., Elvin L., Ensor K.M., Hackell J., Siber G., Malinoski F., Madore D., Chang I., Kohberger R., Watson W., Austrian R., Edwards K. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. *Pediatr Infect Dis J*, 19: 187-195, 2000.
- Blomgren K., Pohjavuori S., Poussa T., Hatakka K., Korpela R., Pitkaranta A. Effect of accurate diagnostic criteria on incidence of acute otitis media in otitis-prone children. *Scand J Infect Dis*, 36: 6-9, 2004.
- Boccia D. The geographic relationship between the use of antimicrobial drugs and the pattern of resistance for *Streptococcus pneumoniae* in Italy. *Eur J Clin Pharmacol*, 60: 115-119, 2004.
- Bogaert D., De Groot R., Hermans P.W. *Streptococcus pneumoniae* colonisation: the key to pneumococcal disease. *Lancet Infect Dis*, 4: 144-154, 2004.
- Bonati M. Progetto ARNO - Osservatorio sulla prescrizione farmaceutica pediatrica. Rapporto 2003. *Il profilo prescrittivo della popolazione pediatrica italiana nelle cure primarie*. Monografia di Ricerca & Pratica, n. 6. Roma, Il Pensiero Scientifico Editore, novembre 2004.
- Borch J.E., Andersen K.E., Bindslev-Jensen C. The prevalence of suspected and challenge-verified penicillin allergy in a university hospital population. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 98: 357-362, 2006.
- Brouwer C.N., Maille A.R., Rovers M.M., Veenhoven R.H., Grobbee D.E., Sanders E.A., Schilder AG. Effect of pneumococcal vaccination on quality of life in children with recurrent acute otitis media: a randomized, controlled trial. *Pediatrics*, 115: 273-279, 2005.
- Butler C.C., Rollnick S., Pill R., Maggs-Rapport F., Stott N. Understanding the culture of prescribing: qualitative study of general practitioners' and patients' perceptions of antibiotics for sore throats. *BMJ*, 317: 637-642, 1998.
- Canafax D.M., Yuan Z., Chonmaitree T., Deka K., Russlie H.Q., Giebink G.S. Amoxicillin middle ear fluid penetration and pharmacokinetics in children with acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J*, 17: 149-156, 1998.
- Cazzato T., Pandolfini C., Campi R., Bonati M. Drug prescribing in out-patient children in southern Italy. *Eur J Clin Pharmacol*, 57: 611-616, 2001.

- Ciofi degli Atti M.L., Massari M., Bella A., Boccia D., Filia A., Salmaso S.; SPES study group. Clinical, social and relational determinants of paediatric ambulatory drug prescriptions due to respiratory tract infections in Italy. *Eur J Clin Pharmacol*, 62: 1055-1064, 2006.
- Craig W., Andes D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in otitis media. *Pediatr Infect Dis J*, 15: 255-259, 1996.
- Ehrlich J.E., Demopoulos B.P., Daniel K.R. Jr, Ricarte M.C., Glied S. Cost-effectiveness of treatment options for prevention of rheumatic heart disease from group A streptococcal pharyngitis in a pediatric population. *Prev Med*, 35: 250-257, 2002.
- Eskola J., Kilpi T., Palmu A., Jokinen J., Haapakoski J., Herva E., Takala A., Kayhty H., Karma P., Kohberger R., Siber G., Makela P.H.; Finnish Otitis Media Study Group. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med*, 344: 403-409, 2001.
- Flottorp S., Havelsrud K., Oxman A.D. Process evaluation of a cluster randomized trial of tailored interventions to implement guidelines in primary care. Why is it so hard to change practice? *Fam Pract*, 20: 333-339, 2003.
- Flottorp S., Oxman A.D. Identifying barriers and tailoring interventions to improve the management of urinary tract infections and sore throat: a pragmatic study using qualitative methods. *BMC Health Serv Res*, 3: 3, 2003.
- Flynn C.A., Griffin G.H., Schultz J.K. *Decongestants and antihistamines for acute otitis media in children*. Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 3. Art. No. D001727. 2004.
- Fonseca W., Hoppu K., Rey L.C., Amaral J., Qazi S. Comparing pharmacokinetics of amoxicillin given twice or three times per day to children older than 3 months with pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother*, 47: 997-1001, 2003.
- Foxlee R., Johansson A., Wejfalk J., Dawkins J., Dooley L., Del Mar C. *Topical analgesia for acute otitis media*. Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 3. Art. No. CD005657. 2006.
- Frasca G., Massimiliani E., Grandori L., Finarelli A.C., Mattivi A. *Coperture vaccinali nell'infanzia. Anno 2005*. Direzione generale Sanità e politiche sociali, Regione Emilia-Romagna, Servizio Sanità Pubblica. Dicembre 2006. Disponibile all'URL http://www.saluter.it/wcm/saluter/sanitaer/servizio_sanitario_regionale/prevenzione_malattie/documentazione/allegati_malattie_infettive/pagina_prev_malattie/allegati_documenti/vaccinali_05.pdf (file pdf, 1,3 Mb - ultimo accesso 12/7/2007)
- Freeman A.C., Sweeney K. Why general practitioners do not implement evidence: qualitative study. *BMJ*, 323: 1100-1102, 2001.

- Gagliotti C., Morsillo F., Milandri M., Resi D., Buttazzi R., Moro M.L. *Antibiotici sistemici in età pediatrica. Prescrizioni in Emilia-Romagna*. Dossier 102. Bologna, Agenzia sanitaria regionale dell'Emilia-Romagna, novembre 2004. Disponibile all'URL http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/collana_dossier/doss102.htm (ultimo accesso 25/6/2007)
- Gagliotti C., Buttazzi R., Nobilio L., Tomesani A., Alboresi S., Moro M.L. Uso di antibiotici sistemici e resistenze antibiotiche nella popolazione pediatrica dell'Emilia-Romagna. Rapporto. Bologna, Agenzia sanitaria regionale dell'Emilia-Romagna, ottobre 2006a. Disponibile all'URL http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/aree_di_programma/rischioinfettivo/pr_antibres/stpr_sorve_usoantib/pubblicazioni/antibiotici_pediatria/link/antibiotici_pediatria.pdf (file pdf, 131 Kb - ultimo accesso 25/6/2007)
- Gagliotti C., Nobilio L., Milandri M., Moro M.L.; Emilia-Romagna Antibiotic Resistance Study Group. Macrolide prescriptions and erythromycin resistance of *Streptococcus pyogenes*. *Clin Infect Dis*, 42: 1153-1156, 2006b.
- Garavello W., Di Bernardino F., Romagnoli M., Sambataro G., Gaini R.M. Nasal rinsing with hypertonic solution: an adjunctive treatment for pediatric seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *Int Arch Allergy Immunol*, 137: 310-314, 2005.
- Garbutt J., Jeffe D.B., Shackelford P. Diagnosis and treatment of acute otitis media: an assessment. *Pediatrics*, 112: 143-149, 2003.
- Garbutt J., St. Geme J.W., May A., Storch G.A., Shackelford P.G. Developing community-specific recommendations for first-line treatment of acute otitis media: is high-dose amoxicillin necessary? *Pediatrics*, 114, 342-347, 2004.
- Garrison G.D., Sorum P.C., Hioe W., Miller M.M. High-dose versus standard-dose amoxicillin for acute otitis media. *Ann Pharmacother*, 38: 15-19, 2004.
- Glasziou P.P., Del Mar C.B., Sanders S.L., Hayem M. *Antibiotics for acute otitis media in children*. Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 1. Art. No. CD000219, 2004.
- Granizo J.J., Aguilar L., Casal J., Dal-Re R., Baquero F. *Streptococcus pyogenes* resistance to erythromycin in relation to macrolide consumption in Spain (1986-1997). *J Antimicrob Chemother*, 46: 959-964, 2000.
- Grilli R. *AGREE. Uno strumento per la valutazione della qualità delle linee guida*. Dossier 60. Bologna, Agenzia sanitaria regionale dell'Emilia-Romagna, 2002. Disponibile all'URL: http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/collana_dossier/doss060.htm (ultimo accesso 25/6/2007)
- Gruppo Farmaci e bambini, AIFA. Decongestionanti nasali: nei bambini i rischi superano i benefici. BIF, *Bollettino d'informazione sui farmaci*, 2: 61-68, 2007. Disponibile all'URL http://www.agenziafarmaco.it/aifa/servlet/wscs_render_attachment_by_id/111.165696.1181227294021.pdf?id=111.165701.1181227294841 (file pdf, 116 Kb - ultimo accesso 12/7/2007)

- Guyatt G., Gutterman D., Baumann M.H., Addrizzo-Harris D., Hylek E.M., Phillips B., Raskob G., Lewis S.Z., Schunemann H. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an American college of chest physicians task force. *Chest*, 129: 174-181, 2006.
- Hoberman A., Greenberg D.P., Paradise J.L., Rockette H.E., Lave J.R., Kearney D.H., Colborn D.K., Kurs-Lasky M., Haralam M.A., Byers C.J., Zoffel L.M., Fabian I.A., Bernard B.S., Kerr J.D. Effectiveness of inactivated influenza vaccine in preventing acute otitis media in young children: a randomized controlled trial. *JAMA*, 290: 1608-1616, 2003.
- Karma P.H., Penttila M.A., Sipila M.M., Kataja M.J. Otosopic diagnosis of middle ear effusion in acute and non-acute otitis media. The value of different otoscopic findings. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 17: 37-49, 1989.
- Kerr J.R. Penicillin allergy: a study of incidence as reported by patients. *Br J Clin Pract*, 48: 5-7, 1994.
- Khan K.S., Coomarasamy A. Searching for evidence to inform clinical practice. *Current Obstetrics & Gynaecology*, 14: 142-146, 2004.
- Klein J.O. Otitis media. *Clin Infect Dis*, 19: 823-832, 1994.
- Koivunen P., Uhari M., Luotonen J., Kristo A., Raski R., Pokka T., Alho O.P. Adenoidectomy versus chemoprophylaxis and placebo for recurrent acute otitis media in children aged under 2 years: randomised controlled trial. *BMJ*, 328: 487, 2004.
- Kozyrskyj A.L., Dahl M.E., Chateau D.G., Mazowita G.B., Klassen T.P., Law B.J. Evidence-based prescribing of antibiotics for children: role of socioeconomic status and physician characteristics. *CMAJ*, 171: 139-145, 2004.
- Kozyrskyj A.L., Hildes-Ripstein G.E., Longstaffe S.E., Wincott J.L., Sitar D.S., Klassen T.P., Moffatt M.E. *Short course antibiotics for acute otitis media*. Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 2. Art. No. CD001095, 2000.
- Kraemer M.J., Caprye-Boos H., Berman H.S. Increased use of medical services and antibiotics by children who claim a prior penicillin sensitivity. *West J Med*, 146: 697-700, 1987.
- Kumar S., Little P., Britten N. Why do general practitioners prescribe antibiotics for sore throat? Grounded theory interview study. *BMJ*, 326: 138, 2003.
- Leach A.J., Morris P.S. *Antibiotics for the prevention of acute and chronic suppurative otitis media in children*. Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 4. Art. No. CD004401, 2006.
- Lilford R.J., Richardson A., Stevens A., Fitzpatrick R., Edwards S., Rock F., Hutton J.L. Issues in methodological research: perspectives from researchers and commissioners. *Health Technol Assess*, 5: 1-57, 2001.
- Little P., Gould C., Williamson I., Warner G., Gantley M., Kinmonth A.L. Reattendance and complications in a randomised trial of prescribing strategies for sore throat: the medicalising effect of prescribing antibiotics. *BMJ*, 315: 350-352, 1997.

- Little P., Gould C., Williamson I., Moore M., Warner G., Dunleavey J. Pragmatic randomised controlled trial of two prescribing strategies for childhood acute otitis media. *BMJ*, 322: 336-342, 2001.
- Little P., Moore M., Warner G., Dunleavey J., Williamson I. Longer term outcomes from a randomised trial of prescribing strategies in otitis media. *Br J Gen Pract*, 56: 176-182, 2006.
- Lubianca Neto J.F., Hemb L., Silva D.B. Systematic literature review of modifiable risk factors for recurrent acute otitis media in childhood. *J Pediatr (Rio J)*, 82: 87-96, 2006.
- Malhotra-Kumar S., Lammens C., Coenen S., Van Herck K., Goossens H. Effect of azithromycin and clarithromycin therapy on pharyngeal carriage of macrolide-resistant streptococci in healthy volunteers: a randomised, double blind, placebo-controlled study. *Lancet*, 369: 482-490, 2007.
- Marchetti F., Ronfani L., Nibali S.C., 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*, 159: 679-684, 2005.
- Marchisio P., Cavagna R., Maspes B., Gironi S., Esposito S., Lambertini L., Massimini A., Herzog C., Principi N. Efficacy of intranasal virosomal influenza vaccine in the prevention of recurrent acute otitis media in children. *Clin Infect Dis*, 35: 168-174, 2002.
- McCaig L.F., Besser R.E., Hughes J.M. Trends in antimicrobial prescribing rates for children and adolescents. *JAMA*, 287: 3096-3102, 2002.
- McCormick D.P., Chonmaitree T., Pittman C., Saeed K., Friedman N.R., Uchida T., Baldwin C.D. Nonsevere acute otitis media: a clinical trial comparing outcomes of watchful waiting versus immediate antibiotic treatment. *Pediatrics*, 115:1455-1465, 2005.
- Meltzer E.O., Zeiger R.S., Schatz M., Jalowayski A.A. Chronic rhinitis in infants and children: etiologic, diagnostic, and therapeutic considerations. *Pediatr Clin North Am*, 30: 847-871, 1983.
- Milandri M., Marchi M., Resi D., Moro M.L. *ProBA - Progetto Bambini e antibiotici. I determinanti della prescrizione nelle infezioni delle alte vie respiratorie*. Dossier 115. Bologna, Agenzia sanitaria regionale dell'Emilia-Romagna, 2005. Disponibile all'URL http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/collana_dossier/doss115.htm (ultimo accesso 25/6/2007)
- Moro M.L., Asciano M., Gagliotti C., Milandri M., Sarti F., Vivoli V., Brunelli A., Dallacasa P., Ferrari A., Lugli N. *Antibiotici. Quando sì quando no*. Estratto 3/2007. Bologna, Agenzia sanitaria regionale dell'Emilia-Romagna, 2007. Disponibile all'URL http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/collana_estratti/estr003.htm (ultimo accesso 20/7/2007)
- Nasrin D., Collignon P.J., Roberts L., Wilson E.J., Pilotto L.S., Douglas R.M. Effect of beta lactam antibiotic use in children on pneumococcal resistance to penicillin: prospective cohort study. *BMJ*, 324: 28-30, 2002.

- NCCLS. National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Performance standards for antimicrobial susceptibility testing*. Twelfth informational supplement. Wayne PA, NCCLS (NCCLS document M100-S12, Vol. 22, No. 1), 2002.
- Papsin B., McTavish A. Saline nasal irrigation: Its role as an adjunct treatment. *Can Fam Physician*, 49: 168-173, 2003.
- Poehling K.A., Szilagyi P.G., Grijalva C.G., Martin S.W., LaFleur B., Mitchel E., Barth R.D., Nuorti J.P., Griffin M.R. Reduction of frequent otitis media and pressure-equalizing tube insertions in children after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics*, 119: 707-715, 2007.
- Pshetizky Y., Naimer S., Shvartzman P. Acute otitis media. A brief explanation to parents and antibiotic use. *Fam Pract*, 20: 417-419, 2003.
- Rosenblut A., Santolaya M.E., Gonzalez P., Borel C., Cofre J. Penicillin resistance is not extrapolable to amoxicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae* isolated from middle ear fluid in children with acute otitis media. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 115: 186-190, 2006.
- Rovers M.M., Glasziou P., Appelman C.L., Burke P., McCormick D.P., Damoiseaux R.A., Gaboury I., Little P., Hoes A.W. Antibiotics for acute otitis media: a meta-analysis with individual patient data. *Lancet*, 386: 1429-1435, 2006.
- Schwartz R.H. The nasal saline flush procedure. *Pediatr Infect Dis J*, 16: 725, 1997.
- Sharland M., Kendall H., Yeates D., Randall A., Hughes G., Glasziou P., Mant D. Antibiotic prescribing in general practice and hospital admissions for peritonsillar abscess, mastoiditis, and rheumatic fever in children: time trend analysis. *BMJ*, 331: 328-329, 2005.
- SIGN. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. *Management of sore throat and indication for tonsillectomy. A National Clinical Guideline*. Edinburgh (Scotland), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN); January 1999. SIGN publication n. 34. Disponibile all'URL <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign34.pdf> (file pdf, 450 Kb - ultimo accesso 25/6/2007)
- Spiro D.M., Tay K.Y., Arnold D.H., Dziura J.D., Baker M.D., Shapiro E.D. Wait-and-see prescription for the treatment of acute otitis media. A randomized controlled trial. *JAMA*, 296: 1235-1241, 2006.
- Straetemans M., Sanders E.A.M., Veenhoven R.H., Schilder A.G.M., Damoiseaux R.A.M.J., Zielhuis G.A. *Pneumococcal vaccines for preventing otitis media*. Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 1, 2004.
- Uhari M., Kontiokari T., Koskela M., Niemela M. Xylitol chewing gum in prevention of acute otitis media: double blind randomised trial. *BMJ*, 313: 1180-1184, 1996.
- Uhari M., Kontiokari T., Niemela M. A novel use of xylitol sugar in preventing acute otitis media. *Pediatrics*, 102: 879-884, 1998.
- Van Buchem F.L., Dunk J.H.M., van't Hof M.A. Therapy of acute otitis media: myringotomy, antibiotics, or neither? A double blind study in children. *Lancet*, ii: 883-887, 1981.

- van Heerbeek N., Straetemans M., Wiertsema S.P., Ingels K.J., Rijkers G.T., Schilder A.G., Sanders E.A., Zielhuis G.A. Effect of combined pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccination on recurrent otitis media with effusion. *Pediatrics*, 117: 603-608, 2006.
- van Kempen M.J., Vermeiren J.S., Vaneechoutte M., Claeys G., Veenhoven R.H., Rijkers G.T., Sanders E.A., Dhooge I.J. Pneumococcal conjugate vaccination in children with recurrent acute otitis media: a therapeutic alternative? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 70: 275-285, 2006.
- Vanderkooi O.G., Low D.E., Green K., Powis J.E., McGeer A; Toronto Invasive Bacterial Disease Network. Predicting antimicrobial resistance in invasive pneumococcal infections. *Clin Infect Dis*, 40: 1288-1297, 2005.
- Veenhoven R., Bogaert D., Uiterwaal C., Brouwer C., Kiezebrink H., Bruin J., Ijzerman E., Hermans P., de Groot R., Zegers B., Kuis W., Rijkers G., Schilder A., Sanders E. Effect of conjugate pneumococcal vaccine followed by polysaccharide pneumococcal vaccine on recurrent acute otitis media: a randomised study. *Lancet*, 361: 2189-2195, 2003.
- Verduin C.M., Hol C., Fler A., van Dijk H., van Belkum A. *Moraxella catarrhalis*: from emerging to established pathogen. *Clin Microbiol Rev*, 15: 125-144, 2002.
- Vernacchio L., Vezina R.M., Mitchell A.A. Tolerability of oral xylitol solution in young children: Implications for otitis media prophylaxis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 71: 89-94, 2007.
- Weber S.M., Grundfast K.M. Modern management of acute otitis media. *Pediatr Clin N Am*, 50: 399-411, 2003.

Allegati

Allegato 1. Dati di prescrizione regionali

Figura 1.1. Tasso di trattamento con antibiotici sistemici per classi di età e anno di calendario in Emilia-Romagna (popolazione 0-14 anni)

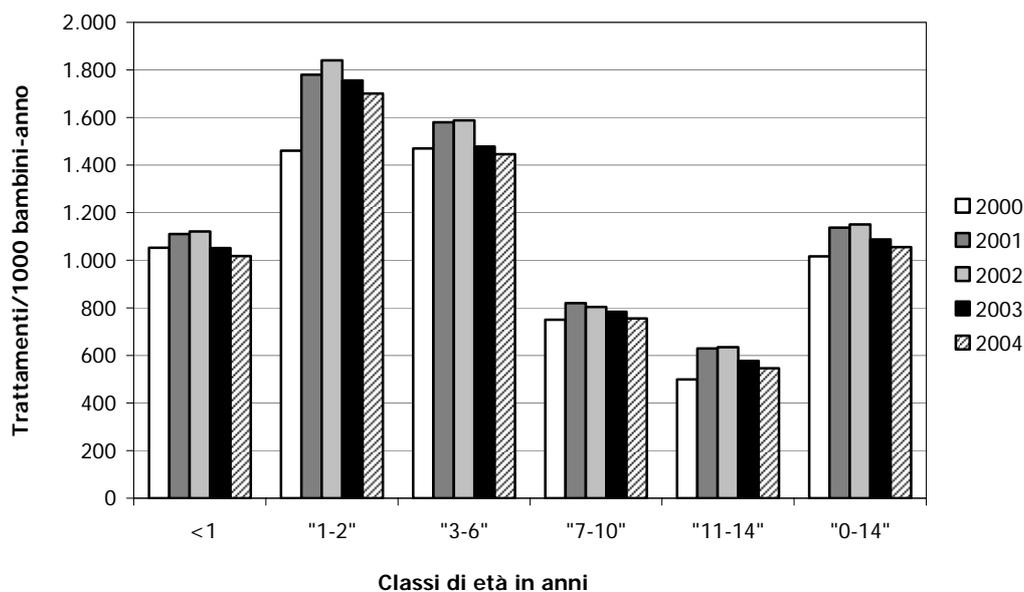
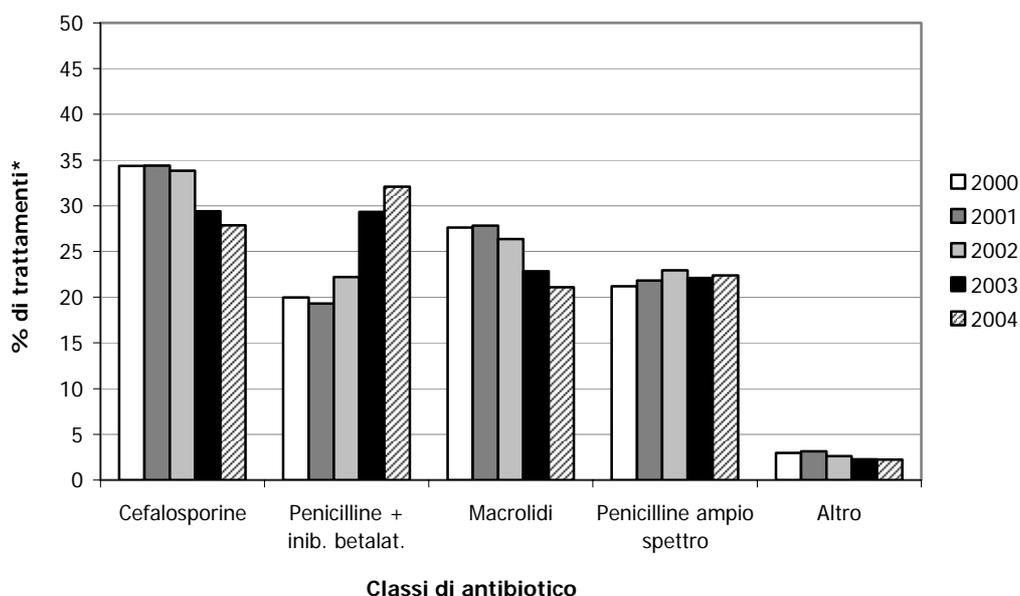


Figura 1.2. Distribuzione percentuale dei trattamenti per classe di antibiotico in ciascun anno del periodo considerato (Emilia-Romagna, popolazione 0-14 anni)



* La somma delle percentuali eccede il 100% poiché alcuni trattamenti comprendono più di una classe di antibiotico.

Allegato 2. Scheda informativa per i genitori



Antibiotici: quando sì, quando no

Il mal d'orecchi (otite)



- L'orecchio è collegato alla parte posteriore della gola mediante uno speciale condotto chiamato tuba di Eustachio.
- Nei bambini piccoli questo condotto è molto stretto, quindi può ostruirsi facilmente, in particolare durante un raffreddore. L'ostruzione può portare a un'infezione che può essere di natura virale o batterica, detta otite media.
- Non sempre è indispensabile l'uso dell'antibiotico perché il 70-80% dei bambini che hanno un'otite media acuta guarisce senza l'utilizzo di un antibiotico.
- Sarà il pediatra a decidere in quali casi è necessario l'antibiotico.

PER PREVENIRE

- L'allattamento al seno riduce il rischio di otite.
- Evitate, se possibile, l'uso del ciuccio e del biberon.
- Lavatevi le mani frequentemente e insegnate al vostro bambino a lavarsi le mani, poiché molte infezioni dell'orecchio si verificano in seguito a un raffreddore.
- È importante anche insegnargli appena possibile a soffiarsi il naso.
- Evitate che vostro figlio sia esposto a fumo di sigaretta.

SINTOMI

- Febbre.
- Mal d'orecchio.
- Pianto.
- Irrequietezza.

18

Tratto da Moro *et al.*, 2007.

Disponibile all'URL http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/collana_estratti/estr003.htm



Antibiotici: quando sì, quando no

PER CURARE

- Il pediatra potrebbe prescrivere un antibiotico dopo aver controllato l'orecchio di vostro figlio.
- Il vostro medico potrebbe decidere, in base all'età del bambino e alla gravità dei sintomi, di aspettare a prescrivere un antibiotico, perché nel 70-80% dei casi le otiti migliorano e guariscono spontaneamente; nel frattempo vi consiglierà l'utilizzo di farmaci per combattere il dolore.
- In considerazione del rischio che si sviluppi resistenza agli antibiotici, non è più raccomandata la somministrazione di antibiotici per lunghi periodi di tempo a scopo preventivo in caso vostro figlio soffra di episodi di otite ripetuti.

L'indagine ProBA in Emilia-Romagna

Solo 1 genitore su 4 sa che il mal d'orecchi può essere causato anche da virus.

PER FARLO STARE MEGLIO

- Somministrate paracetamolo o ibuprofene per la febbre e il dolore (evitate la somministrazione contemporanea dei due farmaci; vedi la scheda "Il mal di gola").
- Mettete un panno caldo sulla parte esterna dell'orecchio.

ATTENZIONE. *I farmaci instillati direttamente nell'orecchio o nel naso non sono indicati nella cura dell'otite media. L'instillazione e i lavaggi nasali con soluzione fisiologica sono invece utili per favorire una corretta respirazione ed evitare l'ostruzione delle vie aeree, spesso responsabile dell'otite.*

CONSULTATE IL MEDICO SE VOSTRO FIGLIO HA...

- Meno di 6 mesi.
- Un'età compresa tra 6 e 24 mesi e non è migliorato dopo 24 ore dall'esordio dei sintomi.
- Più di 2 anni e non è migliorato dopo 2-3 giorni dall'esordio dei sintomi.
- Disturbi dell'equilibrio.
- Un rigonfiamento o arrossamento dietro all'orecchio.

Allegato 3. Modulo per la dichiarazione del conflitto d'interessi

Agenzia sanitaria regionale Emilia-Romagna

Titolo dell'incontro/evento formativo/lavoro (da ora in avanti **evento**) che l'esperto/consulente (da ora in avanti **esperto**) è chiamato a svolgere e a cui si riferisce la dichiarazione (specificare la tematica dell'evento e la data/luogo):

L'obiettivo dell'**Agenzia sanitaria regionale dell'Emilia-Romagna** è la salvaguardia della salute pubblica e dell'individuo. È importante porre in essere tutte le misure necessarie ad assicurare che le decisioni in merito all'efficacia e alla necessità di adottare interventi diagnostico-terapeutici si basi sulle migliori prove di efficacia possibile e su considerazione di opportunità/fattibilità che siano il più possibile indipendenti da pressioni dirette/indirette. Per questo è necessario evitare o rendere esplicite le situazioni in cui interessi di natura economica o altra possano influire sull'esito del lavoro.

Si richiede pertanto ad ogni esperto di dichiarare qualunque condizione che possa rappresentare un **reale** o **apparente conflitto di interessi**, rispetto al suo coinvolgimento nell'evento a cui è chiamato a partecipare, fra (1) entità commerciale (compagnie, produttori, ditte) e l'esperto stesso in prima persona, e (2) entità commerciale (compagnie, produttori, ditte) e l'unità amministrativa per cui l'esperto lavora (ospedale, ambulatorio, clinica, università, ecc.).

La presenza di un conflitto di interesse non è di per sé pregiudiziale alla partecipazione all'evento purché sia chiaramente esplicitata e valutabile quindi dagli altri partecipanti al lavoro e/o dai fruitori ultimi dello stesso.

In cosa consiste il conflitto d'interesse?

Il conflitto d'interesse si verifica quando l'esperto o l'unità amministrativa in cui egli lavora ha una collaborazione di lavoro, un interesse economico o di altra natura che potrebbe influenzare la sua posizione rispetto all'argomento considerato nell'evento.

Il conflitto d'interesse apparente si verifica quando il conflitto pur non influenzando la posizione dell'esperto potrebbe però dare luogo alla messa in dubbio dell'obiettività dell'esperto da parte di terzi.

TIPO D'INTERESSE DA DICHIARARE:

- 1. un interesse di proprietà (brevetto) rispetto ad un farmaco o ad una tecnologia soggetto d'interesse dell'evento;**
- 2. un interesse economico (condivisione di titoli/azioni) in un entità commerciale soggetto d'interesse dell'evento;**
- 3. una relazione di lavoro, consulenza, come dirigente o in altra posizione assunta negli ultimi 4 anni, sia remunerata che non, in qualunque entità commerciale soggetta d'interesse dell'evento;**
- 4. espletamento negli ultimi 4 anni di qualunque tipo di lavoro o di ricerca commissionata e pagata da un'entità commerciale soggetta d'interesse dell'evento;**
- 5. pagamento o supporto negli ultimi 4 anni da un'entità commerciale soggetta d'interesse dell'evento anche se questo non porta alcun beneficio diretto all'esperto ma soltanto all'unità amministrativa a cui appartiene come nel caso di una borsa di studio, un finanziamento per una ricerca, l'acquisto di materiale o altre forme di pagamento.**

Come completare la dichiarazione (per favore completi questa dichiarazione)

Dichiarare ogni conflitto sia che riguardi lei in prima persona che la sua unità amministrativa. Riporti il tipo di interesse (*vedere riquadro*) ed il nome dell'entità commerciale (ditta/compagnia), non è richiesto di esplicitare la quantità ricevuta ma ciascuno può farlo se lo ritiene importante. **Rispetto ai punti 1 e 2 riportati sopra devono essere dichiarati solo se in essere al momento dell'espletamento della consulenza per la regione. Rispetto ai punti 3, 4 e 5 devono essere dichiarati se occorsi negli ultimi 4 anni; in questo caso specificare l'anno in cui la situazione si è verificata.**

Valutazione della dichiarazione

Le informazioni fornite verranno utilizzate per decidere se costituiscono un conflitto d'interesse reale o apparente. In presenza di conflitto di interesse (reale o apparente), l'esperto riceverà la richiesta di partecipare all'intero lavoro dietro il consenso a rendere esplicito al pubblico il conflitto d'interessi.

Dichiarazione

Esistono le condizioni per cui Lei possa avere un conflitto d'interessi reale o apparente rispetto all'oggetto dell'evento considerato?

sì no

Se sì, per favore compili la scheda seguente.

Tipo d'interesse	Nome dell'entità commerciale	Interesse in atto? Se cessato, scrivere quando	Dettagli
1. Interesse di proprietà (brevetto) sì <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>			
2. Interesse economico (condivisione di titoli/azioni) sì <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>			
3. Relazione di lavoro/consulenza (ultimi 4 anni) sì <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>			
4. Lavoro o ricerca commissionata (ultimi 4 anni) sì <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>			
5. Pagamento o supporto (ultimi 4 anni) sì <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>			

C'è altro che potrebbe alterare la sua partecipazione obiettiva all'evento in corso?

Dichiaro che quanto scritto è corretto e mi impegno ad informare prontamente di ogni nuova condizione che dovesse mutare nel corso dell'espletamento dell'evento.

Firma

Data

Nome

Istituzione

L'Agenzia sanitaria regionale dell'Emilia Romagna attribuisce particolare rilievo al tema del conflitto di interessi nell'ambito delle attività svolte dalla stessa. La ringraziamo per l'attenzione e la collaborazione.

Allegato 4. Strategia di ricerca della letteratura

Limiti temporali 2000-2006

Revisioni sistematiche

1. delayed antibiotic *[Title/Abstract]*
 2. delayed prescription *[Title/Abstract]*
 3. wait and see *[Title/Abstract]*
 4. wait and watch *[Title/Abstract]*
 5. wait approach *[Title/Abstract]*
 6. watchful waiting *[Title/Abstract]*
 7. safety net *[Title/Abstract]*
 8. antibiotic *[Title/Abstract]*
 9. Anti-Bacterial Agents *[MeSH]*
 10. **1-9 OR**
 11. ome *[Title/Abstract]*
 12. aom *[Title/Abstract]*
 13. ear infection *[Title/Abstract]*
 14. otitis *[Title/Abstract]*
 15. otitis *[MeSH]*
 16. **11-15 OR**
 17. **10 AND 16**
 18. cochrane database syst rev *[TA]*
 19. search *[Title/Abstract]*
 20. meta analysis *[Publication Type]*
 21. meta analysis *[Title/Abstract]*
 22. Medline *[Title/Abstract]*
 23. PubMed *[Title/Abstract]*
 24. systematic *[Title/Abstract]*
 25. **18-24 OR**
 26. review *[Text Word]*
 27. meta analysis *[publication type]*
 28. **26-27 OR**
 29. **25 AND 28**
 30. **17 AND 29**
- *filtro revisioni sistematiche*

Lineeguida

- 31. Practice Guideline *[ptyp]*
- 32. **17 AND 31**

Randomized controlled trials

- 33. Randomized Controlled Trials *[ptyp]*
- 34. **17 AND 33**

Allegato 5. Tabelle di evidenze

Prevenzione						
Studio	Popolazione/ <i>setting</i>	Obiettivi	Gruppi di comparazione	Variabile di esito	Risultato	Commenti
Uhari <i>et al.</i> , 1996 RCT	306 bambini in età prescolare (in massima parte con storia di frequenti episodi di OMA) Finlandia	Valutare l' efficacia dello xilitolo nella prevenzione delle OMA	Assunzione di gomme a base di xilitolo per due mesi (8.4 g di xilitolo/die) <i>vs</i> assunzione di gomme a base di saccarosio	Incidenza di OMA Trattamenti antibiotici Portatori nasali di pneumococco Effetti collaterali	RAR 8.7% (0.4, 17) RAR 10.4% (0.9, 19.9) IAR 3.6% (-5.2, 12.4) 2 casi di diarrea nel gruppo xilitolo	La dose di 8,4 <i>g/die</i> è pari a quello che si ottiene masticando due tavolette per 5 volte al giorno
Uhari <i>et al.</i> , 1998 RCT	857 bambini in età prescolare (in massima parte con storia di frequenti episodi di OMA) Finlandia	Valutare l' efficacia dello xilitolo nella prevenzione delle OMA	Gruppo 1 (1-3 aa): xilitolo sciroppo <i>vs</i> sciroppo placebo Gruppo 2 (3-5 aa): xilitolo in gomme <i>vs</i> gomme placebo Gruppo 3 (3-5 aa): xilitolo caramelle <i>vs</i> gomme placebo Dose media di xilitolo 8- 10 <i>g/die</i> 3 mesi di trattamento	Incidenza di OMA N. giorni in trattamento antibiotico <i>Drop out</i>	Gr 1. RAR 30% (4.6, 55.4) Gr 2. RAR 40% (10, 71.1) Gr 3. RAR 20% (-12.9, 51.4) Gr 1. -6.7 (-4.4, -9.2) Gr 2. -6 (-4.3, -7.6) Gr 3. -4 (-2.3, -5.7) Gr 1. 18,9% Gr 2. 14,8%	<i>Drop out</i> significativamente + frequenti nel gruppo 1 e 2

Prevenzione (continua)								
Studio	Popolazione/ setting	Obiettivi	Gruppi di comparazione	Variabile di esito	Risultato			Commenti
Vernacchio <i>et al.</i> , 2007 RCT	120 bambini 6-36 mesi di età USA	Valutare tollerabilità e accettabilità dello xilitolo somministrato in soluzione per os	Gruppo 1. xilitolo 5 g per 3 volte al giorno Gruppo 2. xilitolo 7,5 g una volta al giorno per 3 mesi Gruppo Placebo	Effetti gastroenterici 1 mese 3 mesi Accettabilità 1 mese 3 mesi	Gr 1 22.7% 14.3% 77.3% 90.5%	Gr 2 27.3% 14.3% 77.3% 90.5%	Placebo NS NS NS NS	Si ha una perdita del 30% circa al <i>follow up</i> . Non è chiaro come venga misurata l'accettabilità
Lubianca Neto <i>et al.</i> , 2006 RS (comprende anche studi osservazionali)	110 articoli fra cui anche studi osservazionali	Identificare i fattori di rischio per lo sviluppo di OMA e di OMA ricorrenti	Bambini esposti a diversi fattori di rischio	Incidenza di OMA in bambini che: frequentano l'asilo allattati al seno utilizzano il ciuccio	RR 2.1 (1.8, 2.3) RR 0.9 (0.8, 0.9) RR 1.2 (1.1, 1.5)			La RS non fa una metanalisi dei risultati trovati; per questo si riportano stime puntuali riferite a singoli studi
Black <i>et al.</i> , 2000 RCT	37.868 bambini 2 mesi di età Kaiser Permanente trial California	Valutare l' efficacia del vaccino antipneumococcico eptavalente coniugato della Wyeth (studio finanziato da una ditta)	Vaccinazione antipneumococcica a 2, 4, 6, 12-15 mesi di età <i>vs</i> vaccinazione antimeningococcica <i>Follow up</i> fino all'occorrenza di un evento	Efficacia del vaccino malattia invasiva (tutti i sierotipi) OMA	89.1% (73.4, 95.8) 6.4% (3.9, 8.7)			Analisi fatta secondo <i>l'intention to treat</i> OMA definita in base alla clinica

Prevenzione (continua)						
Studio	Popolazione/ setting	Obiettivi	Gruppi di comparazione	Variabile di esito	Risultato	Commenti
Eskola <i>et al.</i> , 2001 RCT	1.662 bambini 2 mesi di età Finlandia	Valutare l' efficacia del vaccino antipneumococcico eptavalente coniugato della Wyeth (studio finanziato da diverse ditte)	Vaccinazione antipneumococcica a 2, 4, 6, 12 mesi di età <i>vs.</i> vaccinazione anti HBV <i>Follow up</i> fino ai 24 mesi di vita del bambino	Efficacia del vaccino (analisi per protocollo): qualsunque OMA OMA (sierotipi vaccinali) OMA (tutti gli altri sierotipi)	6% (-4, 16) 57% (44, 67) -33% (-80, 1)	Diagnosi: miringotomia + coltura C'è un aumento dei casi dovuti ad altri sierotipi
Veenhoven <i>et al.</i> , 2003 RCT	383 bambini età 1-7 anni che nell'anno precedente hanno presentato ≥2 OMA Olanda	Valutare l' efficacia del vaccino antipneumococcico eptavalente coniugato in bambini non vaccinati con precedenti OMA	Vaccinazione antipneumococcica eptavalente (2 dosi nei bambini ≤24 mesi; 1 dose bamb >24 mesi), dopo 6-7 mesi 1 dose di vacc polisaccaridico <i>vs</i> vaccinazione anti HBV o HAV <i>Follow up</i> 18 mesi	Ricorrenza di OMA Portatori nasali di pneumo vaccinale Portatori nasali di pneumo non vaccinale	RR 1.2 (1, 1.6) RAR 28% (↓) IAR 25% (↑)	Diagnosi: miringotomia + coltura
Hoberman <i>et al.</i> , 2003 RCT	786 bambini età 6-24 mesi USA	Valutare l' efficacia della vaccinazione antinfluenzale IM nel prevenire episodi di OMA	Vaccinazione antinfluenz con 2 dosi di vacc trivalente inattivato (1 mese di intervallo fra dosi) <i>vs</i> placebo. Due coorti in due stagioni influenzali successive. 1 anno di <i>follow up</i>	% di bambini con almeno 1 episodio di OMA	I coorte RAD 3% NS II coorte IAR 7.5% NS	Nessuna differenza rispetto al placebo anche nel periodo del picco influenzale

Prevenzione (<i>continua</i>)						
Studio	Popolazione/ <i>setting</i>	Obiettivi	Gruppi di comparazione	Variabile di esito	Risultato	Commenti
Marchisio <i>et al.</i> , 2002 RCT	133 bambini età 1-5 anni con OMAR Italia	Valutare l' efficacia della vaccinazione antinfluenzale nasale (vaccino inattivato virosomiale) nel prevenire episodi di OMA	2 dosi di vaccino nasale (una settimana di distanza) <i>vs</i> nulla 6 mesi di <i>follow up</i> con controlli clinici ogni 4-6 settimane	Efficacia vaccinale % di bambini con almeno 1 episodio di OMA	43.7% (18.6, 61.1)	Il gruppo di controllo non riceve un intervento: possibili <i>bias</i> di valutazione
Belshe <i>et al.</i> , 1998 RCT	1.542 bambini 15-71 mesi USA	Valutare l' efficacia della vaccinazione antinfluenzale nasale (vaccino vivo attenuato trivalente CAIV-T) nel prevenire episodi di OMA	Vaccino CAIV-T in due dosi o in una dose <i>vs</i> placebo in due dosi o in una dose (2 mesi di distanza fra le dosi)	Incidenza di OMA febbrile	RAR 30% (18, 45)	
Straetemans <i>et al.</i> , 2004 RS Cochrane	bambini <12 anni 8 RCT per PPV (vaccino antipneumococcico o polisaccaridico 8-14 valente); 4 RCT per PCV (vaccino anti-pneumococcico coniugato 7-9 valente)	Valutare l' efficacia di PPV e PCV nel prevenire episodi di OMA	Vaccino <i>vs</i> placebo/ altro vaccino (non antipneumococcico)/ no vaccino	OMA PPV in bambini >24 mesi PCV (bambini vaccinati entro i due mesi di età e bambini di 1-2 anni che frequentano l'asilo o che hanno OMA ricorrenti)	RR 0.8 (0.6, 0.9) RAR -1% RR 0.9 (0.9, 0.9) RAR -1%	Efficacia bassa e limitata solo ad alcuni sottogruppi. Non vi è indicazione alla vaccinazione di massa con PPV o PCV per prevenire l'OMA

Prevenzione (continua)						
Studio	Popolazione/ setting	Obiettivi	Gruppi di comparazione	Variabile di esito	Risultato	Commenti
Poehling <i>et al.</i> , 2007 studio di coorte	4 coorti di bambini (nati 1998-99, 1999-2000, 2000-01, 2001-02) Tennessee: bambini svantaggiati, Medicaid New York: bambini non svantaggiati, assicurazione privata USA	Valutare l' efficacia della vaccinazione eptavalente antipneumococcica nel ridurre la frequenza di otiti medie acute ricorrenti (3 episodi in 6 mesi o 4 episodi in 12 mesi) - OMAR	Coorte dei non vaccinati (1998-1999) rispetto alle coorti successive in cui la copertura vaccinale aumenta progressivamente fino a raggiungere il 75% nella coorte del 2001-2002	Copertura vaccinale (3 dosi) Frequenza di OMAR (RR) 1999-2000 2000-2001 2001-2002	1° 2° 3° 4° 0% 27% 70% 75% <i>Tennessee</i> <i>New York</i> 0.8 0.8 (0.8, 0.9) (0.8, 0.9) 0.8 0.7 (0.8, 0.9) (0.7, 0.8) 0.9 0.7 (0.9, 0.9) (0.6, 0.7)	Il minimo effetto clinico, la mancanza di effetto dose risposta, le oscillazioni nella frequenza delle OMAR nel tempo nel gruppo di bambini svantaggiati, mettono in dubbio la validità dell'intervento
Bergen <i>et al.</i> , 2004 RCT (doppio cieco)	9.689 bambini 1-17 anni USA	Valutare la sicurezza della vaccinazione antinfluenzale nasale (vaccino trivalente CAIV)	Vaccino CAIV in due dosi o in una dose <i>vs</i> placebo in due dosi o in una dose (28-42 giorni di distanza fra le dosi) Randomizzazione 2 (gruppo di trattamento) a 1 (gruppo placebo)	<ul style="list-style-type: none"> • Rischio di asma • Eventi acuti del tratto respiratorio • Infezioni batteriche sistemiche • Eventi acuti del tratto gastrointestinale • Eventi rari potenzialm associati al virus influenzale <i>wild-type</i> 	RR 4.06 (90% CI 1.29, 17.86) Restanti analisi per età e sottogruppi di eventi mostrano risultati in alcuni casi di ridotto e in alcuni di aumentato rischio	Necessità di ulteriori studi per chiarire se è presente un incremento di rischio di asma

Diagnosi						
Studio	Popolazione/ <i>setting</i>	Obiettivi	Gruppi di comparazione	Variabile di esito	Risultato	Commenti
Karma <i>et al.</i> , 1989	2.911 bambini con otite media (acuta e non). Finlandia	Identificare i segni predittivi di presenza di essudato nell'orecchio medio (apparenza e mobilità della membrana timpanica-MT) Comparazione dell'otoscopia con la miringotomia	Gruppo di bambini con otalgia sottoposti a otoscopia pneumatica e tradizionale. In caso di sospetto versamento endotimpanico veniva eseguita la miringotomia.	MT: iperemia iperemia grave grigiastra di colore anomalo bombè retratta posizione anomala mobilità alterata mobilità molto alterata mobilità poco alterata	Sensibilità Specificità 17-26% 84% 13-24% 92% 67-81% 89-95% 94-99% 73-80% 41-61% 96% 6-19% 88-90% 61-68% 85-87% 94-98% 72-79% 82-84% 85-93% 10-16% 86%	Risultati in bambini con sintomatologia acuta. La miringotomia è stata fatta in 6554 su 11804 visite (55%)
Blomgren <i>et al.</i> , 2004 studio di validazione	309 bambini di età compresa 10 mesi - 6 anni con episodi di OMAR (≥4 nei 12 mesi precedenti o ≥3 nei 6 mesi precedenti) Finlandia	Valutare se la diagnosi di OMA diventa più attendibile utilizzando l' otoscopia pneumatica	Gruppo di bambini con sintomi di OMA sottoposti a otoscopia pneumatica + timpanometria <i>vs</i> stesso gruppo di bambini nei 6 mesi precedenti lo studio	Diagnosi di OMA n. (RAR %) Bambini con numero di episodi di OMA ridotti	824 → 360 (-56%) 76.2% dei bambini	

Diagnosi (continua)						
Studio	Popolazione/ setting	Obiettivi	Gruppi di comparazione	Variabile di esito	Risultato	Commenti
Garbutt <i>et al.</i> , 2003 survey	29 medici (14 ambulatori): 573 visite; 29 questionari USA	Valutare adesione alle linee guida per OMA dei medici di base. Revisione di cartelle: visite per OMA; questionario per comportamenti riferiti		Adesione alle linee guida Revisione di cartelle: criteri diagnostici antibiotico scelto (totale infez.) antibiotico scelto (nuova infez.) antibiotico scelto (fallimento) antibiotico scelto (infez. ricorrente) Questionari: criteri diagnostici antibiotico scelto (nuova infez.) antibiotico scelto (fallimento)	 38% (34, 42%) 66% (62, 70%) 68% (64, 72%) 63% (47, 78%) 50% (33, 57%) 41% (24, 61%) 100% (88, 100%) 83% (64, 94%)	Partecipazione allo studio = 28% (29 su 105 medici contattati). Possibile <i>response bias</i>

Trattamento: vigile attesa						
Studio	Popolazione/ <i>setting</i>	Obiettivi	Gruppi di comparazione	Variabile di esito	Risultato	Commenti
Van Buchem <i>et al.</i> , 1981 studio osser- vazionale serie di casi	4.860 bambini di età 2-12 anni con OMA Ambulatorio Olanda	Valutare l'efficacia di un trattamento minimo in caso di OMA	Trattamento con gocce nasali e antidolorifico. Antibiotico prescrivibile per infezioni concomitanti. Fallimento se non migliora dopo 3 gg o persiste la secrezione dall'orecchio	Bambini curati con trattamento minimo Fallimenti persistenza dei sintomi persistenza della secrezione oltre 14 giorni prescrizione di antibiotico per infez. concomitante *	91.5% 126/4860 (2.7%) 73/4860 (1.5%) 242/4860 (5%)	* Valutazione conservativa ammettendo che questi abbiano ricevuto l'antibiotico in quanto presentavano OMA grave
Little <i>et al.</i> , 2001^ RCT	315 bambini, età 6 mesi-10 anni con OMA Inghilterra	Valutare l'efficacia della strategia di prescrizione antibiotica ritardata per 72 ore se il bambino non migliora	Gruppo trattamento ritardato (164 bambini): riceve la prescrizione solo se dopo 72 ore il bambino non migliora. Informazioni sulla relativa inefficacia della terapia antibiotica dati dal curante seguendo uno schema scritto Gruppo trattamento immediato (151 bambini) riceve subito la prescrizione e informazioni relative all'utilità dell'antibiotico date dal curante seguendo uno schema scritto	Giorni di malattia Cucchiari di paracetamolo Giorni di assenza da scuola Punteggio del dolore Utilizzo degli antibiotici Grado di soddisfazione Effetti collaterali (diarrea)	Trattamento ritardato immediato +1.1 giorni (0.5, 1.5) +0.5 cucchiari (0.3, 0.8) NS NS 24% 98.5% 77% 91% 9% 19%	Il beneficio sui sintomi nei casi trattati immediatamente si verifica soprattutto dopo le prime 24 ore (quando i sintomi si stanno già risolvendo)

Trattamento: vigile attesa (<i>continua</i>)																																																		
Studio	Popolazione/ <i>setting</i>	Obiettivi	Gruppi di comparazione	Variabile di esito	Risultato	Commenti																																												
Little <i>et al.</i> , 2006 RCT	219 dei 315 bambini arruolati nel RCT di Little <i>et al.</i> , 2001 ^	<i>Follow up</i> a 3-12 mesi del RCT Little <i>et al.</i> , 2001 ^ Valutare la presenza di effetti negativi a lungo termine della strategia di vigile attesa	Gruppo trattamento ritardato (120/164 bambini) Gruppo trattamento immediato (99/151 bambini)	Otalgia Buona funzione del bambino (udito, linguaggio, relazioni sociali)	OR 1.0 (0.6, 1.8) OR 1.2 (0.6, 2.2)																																													
McCormick <i>et al.</i> , 2005 RCT	223 bambini da 6 mesi a 12 anni con OMA non grave	Valutare efficacia, sicurezza, accettabilità e costi della strategia trattamento ritardato in bambini con OMA	Gruppo trattamento ritardato (111 bambini) <i>vs</i> gruppo trattamento immediato (112 bambini). I genitori di entrambi i gruppi ricevevano un intervento educativo - 5-10 minuti di colloquio con utilizzo di <i>flip chart</i> che parlano di: <ul style="list-style-type: none"> definizione di OMA cause di OMA caratteristiche di OMA non grave resistenze agli antibiotici costi antibiotici % di risposta agli antibiotici possibili rischi associati alle strategie (incluso mastoidite ed effetti collaterali dei farmaci)- 	Soddisfazione dei genitori Presenza dei sintomi in 10 ^a giornata Dosi di antidolorifico Pneumococchi penicillino-sensibili in 12 ^o giornata Effetti collaterali dei farmaci Complicanze delle OMA Utilizzo antibiotici Costi Giorni persi di scuola Numero di visite successive	<table border="0"> <tr> <td></td> <td>Trattamento ritardato</td> <td>Trattamento immediato</td> <td></td> </tr> <tr> <td>NS</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>+2 punti (su una scala di 35 punti)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>+4 dosi</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>40%</td> <td>11%</td> <td></td> <td>p<0.04</td> </tr> <tr> <td>5%</td> <td>12%</td> <td></td> <td>p 0.06</td> </tr> <tr> <td>Nessuna</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>34%</td> <td></td> <td>100%</td> <td></td> </tr> <tr> <td>11.43 US\$</td> <td></td> <td>47.41 US\$</td> <td></td> </tr> <tr> <td>NS</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>NS</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>		Trattamento ritardato	Trattamento immediato		NS				+2 punti (su una scala di 35 punti)				+4 dosi				40%	11%		p<0.04	5%	12%		p 0.06	Nessuna				34%		100%		11.43 US\$		47.41 US\$		NS				NS				Ricercatori in cieco; esclusi coloro che dispensavano i farmaci e che facevano l' <i>input</i> dei dati
	Trattamento ritardato	Trattamento immediato																																																
NS																																																		
+2 punti (su una scala di 35 punti)																																																		
+4 dosi																																																		
40%	11%		p<0.04																																															
5%	12%		p 0.06																																															
Nessuna																																																		
34%		100%																																																
11.43 US\$		47.41 US\$																																																
NS																																																		
NS																																																		

Trattamento: vigile attesa (<i>continua</i>)						
Studio	Popolazione/ <i>setting</i>	Obiettivi	Gruppi di comparazione	Variabile di esito	Risultato	Commenti
Spiro <i>et al.</i> , 2006 RCT	283 pazienti con OMA (6 mesi-13 anni) Pronto soccorso USA	Valutare <i>l'efficacia della strategia di vigile attesa</i> per OMA	Prescrizione standard verso strategia di vigile attesa. I genitori ricevevano comunque la ricetta di prescrizione antibiotica che potevano utilizzare entro 3 giorni.	Compilazione della ricetta Risoluzione sintomi Effetti indesiderati (diarrea)	RAR 48% (36, 59) NS Diarrea più frequente nel gruppo di controllo (prescrizione standard) a 4-6 e 11-14 giorni	Interviste telefoniche a 4-6, 11-14 e 30-40 giorni Intervistatori in cieco
Glasziou <i>et al.</i> , 2004 RS Cochrane	2.287 bambini (6 mesi-15 anni) con OMA	Valutare <i>l'efficacia degli antibiotici nei bambini con OMA</i>	Prescrizione di antibiotico <i>vs</i> placebo o non trattamento	scomparsa del dolore a 24 h complicanze (perforazione, otite controlaterale, ricorrenze) effetti collaterali farmaci (diarrea, vomito, <i>rash</i>)	NS NS RAR 6% (2, 10) (NNH -16)	

Trattamento: vigile attesa (<i>continua</i>)						
Studio	Popolazione/ <i>setting</i>	Obiettivi	Gruppi di comparazione	Variabile di esito	Risultato	Commenti
Sharland <i>et al.</i> , 2005 studio osservazionale	Bambini di età ≤15 anni Gran Bretagna	Valutare se i cambiamenti nel tasso di prescrizione di antibiotici in età pediatrica correla con la frequenza di complicanze (ascessi peritonsillari, malattia reumatica, mastoidite)	Prescrizioni di antibiotici, visite ambulatoriali e ospedaliere nel 1993 rispetto a quelle del 2002-2003	Modifiche nel tasso di prescrizione (1993-2003) Modifiche nei ricoveri per: malattia reumatica ascesso peritonsillari mastoidite/mastoidectomia Modifiche visite ambulatoriali/invio per: mastoidite/mastoidectomia	Riduzione del 50% nessuna modifica nessuna modifica +19% [6.9/100.000 → 8.2/100.000] -19% [9.4/100.000 → 7.6/100.000]	L'aumento dei casi di mastoidite visti in ospedale concomitante alla riduzione di quelli visti o inviati dall'ambulatorio potrebbe indicare tendenza ad andare direttamente in ospedale in quei casi
Marchetti <i>et al.</i> , 2005 studio osservazionale	169 pediatri di libera scelta 1.277 bambini con OMA (1-14 anni) Italia	Valutare applicabilità e accettabilità della strategia di vigile attesa negli ambulatori pediatrici italiani	<ul style="list-style-type: none"> • applicazione della strategia di vigile attesa di 48-72 ore • trattamento antidolorifico immediato • spiegazione ai genitori 	scomparsa di febbre e dolore in assenza di terapia antibiotica complicanze % trattamento amoxicillina nei bambini che hanno ricevuto un antibiotico	67.6% nessuna 81.2%	Esclusi i bambini con otorrea e otiti medie acute ricorrenti. La strategia è stata ben accettata dai genitori e dai pediatri.

Trattamento: vigile attesa (<i>continua</i>)						
Studio	Popolazione/ <i>setting</i>	Obiettivi	Gruppi di comparazione	Variabile di esito	Risultato	Commenti
Rovers <i>et al.</i> , 2006 RS	6 RCT (doppio cieco); 1.643 pazienti con OMA (6 mesi-12 anni) Vari paesi	Individuare i sottogruppi di bambini per i quali la somministrazione immediata di antibiotico dà maggiore beneficio (non applicazione della strategia di vigile attesa)	Prescrizione di antibiotico <i>vs</i> placebo o non trattamento	Presenza di dolore e/o febbre a 3-7 giorni Sottogruppi individuati (interazione significativa): età <2 aa + otite bilaterale otorrea	IAR 25% (14%, 36%) NNT = 4 IAR 36% (19%, 53%) NNT = 3	L'antibiotico può essere maggiormente utile nei bambini con otorrea o età <2 anni + otite bilaterale. Negli altri bambini la strategia di vigile attesa rimane preferibile.

Trattamento						
Studio	Popolazione/ <i>setting</i>	Obiettivi	Gruppi di comparazione	Variabile di esito	Risultato	Commenti
AA.VV., 2006 studio trasversale di popolazione	Popolazione pediatrica Italia	Valutare l'andamento della copertura vaccinale antiemofilo e la prevalenza di malattie invasive da emofilo	Dati provenienti dal sistema di sorveglianza delle meningiti batteriche coordinato dall'ISS in collaborazione con il Ministero della salute, negli anni 1994-2004	Casi di meningite batterica Casi di meningite da emofilo Copertura dei bambini con vaccino antiemofilo	1994 2004 611 990 118 18 1998 2004 20% 94%	Nel 2004 in tutta Italia ci sono stati 5 casi di malattia invasiva da emofilo nei bambini con meno di 5 anni di età
Verduin <i>et al.</i> , 2002 revisioni narrative		Descrivere l'epidemiologia e quadri clinici causati dalla Moraxella	<ul style="list-style-type: none"> • La <i>Moraxella</i> è frequentemente isolata nei bambini sani (75%) a differenza che negli adulti sani (1-3%) anche se non se ne conosce il motivo • È un patogeno importante nei bambini con malattia polmonare cronica ostruttiva, broncodisplasia, e negli immunodepressi • È isolato frequentemente in corso di OMA; le OMA con isolamento di <i>Moraxella</i> hanno un andamento clinico meno grave 			
Klein 1994 revisione narrativa	11 studi che comparano 18 regimi terapeutici Timpanocentesi eseguita prima di iniziare la terapia e da 2 a 10 giorni dopo l'inizio della terapia	Valutare la clearance spontanea dei batteri isolati nel liquido dell'orecchio medio	Bambini trattati con antibiotici vs bambini trattati con placebo	Clearance spontanea del germe (scomparsa del germe nel gruppo placebo, o nel caso della <i>Moraxella</i> nel gruppo trattato con amoxicillina)	<i>Pneumococco</i> 11% <i>H. Influenzae</i> 52% <i>Moraxella</i> 75%	

Trattamento						
Studio	Popolazione/ setting	Obiettivi	Gruppi di comparazione	Variabile di esito	Risultato	Commenti
Rosenblut <i>et al.</i> , 2006 studio trasversale	543 bambini >3 mesi con OMA Cile	Valutare la sensibilità degli pneumococchi alla penicillina e compararla a quella dell'amoxicillina	Bambini con OMA sottoposti a timpanocentesi	Timpanocentesi positive per pneumococco Pneumococco sensibile penicillina Pneumococco sensibile amoxicillina Sensibilità	216/543 (40%) 112/187 (60%) 177/187 (95%) Penic vs Amoxic OR 0.08 (0.04, 0.18)	Dei 216 pneumococchi isolati, 187 (87%) sono stati testati simultaneamente per amoxicillina e penicillina
Garrison <i>et al.</i> , 2004 RCT	162 bambini con OMA (età >3 mesi) USA	Valutare efficacia e tollerabilità delle dosi elevate di amoxicillina vs le dosi standard nei bambini con OMA	Amoxicillina dosaggio standard (40-45 mg/Kg/ <i>die</i>) vs dosaggio elevato (80-90 mg/Kg/ <i>die</i>) in 3 somministrazioni	fallimenti terapeutici effetti collaterali: <i>rash</i> effetti collaterali: diarrea	Dosi elevate stand NS NS NS	
Garbutt <i>et al.</i> , 2004 studio trasversale	212 bambini di età <7 anni con OMA Ambulatoriale USA	Valutare la prevalenza di pneumococchi non sensibili a dosi standard di amoxicillina e sviluppare linee guida per il trattamento di prima scelta in corso di OMA	Bambini con tampone positivo per pneumococco. Testati per non sensibilità alla penicillina (PNSP) e all'amoxicillina (PNSA)	PNSP/totale bambini PNSP/totale isolati PNSA/totale bambini PNSA/totale isolati	19% (14, 25) 48% (37, 59) 7% (1.5, 13) 3% (0.6, 5)	PNSP: MIC ≥0.12 µg/ml PNSA: MIC >2 µg/ml In conclusione le dosi standard di amoxicillina vanno bene per la maggior parte dei bambini degli USA

Trattamento						
Studio	Popolazione/ <i>setting</i>	Obiettivi	Gruppi di comparazione	Variabile di esito	Risultato	Commenti
Kozyrskyj <i>et al.</i> , 2000 RS Cochrane	Oltre 3.500 bambini (0-18 anni) con diagnosi di OMA	Valutare l'efficacia del trattamento breve con quello tradizionale nella terapia dell'OMA	Bambini trattati con antibiotico per 5 giorni <i>vs</i> bambini trattati con antibiotico per 8-10 giorni	Fallimento terapeutico dopo 8-19 giorni Fallimento terapeutico dopo 20-30 giorni Fallimento terapeutico dopo 30 giorni (nei bambini con meno di 2 anni) Effetti collaterali gastroenterici (presenti solo quando trattamento includeva amoxicillina + clavulanato)	Trattamento breve vs lungo IAR 6% (2, 10)^ IAR 3% (0, 6) NS RAR 7% (-22, 9) NS RAR 6% (4, 8)	^ La differenza scompare quando si prende in considerazione l'eterogeneità degli studi e il <i>bias</i> di valutazione

Trattamento di supporto						
Studio	Popolazione/ <i>setting</i>	Obiettivi	Gruppi di comparazione	Variabile di esito	Risultato	Commenti
Flynn <i>et al.</i> , 2004 RS Cochrane	15 studi di qualità variabile che comprendono 2695 bambini con OMA	Valutare l'efficacia di antistaminici e decongestionanti in bambini con OMA	Bambini con OMA trattati con antistaminici (AI), decongestionanti (DC) da soli o in associazione <i>vs</i> non trattamento	Persistenza OMA a due settimane	AI soli RAR 2% (6%, -2%) NS DC soli IAR 1% (-4%, 5%) NS AI+DC RAR 10% (2%, 18%) Solo studi di qualità RAR 0% (-6%, 7%) NS	RS ritirata dalla Cochrane perché non aggiornata
Foxlee <i>et al.</i> , 2006 RS Cochrane	4 studi, 328 bambini con OMA. Israele, USA	Valutare l'efficacia degli analgesici topici nella riduzione del dolore nei bambini con OMA	Bambini con OMA ricevono in un caso analgesici locali <i>vs</i> olio d'oliva; in tre casi ricevono analgesici locali <i>vs</i> rimedi naturali locali	Riduzione del dolore	Analgesici vs olio d'oliva RAR 26% (7, 45) Studio condotto su 54 pazienti Analgesici vs trattam. naturale RAR NS	I tre studi che usano rimedi naturali hanno un coautore comune Qualità degli studi bassa

Trattamento di supporto (<i>continua</i>)						
Studio	Popolazione/ <i>setting</i>	Obiettivi	Gruppi di comparazione	Variabile di esito	Risultato	Commenti
Garavello <i>et al.</i> , 2005 RCT	44 bambini con rinocongiuntivite allergica da pollini di erba Italia	Valutare l'efficacia dei lavaggi nasali con soluzione salina ipertonica (NaCl 3%)	22 bambini sottoposti a lavaggi nasali 3 volte al giorno <i>vs</i> 22 bambini di controllo (nessun trattamento)	Score clinico (0-16 punti) dopo 6 settimane Assunzione antistaminici dopo 6 settimane (dosi/settimana) Effetti collaterali	Lavaggi Controllo 4 10 0 3 Nessuno	Limiti: manca il gruppo placebo e lo studio non è in cieco
Meltzer <i>et al.</i> , 1983 atti di simposio	Convegno sull'allergia pediatrica USA	Descrizione della classificazione, eziologia, diagnosi e terapia della rinite cronica in età pediatrica. Fra le varie misure riporta il lavaggio nasale con soluzione salina (1,5 g. di sale non iodato in 200 ml di acqua calda spruzzata in una narice con una siringa). Questa pratica augmenta il flusso mucociliare, scioglie il muco, riduce l'infiammazione mucosa, facilita i processi di riparazione, riduce gli starnuti, migliora l'olfatto				
Papsin, McTavish, 2003 RS	8 studi di cui 4 RCT pubblicati dal 1994 al 2001. Pazienti con rinite acuta, allergica, sinusite acuta, cronica, e pazienti chirurgici (ORL)	Valutare l'efficacia dei lavaggi nasali in varie affezioni nasali	I lavaggi nasali migliorano la <i>clearance</i> ciliare; riducono l'uso di altri farmaci; Riducono il numero di visite ambulatoriali; non hanno effetti collaterali, anche se rispetto alla soluzione isotonica, quella ipertonica può causare irritazione della mucosa nasale. Anche se mancano studi robusti, l'utilizzo dei lavaggi nasali con diverse tecniche di instillazione sembrano efficaci. Questo può riflettersi in vantaggi di tipo economico sia per il singolo che per il sistema sanitario			Gli studi identificati sono piccoli e di qualità bassa

Trattamento di supporto (<i>continua</i>)						
Studio	Popolazione/ <i>setting</i>	Obiettivi	Gruppi di comparazione	Variabile di esito	Risultato	Commenti
Schwartz, 1997 lettera	Riferisce di "centinaia" di pazienti (da neonati ad adolescenti) con secrezione nasale mucopurulenta visti in ambulatorio durante 3 anni Austria	<i>Descrivere l'esperienza con i lavaggi nasali</i> praticati in ambulatorio	Soluzione salina preparata con 1,5 grammi di sale non iodato e 115 ml di acqua calda; si distende il bambino e la testa si ruota in modo che la narice più libera stia di sopra. Si instillano 30 ml di soluzione nella narice e si raccoglie (se si vuole esaminare) il liquido contenente muco che fuoriesce dalla narice inferiore. Nei tre anni di pratica ha registrato solo poche complicanze: 8 bambini hanno sviluppato un'otalgia transitoria (meno frequente nei bambini posizionati supini rispetto a quelli seduti). I pazienti sono contenti della procedura e la ripetono a casa traendone giovamento.			

Trattamento: farmacocinetica - farmacodinamica						
Studio	Popolazione/ <i>setting</i>	Obiettivi	Gruppi di comparazione	Variabile di esito	Risultato	Commenti
Craig, Andes 1996 revisione di studi di farmacocinetica/farmacodinamica	5 studi di farmacodinamica e 11 di farmacocinetica condotti su bambini con otite media	Integrare le informazioni derivanti dalla farmacocinetica e dalla farmacodinamica per produrre modelli che predicano la capacità di eradicazione batterica dei farmaci		L'attività battericida degli antibiotici beta-lattamici è di tipo tempo dipendente. È sufficiente che il farmaco beta-lattamico rimanga sopra il tempo MIC per un germe per il 40-50% dell'intervallo fra due somministrazioni per raggiungere una eradicazione batterica dell'80-85%. Il massimo di eradicazione si ha quando il farmaco permane sopra MIC per il 60-70% dell'intervallo fra due dosi. Ulteriori incrementi non modificano la capacità battericida.		
Canafax <i>et al.</i> , 1998 studio di farmacocinetica	34 bambini di età compresa fra 3 mesi e 5 anni con OMA USA	Valutare la farmacocinetica dell'amoxicillina	Bambini con OMA trattati con amoxicillina 40 mg/Kg/ <i>die</i> in 3 somministrazioni sottoposti a timpanocentesi e dosaggio plasmatici del farmaco		La curva plasmatica dell'amoxicillina assunta per os cresce rapidamente, raggiunge il picco dopo 1 - 1,5 ore e poi cala lentamente	
Fonseca <i>et al.</i> , 2003 RCT	66 bambini di età compresa fra 3 e 59 mesi con polmonite Brasile	Descrivere la farmacocinetica dell'amoxicillina in due somministrazioni giornaliere rispetto a quella in tre somministrazioni giornaliere nei bambini con polmonite	Bambini con polmonite non grave, trattati con amoxicillina 50 mg/Kg/ <i>die</i> in due o tre somministrazioni giornaliere		Per germi con MIC di 1 µg/ml due somministrazioni giornaliere sono sufficienti per mantenere una concentrazione di farmaco sopra MIC il 50% dell'intervallo fra le dosi Per germi con MIC di 2 µg/ml 2 somministrazioni giornaliere non sono sempre sufficienti per mantenere una concentrazione di farmaco sopra MIC il 50% dell'intervallo fra le dosi; in questi casi è necessario usare le 3 somministrazioni	

Trattamento: allergia alla penicillina						
Studio	Popolazione/ <i>setting</i>	Obiettivi	Gruppi di comparazione	Variabile di esito	Risultato	Commenti
Borch <i>et al.</i> , 2006 studio trasversale	3.642 pazienti ricoverati: 96 riferiscono storia di allergia alla penicillina Danimarca	Valutare la reale frequenza di allergia alla penicillina e i costi del trattamento dei pazienti etichettati come allergici	Definizione di allergico: sulla base delle cartelle cliniche, anamnesi <i>ad hoc</i> , <i>prick test</i> , <i>challenge</i> con penicillina endovena e penicillina orale, dosaggio IgE, <i>patch test</i>	Allergia riferita Allergia da anamnesi Costo trattamento negli allergici	96/3642 5% 48/3642 2.5% 2.3 volte maggiore	48 dei 96 presunti allergici hanno ricevuto penicillina nel presente o precedenti ricoveri senza avere alcuna reazione avversa. Frequente sopravalutazione del fenomeno. Solo 13 dei 96 pazienti accettano di sottoporsi ai test specifici: solo 1 risulta allergico
Kerr, 1994 studio trasversale	271 pazienti ricoverati: 21 riferiscono storia di allergia alla penicillina Irlanda	Valutare la reale frequenza di allergia alla penicillina fra i pazienti ospedalizzati che riferiscono una storia di allergia	Definizione di allergico: autoriferita e controllata sulla base di anamnesi <i>ad hoc</i>	Allergia riferita Vera allergia (<i>rash</i> generalizzato con dispnea) Veri/riferiti allergici	21/271 8.4% 3/271 1.1% 3/21 14.3%	La definizione di vera allergia si basa sul rilevo anamnestico di reazioni da ipersensibilità di tipo 1. Due dei 21 presunti allergici hanno ricevuto penicillina senza avere alcuna reazione avversa

Trattamento: allergia alla penicillina (<i>continua</i>)						
Studio	Popolazione/ <i>setting</i>	Obiettivi	Gruppi di comparazione	Variabile di esito	Risultato	Commenti
AA.VV., 1991 coorte prospettica	1.790 pazienti di età 5-28 anni con storia di malattia reumatica in profilassi con penicillina benzatina IM Multicentrico Argentina, Cile, Cina, Corea, India, Jamaica, Kuwait, Nuova Zelanda, Taiwan, Thailandia, USA Venezuela	Valutare <i>l'incidenza di reazione allergiche alla penicillina</i> in pazienti in profilassi per pregressa malattia reumatica	Definizione di reazione allergica • <i>immediata</i> : al max entro un'ora dalla somministrazione • <i>accelerata</i> : fra 1-72 ore dalla somministrazione • <i>ritardata</i> : oltre le 72 ore dalla somministrazione	Reazione allergica reazione immediata reazione accelerata reazione ritardata	57/1790 3.2% 4/57 7% 37/57 65% 16/57 28%	Dei 4 pazienti con reazione anafilattica, tutti avevano oltre 12 anni ed erano già in profilassi con penicillina IM da un periodo compreso fra 2 mesi e 7 anni
Kraemer <i>et al.</i> , 1987 studio trasversale	1.497/3.467 bambini di età 0-19 anni Compilano un questionario USA	<i>Analizzare le caratteristiche dei bambini</i> per i quali viene <i>riferita allergia alla penicillina e i costi del trattamento</i> in questi pazienti	Bambini per i quali viene riferita allergia alla penicillina (95) e campione di bambini per i quali non viene riferita allergia (187)	Allergia riferita Sintomi da anafilassi Visite mediche/24 mesi Antibiotici prescritti/24 mesi Costo medio per gli antibiotici prescritti/ paziente/24 mesi	95/1497 6.3% 4/1497 0.003% allergici <i>vs</i> non allergici 5.5 3.3 1.7 0.8 4.6 US\$ 1.7 US\$	31 cicli di penicillina sono stati somministrati ai 95 allergici e solo in un caso si è avuta una reazione avversa (<i>rash</i>)

Trattamento, resistenze							
Studio	Popolazione/ <i>setting</i>	Obiettivi	Gruppi di comparazione	Variabile di esito	Risultato	Commenti	
Granizo <i>et al.</i> , 2000 RS studi ecologici	19 studi sulle resistenze all'eritromicina e consumi di macrolidi (dal 1986 al 1997) Spagna	Valutare la correlazione fra consumo di macrolidi e sviluppo di resistenza all'eritromicina	<ul style="list-style-type: none"> • Consumo di macrolidi <i>long acting</i> (due o una somministrazione al giorno): aumenta dal 1988 (claritromicina) e poi ulteriormente dal 1993 (azitromicina) • La prevalenza di eritromicina-resistenza aumenta progressivamente: prima del 1993 inferiore al 6%; nel 1997 arriva al 29% • L'aumento delle resistenze correla con l'uso di macrolidi <i>long acting</i> ($r=0.86$ $p<0.01$) e non con gli <i>short acting</i> (tre somministrazioni al giorno) ($r=-0.04$ $p=0.9$) 				
Malhotra- Kumar <i>et al.</i> , 2007 RCT	224 volontari sani Belgio	Valutare la correlazione fra consumo di claritromicina e azitromicina e lo sviluppo di resistenze nella flora streptococcica orale	74 volontari trattati con azitromicina, 74 volontari trattati con claritromicina, 76 volontari trattati con placebo Tampone faringeo prima, dopo il trattamento e per i 6 mesi di <i>follow up</i>	Picco dell'aumento della resistenza Aumento assoluto rischio di resistenza (al momento del picco) L'uso della claritromicina correla con la selezione del gene erm(B) che conferisce elevata resistenza ai macrolidi	Claritro 8° giorno 52% (45, 58)	Azitro 4° giorno 60% (54, 67)	A 6 mesi valutazione disponibile solo per 99 volontari (elevate perdite al <i>follow up</i>) Buono il <i>follow up</i> fino a 42 giorni

Trattamento, resistenze (<i>continua</i>)						
Studio	Popolazione/ <i>setting</i>	Obiettivi	Gruppi di comparazione	Variabile di esito	Risultato	Commenti
Vanderkooi <i>et al.</i> , 2005 studio caso controllo	3.339 pazienti (23% pediatrici) con malattia invasiva da pneumococco Canada	Identificare i fattori di rischio per avere un' infezione da germi resistenti alle penicillina, macrolidi, fluorochinoloni	Pazienti con infezione invasiva da pneumococco resistenti comparati con pazienti con infezioni invasive da pneumococco sensibile	Pneumococco R alle penicilline Pneumococco R ai macrolidi Pneumococco R alle penicilline Pneumococco R ai macrolidi Pneumococco R alle penicilline Pneumococco R ai macrolidi Pneumococco R ai macrolidi Pneumococco R ai fluorochinol.	Precedente uso penicilline OR 2.47 p=0.006 OR 1.77 p=0.03 Precedente uso TMP SMX OR 5.97 p<0.001 OR 2.07 p=0.04 Preced. uso azitromicina OR 4.7 p<0.001 OR 9.93 p<0.001 Preced. uso claritromicina OR 3.93 p<0.001 Preced uso fluorochinoloni OR 12.1 p<0.001	Questo tipo di studio rileva una probabilità condizionale di avere resistenze, quindi potrebbe sovrastimare l'associazione fra uso di antibiotici e resistenze*
Gagliotti <i>et al.</i> , 2006b studio caso controllo	1.225 bambini 0-14 anni sottoposti a tampone faringeo per piogene Italia	Studiare la correlazione fra prescrizione di macrolidi e successivo isolamento di piogene resistente all'eritromicina	Bambini con tampone positivo per piogene sensibile e non sensibili ai macrolidi nei 12 mesi precedenti	Piogene eritromicina resistente: azitromicina 3 mesi prima altri macrolidi 3 mesi prima (OR aggiustate, vedi commenti studio Vanderkooi <i>et al.</i> , 2005*)	OR 5.0 (2.9, 8.6) OR 2.2 (1.5, 3.3)	Il livello di resistenze ritorna al livello di base se il macrolide è prescritto più di tre mesi prima dell'isolamento da tampone

Otiti medie acute ricorrenti (OMAR)						
Studio	Popolazione/ <i>setting</i>	Obiettivi	Gruppi di comparazione	Variabile di esito	Risultato	Commenti
Alho <i>et al.</i> , 1996* studio di coorte	222 bambini con OMAR (3 episodi in 6 mesi o 4 episodi in 12 mesi) Finlandia	Studiare il decorso naturale delle OMAR senza chemioprolassi <i>Follow up</i> medio di 22 mesi	Età alla diagnosi di OMAR (moda) <i>Follow up</i> di 6 mesi	evoluzione in OME ricorrenza 1-2 episodi di OMA nessun episodio di OMA	12 mesi 8/222 (4%) 26/222 (12%) 103/222 (46%) 85/222 (38%)	La gran parte dei casi di OMAR si risolve spontaneamente nel tempo. Oltre l'80% dei bambini osservati ha rari o nessun episodio di OMA nel periodo di <i>follow up</i> pur in assenza di chemioprolassi
Alho, 1997 studio di coorte	2.512 bambini selezionati in maniera random da una coorte di oltre 9.000 neonati Finlandia	Valutare come cambia la frequenza di bambini con OMAR a seconda del criterio diagnostico adottato (2, 3 o 4 episodi in 6 mesi)	Bambini con 2 OMA in 6 mesi - n. (%) Bambini con 3 OMA in 6 mesi - n. (%) Bambini con 4 OMA in 6 mesi - n. (%) Per l'evoluzione dei bambini con OMAR vedi Alho <i>et al.</i> , 1996*	825/2512 (34%) 375/2512 (15%) 118/2512 (5%)	Diagnosi di OMA fatta sulla base della clinica + otoscopia pneumatica (nel 90% dei casi confermata con miringotomia)	
Van Heerbeek <i>et al.</i> , 2006 RCT	161 bambini (2-8 anni) con OME persistente bilaterale (da almeno 3 mesi) 7 ospedali Olanda	Valutare l'efficacia del vaccino antipneumococcico coniugato 7-valente (PCV7) seguito dal vaccino polisaccaridico 23-valente (PPSV23) per la OMAR	PCV7 + timpanostomia + PPSV23 vs timpanostomia	Ricorrenza di OME	NS	In tutti i partecipanti è stato posizionato tubo di timpanostomia Assenza di cieco La risposta anticorpale alla vaccinazione è risultata adeguata

Otiti medie acute ricorrenti (OMAR) (<i>continua</i>)						
Studio	Popolazione/ <i>setting</i>	Obiettivi	Gruppi di comparazione	Variabile di esito	Risultato	Commenti
Van Kempen <i>et al.</i> , 2006 RCT	74 bambini (1-7 anni) con OMA frequente (≥ 2 episodi nell'ultimo anno) ospedale Belgio	Valutare l'efficacia del vaccino antipneumococcico coniugato 7-valente (PCV7) seguito dal vaccino polisaccaridico 23-valente (PPSV23) per la OMAR	PCV7 + PPSV23 vs altro vaccino (antiepatite A)	Episodi di OMA	NS	Doppio cieco La risposta anticorpale alla vaccinazione è risultata adeguata La definizione di OMA frequente non coincide con quella di OMA ricorrenti (almeno 4 episodi in 12 mesi)
Brouwer <i>et al.</i> , 2005 RCT	383 bambini (1-7 anni) con OMAR (≥ 2 episodi nell'ultimo anno) ambulatorio ospedaliero Olanda	Valutare l'efficacia del vaccino antipneumococcico coniugato 7-valente (PCV7) seguito dal vaccino polisaccaridico 23-valente (PPSV23) per la OMAR	PCV7 + PPSV23 vs altro vaccino (antiepatite A o B)	Episodi di OMA Qualità della vita associata alla salute a 14 e 26 mesi (<i>score</i>) Stato di salute funzionale a 14 e 26 mesi (<i>score</i>)	NS NS NS	Doppio cieco La definizione di OMA ricorrente utilizzata non coincide con quella di OMAR classica (almeno 4 episodi in 12 mesi)

Otitis medie acute ricorrenti (OMAR) (continua)						
Studio	Popolazione/ setting	Obiettivi	Gruppi di comparazione	Variabile di esito	Risultato	Commenti
Leach, Morris, 2006 RS Cochrane	1.483 bambini con rischio aumentato di OMA (16 RCT) Diversi setting	Valutare l'efficacia del trattamento antibiotico prolungato (almeno 6 mesi) nella prevenzione di OMA , OMA con perforazione e OM cronica suppurativa	Trattamento antibiotico prolungato (1-2 somministrazioni/ <i>die</i> per almeno 6 mesi) verso non trattamento	Episodi di OMA in corso di trattamento: tutti gli studi (16) studi di migliore qualità (7) Episodi di OMA alla sospensione del trattamento Eventi avversi	RAR 25% (17, 34) NNT 4 (3, 6) RAR 18% (9, 28) NNT 5 (3, 11) NS NS	Il beneficio della terapia prolungata è osservato nei bambini con rischio aumentato di OMA Vi è necessità di ulteriori studi che permettano di identificare le sottopopolazioni di bambini in cui l'intervento è particolarmente vantaggioso
Koivunen <i>et al.</i> , 2004 RCT	180 bambini con OMAR (10 mesi - 2 anni) ospedale Finlandia	Identificare la strategia preventiva più efficace per ridurre gli episodi di OMAR	Bambini sottoposti ad adenoidectomia o chemioprolassi verso placebo	Fallimento della strategia (2 nuovi episodi di OMA in 2 mesi o 3 episodi in 6 mesi) Fallimento a 6 mesi Fallimento a 24mesi Fallimento a 6 mesi Fallimento a 24mesi	Adeinoid vs placebo RAR 10% (-9, 29) RAR 0% (-17, 17) Chemioopr vs placebo RAR 18% (-2, 38) RAR 15% (-4, 35)	Doppio cieco nel confronto chemioprolassi vs placebo

Implementazione linea guida						
Studio	Popolazione/ <i>setting</i>	Obiettivi	Gruppi di comparazione	Variabile di esito	Risultato	Commenti
Little <i>et al.</i> , 1997 RCT	716 pazienti di età >3 anni con faringodinia (24% in età pediatrica) 11 ambulatori di medicina di base Inghilterra	Valutare l'effetto medicalizzante della prescrizione di antibiotici in corso di faringodinia	Gruppo 1. Prescrizione di antibiotico per 10 gg Gruppo 2. Nessun antibiotico Gruppo 3. Prescrizione ritardata in caso di mancato miglioramento dopo 3 giorni dalla visita <i>Follow up</i> per 1 anno	Fattori predittivi per una nuova consultazione del curante: trattamento antibiotico immediato uso di antibiotico in precedente episodio di faringodinia numero di viste precedenti per faringodinia ≥ 2 grado di soddisfazione con la prima visita urgenza di tornare a scuola/lavoro	RR aggiustato 1.39 (1.03, 1.89) 1.69 (1.20, 2.37) 1.66 (1.02, 2.71) NS NS	
Pshetizky <i>et al.</i> , 2003 RCT	81 genitori di altrettanti bambini (età 3 mesi - 4 anni) con OMA ambulatorio Israele	Valutare l'efficacia di una breve spiegazione nell'influenzare la decisione dei genitori rispetto all'antibiotico	Gruppo intervento riceve spiegazioni strutturate relative alla natura autolimitante dell'OMA, e alla controversia rispetto al trattamento antibiotico della stessa; gruppo di controllo nessuna educazione. Entrambi ricevono una prescrizione per antibiotico, che nel primo gruppo si raccomanda di usare se i sintomi non migliorano entro 48 ore	Somministrano l'antibiotico Giorno in cui somministrano antibiotico: 1° >2°	Intervento 18/44 (40.9%) 9/18 (50%) 9/18 (50%) Controllo 32/37 (86.5%) 30/32 (93.7%) 1/32 (3.1%)	

Implementazione linea guida (<i>continua</i>)						
Studio	Popolazione/ <i>setting</i>	Obiettivi	Gruppi di comparazione	Variabile di esito	Risultato	Commenti
Kozyrskyj <i>et al.</i> , 2004 studio trasversale	Analisi delle prescrizioni relative a 20.000 bambini (periodo 1996-2000) Canada	Valutare i fattori associati alla non adesione alle linee guida basate su prove di efficacia relative all'utilizzo degli antibiotici	Vengono definiti due criteri per identificare la non aderenza alle linee guida: utilizzo di antibiotico in corso di infezione virale delle alte vie (URI), e utilizzo in prima battuta di un antibiotico (AB) di seconda scelta	Fattori associati all'utilizzo di AB in corso di URI età del curante ≥50 anni pediatra vs medico di base Fattori associati all'utilizzo di AB di II scelta in prima battuta età del curante ≥50 anni pediatra vs medico di base pediatra ospedaliero	 1.21 (1.07, 1.38) 0.51 (0.42, 0.62) 0.78 (0.69, 0.89) 1.27 (1.06, 1.52) 1.65 (1.27, 2.14)	Questi comportamenti scorretti non hanno mostrato una tendenza al miglioramento nel tempo (dal 1996 al 2000)
Butler <i>et al.</i> , 1998 studio qualitativo interviste	21 medici di base e 17 pazienti con faringodinia o infezioni respiratorie Galles	Identificare i fattori che portano alla prescrizione di antibiotici anche quando le prove di efficacia suggerirebbero di non usarli	I dottori, pur consapevoli che gli antibiotici hanno una scarsa efficacia in caso di infezioni della alte vie respiratorie e faringiti, li prescrivono perché ritengono di mantenere così una buona relazione con il paziente. A volte la distinzione fra malattia virale e batterica non è facile. Alcuni professionisti ritengono che opuscoli informativi e campagne mediatiche rivolti ai pazienti possano essere utili. Le aspettative dei pazienti erano raramente esplicitate e in gran parte non soddisfatte. Un terzo dei pazienti si aspettava una prescrizione antibiotica. Le madri erano più disponibili ad accettare una non prescrizione di antibiotico per i propri figli che per se stesse. Il grado di soddisfazione non dipende dal ricevere l'antibiotico quanto dall'essere rassicurato, ricevere chiare informazioni e una prescrizione di analgesico.			

Implementazione linea guida (continua)						
Studio	Popolazione/ setting	Obiettivi	Gruppi di comparazione	Variabile di esito	Risultato	Commenti
Flottorp, Oxman, 2003 studio qualitativo	Professionisti Norvegia	Identificare i fattori di ostacolo che possono impedire l'implementazione di linee guida sulle faringotonsilliti e le infezioni urinarie				<p>Vengono identificati fra i fattori da modificare:</p> <ul style="list-style-type: none"> • aumentare le consulenze telefoniche • ridurre gli esami di laboratorio <p>Gli ostacoli possibili alla modifica di questi fattori sono:</p> <ul style="list-style-type: none"> • la complessità nel modificare la <i>routine</i> • la perdita di guadagni conseguente a un aumento delle consulenze telefoniche • la paura di trascurare malattie gravi • la percezione delle attese del paziente • la mancanza di conoscenze rispetto alle linee guida <p>Gli interventi ipotizzati per superare questi ostacoli sono:</p> <ul style="list-style-type: none"> • supportare il cambiamento all'interno degli ambulatori (riassunti linee guida per pronta consultazione) • dare un incentivo economico per le consulenze telefoniche • predisporre degli opuscoli informativi per i pazienti • fornire al professionista un supporto alle decisioni basato sul computer e sui <i>reminders</i>

Implementazione linea guida (continua)						
Studio	Popolazione/ setting	Obiettivi	Gruppi di comparazione	Variabile di esito	Risultato	Commenti
Flottorp <i>et al.</i> , 2003 studio qualitativo	120 medici di base precedentemente coinvolti nell'implementazione di linee guida sulla faringotonsillite e le infezioni urinarie Norvegia	Identificare i fattori correlati con la mancanza di efficacia del progetto di implementazione delle linee guida Interviste+ osservazioni				Rispondono alla prima intervista telefonica 93% dei professionisti coinvolti. Inviano il secondo questionario postale compilato il 51%. La metà del personale degli ambulatori si è riunita per discutere le linee guida. Il 33% dei professionisti riferisce che la mancanza di tempo può spiegare l'insuccesso del progetto. La maggior parte dei professionisti è d'accordo con le linee guida (solo 4-8% disaccordo) ed è soddisfatta di avere partecipato al progetto che ritiene comunque utile. 87% riferisce di avere cercato di applicare le linee guida. Il 20% non discute mai collegialmente i casi clinici. 18% dei professionisti nel gruppo faringotonsillite e 34% nel gruppo infezioni urinarie ha partecipato ai corsi di formazione offerti. 48% utilizza il <i>software</i> di supporto decisionale nel caso delle faringotonsilliti, 28% nel caso delle infezioni urinarie. Il 34% non utilizza materiale informativo per il paziente. Dall'osservazione diretta sembra che il 45% degli assistenti dei medici non sia coinvolto nel progetto, e che il 18% degli ambulatori non lo sia e che ci siano consistenti problemi di comunicazione interna negli ambulatori. Nessuno di questi fattori però all'analisi uni- e multivariata appare correlato con la variabilità fra ambulatori nell'applicare le linee guida. Sembra che il poco tempo a disposizione, la mancanza di risorse e supporto siano i fattori che possono maggiormente spiegare l'insuccesso del progetto. Fattori organizzativi sono probabilmente fattori cruciali.
Freeman, Sweeney, 2001 studio qualitativo	19 medici di base riuniti secondo la tecnica Balint Inghilterra	Identificare i motivi che ostacolano l'implementazione di interventi basati su prove di efficacia				Sono stati identificati alcuni temi principali: <ul style="list-style-type: none"> • precedenti esperienze personali e professionali • relazione medico-paziente • antagonismo percepito fra medicina primaria e di secondo livello • stato d'animo del professionista in relazione al suo paziente e alle prove di efficacia • problemi logistici I dottori sanno che le parole che useranno con i pazienti possono influenzare la decisione del paziente e la sua adesione ad interventi basati su prove di efficacia

Implementazione linea guida (<i>continua</i>)						
Studio	Popolazione/ <i>setting</i>	Obiettivi	Gruppi di comparazione	Variabile di esito	Risultato	Commenti
Kumar <i>et al.</i> , 2003 studio qualitativo	40 medici di base Interviste secondo la <i>grounded theory</i> Inghilterra	Identificare i fattori che portano alla prescrizione di antibiotici per la faringodinia				<ul style="list-style-type: none"> • I professionisti non sanno identificare a priori i pazienti che si gioveranno della terapia antibiotica • Prescrivono più facilmente ai pazienti più gravi e con problemi socioeconomici per paura che sviluppino più facilmente complicanze • Prescrivono più facilmente quando gli ambulatori sono sovraffollati • Il mantenimento della relazione medico-paziente non è un motivo per prescrivere

Legenda

- BR beneficio relativo
- IAB incremento assoluto del beneficio
- IAR incremento assoluto del rischio
- NNH numero di pazienti da trattare per avere un esito negativo in più
- NNT numero di pazienti da trattare per avere un esito positivo in più
- NS differenza fra i gruppi non significativa
- OMA otite media acuta
- OMAR otite media acuta ricorrente
- OME otite media essudativa
- OR *odds ratio*
- RAB riduzione assoluta del beneficio
- RAR riduzione assoluta del rischio
- RCT studio clinico controllato randomizzato
- RR rischio relativo
- RS revisione sistematica

Allegato 6. Sensibilità agli antibiotici: dati regionali

Tabella 6.1. Sensibilità di *S. pneumoniae*. Sistema di sorveglianza regionale

<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Antibiotici	Pazienti n.	Resistenti % *	Resistenti (R) + intermedi (I) % **
	penicillina	194	1,0	10,8
amoxicillina/ampicillina	162	0,0 [^]	0,6 ^{^ ^}	
cefotaxime/ceftriaxone	92	0,0	1,1	
clindamicina	115	30,4	30,4	
trimethoprim + sulfametossazolo	131	16,8	64,1	
eritromicina	203	36,0	38,9	

* Pazienti con isolamento di microorganismo resistente all'antibiotico testato.

** Pazienti con isolamento di microorganismo resistente o con resistenza intermedia all'antibiotico testato.

[^] Resistenti all'amoxicillina: MIC \geq 8 μ g/ml.

^{^ ^} Totale resistenti all'amoxicillina: include sia i germi resistenti (MIC \geq 8 μ g/ml) sia quelli a sensibilità intermedia (MIC = 4 μ g/ml).

Tabella 6.2. Sensibilità di *H. influenzae*. Sistema di sorveglianza regionale

<i>Haemophilus influenzae</i>	Antibiotici	Pazienti n.	Resistenti % *	Resistenti (R) + intermedi (I) % **
	amoxicillina/ampicillina	198	14,6	14,6
amoxicillina + clavulanato/ ampicillina + sulbactam	186	0,0	0,5	
cefalotina	169	13,6	18,3	
cefuroxime	99	1,0	5,1	
cefotaxime/ceftriaxone	171	0,6	0,6	
trimethoprim + sulfametossazolo	114	21,9	21,9	

* Pazienti con isolamento di microorganismo resistente all'antibiotico testato.

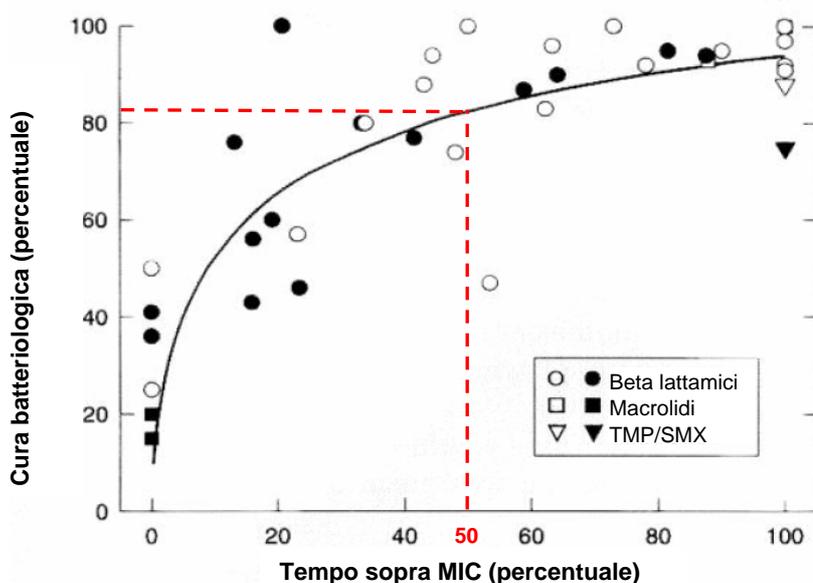
** Pazienti con isolamento di microorganismo resistente o con resistenza intermedia all'antibiotico testato.

Allegato 7. Cenni di farmacocinetica e farmacodinamica

Studi di laboratorio suggeriscono che **l'efficacia dei beta lattamici è tempo dipendente** e non concentrazione dipendente come per altri antibiotici (Craig, Andes, 1996).

Si definisce **MIC₉₀** la concentrazione di farmaco minima che riesce ad inibire la crescita del 90% delle colonie formate da un batterio.

È necessario che la concentrazione plasmatica del beta lattamico superi la MIC₉₀ per il 50% dell'intervallo fra due somministrazioni, per raggiungere un'eradicazione batterica dell'80-85%. Un aumento del tempo sopra MIC oltre il 50% aumenta solo marginalmente la percentuale di eradicazione (*Figura 1*, modificata da Craig, Andes, 1996).



Nel corso di un'infezione quindi, per stabilire il corretto schema terapeutico (numero di somministrazioni) di un antibiotico occorre conoscere:

- le caratteristiche cinetiche dell'antibiotico
- la MIC del germe da eradicare

Uno studio condotto su bambini con infezione polmonare da pneumococco (Fonseca *et al.*, 2003) ha fornito i dati per sviluppare un modello che descrive la farmacocinetica dell'amoxicillina somministrata secondo diversi schemi (50 mg/Kg/die in due o tre somministrazioni giornaliere). La curva che ne risulta, integrata con il livello di MIC

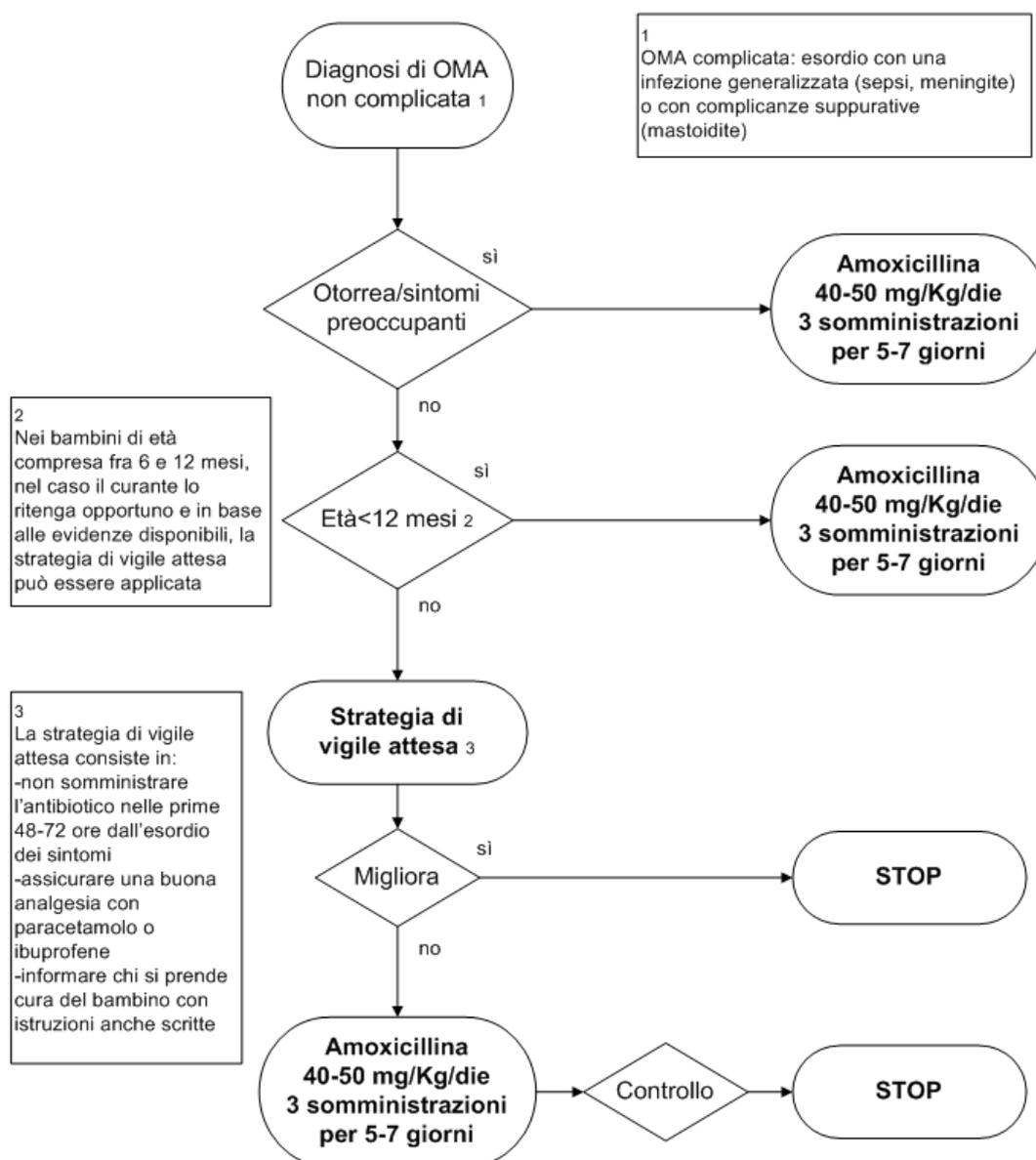
di amoxicillina per lo *S. pneumoniae* (NCCLS, 2002) indica che in caso di infezione da *S. pneumoniae* a resistenza intermedia (MIC 4 µg/ml), la concentrazione plasmatica di amoxicillina al dosaggio di 50 mg/Kg/die rimane sopra il livello di MIC dello pneumococco per circa 4 ore. **Quindi per la cura dello pneumococco è necessario somministrare amoxicillina ogni 8 ore** (il 50% dell'intervallo fra due somministrazioni è infatti 4 ore). Una somministrazione più dilazionata (ogni 12 ore) non permetterebbe invece all'antibiotico di avere una concentrazione plasmatica sufficiente per stare sopra il livello di MIC per il 50% del tempo fra due somministrazioni (che in questo caso è di 6 ore) (Fonseca *et al.*, 2003).

L'aggiunta dell'inibitore delle beta lattamasi non modifica la curva cinetica dell'amoxicillina. **Nel caso in cui ci sia l'indicazione ad utilizzare l'associazione di amoxicillina con clavulanato per il trattamento di infezioni a probabile genesi pneumococcica la terapia va somministrata comunque ogni 8 ore.**

I dati ottenuti in laboratorio sul plasma in corso di infezioni da pneumococco sono utili nella comprensione della terapia dell'OMA dal momento che il tempo sopra MIC calcolato nel plasma ha lo stesso valore di quello calcolato nell'orecchio medio (Craig, Andes, 1996).

Allegato 8. Algoritmo diagnostico-terapeutico

Otalgia in bambino senza patologia di base grave



COLLANA DOSSIER

a cura dell'Agenzia sanitaria regionale

1. Centrale a carbone "Rete 2": valutazione dei rischi. Bologna, 1990. (*)
2. Igiene e medicina del lavoro: componente della assistenza sanitaria di base. Servizi di igiene e medicina del lavoro. (Traduzione di rapporti OMS). Bologna, 1990. (*)
3. Il rumore nella ceramica: prevenzione e bonifica. Bologna, 1990. (*)
4. Catalogo collettivo dei periodici per la prevenzione. I edizione - 1990. Bologna, 1990. (*)
5. Catalogo delle biblioteche SEDI - CID - CEDOC e Servizio documentazione e informazione dell'ISPESL. Bologna, 1990. (*)
6. Lavoratori immigrati e attività dei servizi di medicina preventiva e igiene del lavoro. Bologna, 1991. (*)
7. Radioattività naturale nelle abitazioni. Bologna, 1991. (*)
8. Educazione alimentare e tutela del consumatore "Seminario regionale Bologna 1-2 marzo 1990". Bologna, 1991. (*)
9. Guida alle banche dati per la prevenzione. Bologna, 1992.
10. Metodologia, strumenti e protocolli operativi del piano dipartimentale di prevenzione nel comparto rivestimenti superficiali e affini della provincia di Bologna. Bologna, 1992. (*)
11. I Coordinamenti dei Servizi per l'Educazione sanitaria (CSES): funzioni, risorse e problemi. Sintesi di un'indagine svolta nell'ambito dei programmi di ricerca sanitaria finalizzata (1989 - 1990). Bologna, 1992. (*)
12. Epi Info versione 5. Un programma di elaborazione testi, archiviazione dati e analisi statistica per praticare l'epidemiologia su personal computer. Programma (dischetto A). Manuale d'uso (dischetto B). Manuale introduttivo. Bologna, 1992. (*)
13. Catalogo collettivo dei periodici per la prevenzione in Emilia-Romagna. 2ª edizione. Bologna, 1992. (*)
14. Amianto 1986-1993. Legislazione, rassegna bibliografica, studi italiani di mortalità, proposte operative. Bologna, 1993. (*)
15. Rischi ambientali, alimentari e occupazionali, Attività di prevenzione e controllo nelle USL dell'Emilia-Romagna. 1991. Bologna, 1993. (*)
16. La valutazione della qualità nei Servizi di igiene pubblica delle USL dell'Emilia-Romagna, 1991. Bologna, 1993. (*)

(*) volumi disponibili presso l'Agenzia sanitaria regionale. Sono anche scaricabili dal sito http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/collana_dossier/archivio_dossier_1.htm

17. Metodi analitici per lo studio delle matrici alimentari. Bologna, 1993. (*)
18. Venti anni di cultura per la prevenzione. Bologna, 1994.
19. La valutazione della qualità nei Servizi di igiene pubblica dell'Emilia-Romagna 1992. Bologna, 1994. (*)
20. Rischi ambientali, alimentari e occupazionali, Attività di prevenzione e controllo nelle USL dell'Emilia-Romagna. 1992. Bologna, 1994. (*)
21. Atlante regionale degli infortuni sul lavoro. 1986-1991. 2 volumi. Bologna, 1994. (*)
22. Atlante degli infortuni sul lavoro del distretto di Ravenna. 1989-1992. Ravenna, 1994. (*)
23. 5a Conferenza europea sui rischi professionali. Riccione, 7-9 ottobre 1994. Bologna, 1994.
24. La valutazione della qualità nei Servizi di igiene pubblica dell'Emilia-Romagna 1993. Bologna, 1995. (*)
25. Rischi ambientali, alimentari e occupazionali, Attività di prevenzione e controllo nelle USL dell'Emilia-Romagna. 1993. Bologna, 1995. (*)
26. La valutazione della qualità nei Servizi di igiene pubblica dell'Emilia-Romagna. Sintesi del triennio 1992-1994. Dati relativi al 1994. Bologna, 1996. (*)
27. Lavoro e salute. Atti della 5a Conferenza europea sui rischi professionali. Riccione, 7-9 ottobre 1994. Bologna, 1996. (*)
28. Gli scavi in sotterraneo. Analisi dei rischi e normativa in materia di sicurezza. Ravenna, 1996. (*)
29. La radioattività ambientale nel nuovo assetto istituzionale. Convegno Nazionale AIRP. Ravenna, 1997. (*)
30. Metodi microbiologici per lo studio delle matrici alimentari. Ravenna, 1997. (*)
31. Valutazione della qualità dello screening del carcinoma della cervice uterina. Ravenna, 1997. (*)
32. Valutazione della qualità dello screening mammografico del carcinoma della mammella. Ravenna, 1997. (*)
33. Processi comunicativi negli screening del tumore del collo dell'utero e della mammella (parte generale). Proposta di linee guida. Ravenna, 1997. (*)
34. EPI INFO versione 6. Ravenna, 1997. (*)
35. Come rispondere alle 100 domande più frequenti negli screening del tumore del collo dell'utero. Vademecum per gli operatori di front-office. Ravenna, 1998.
36. Come rispondere alle 100 domande più frequenti negli screening del tumore della mammella. Vademecum per gli operatori di front-office. Ravenna, 1998. (*)
37. Centri di Produzione Pasti. Guida per l'applicazione del sistema HACCP. Ravenna, 1998. (*)
38. La comunicazione e l'educazione per la prevenzione dell'AIDS. Ravenna, 1998. (*)

39. Rapporti tecnici della Task Force D.Lgs 626/94 - 1995-1997. Ravenna, 1998. (*)
40. Progetti di educazione alla salute nelle Aziende sanitarie dell'Emilia Romagna. Catalogo 1995 - 1997. Ravenna, 1999. (*)
41. Manuale di gestione e codifica delle cause di morte, Ravenna, 2000.
42. Rapporti tecnici della Task Force D.Lgs 626/94 - 1998-1999. Ravenna, 2000. (*)
43. Comparto ceramiche: profilo dei rischi e interventi di prevenzione. Ravenna, 2000. (*)
44. L'Osservatorio per le dermatiti professionali della provincia di Bologna. Ravenna, 2000. (*)
45. SIDRIA Studi Italiani sui Disturbi Respiratori nell'Infanzia e l'Ambiente. Ravenna, 2000. (*)
46. Neoplasie. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna, 2000.
47. Salute mentale. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna, 2001.
48. Infortuni e sicurezza sul lavoro. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna, 2001. (*)
49. Salute Donna. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna, 2000.
50. Primo report semestrale sull'attività di monitoraggio sull'applicazione del D.Lgs 626/94 in Emilia-Romagna. Ravenna, 2000. (*)
51. Alimentazione. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna, 2001. (*)
52. Dipendenze patologiche. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna, 2001.
53. Anziani. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna, 2001. (*)
54. La comunicazione con i cittadini per la salute. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna, 2001. (*)
55. Infezioni ospedaliere. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna, 2001. (*)
56. La promozione della salute nell'infanzia e nell'età evolutiva. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna, 2001.
57. Esclusione sociale. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna, 2001.
58. Incidenti stradali. Proposta di Patto per la sicurezza stradale. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna, 2001.
59. Malattie respiratorie. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna, 2001. (*)

60. AGREE. Uno strumento per la valutazione della qualità delle linee guida cliniche. Bologna, 2002.
61. Prevalenza delle lesioni da decubito. Uno studio della Regione Emilia-Romagna. Bologna, 2002.
62. Assistenza ai pazienti con tubercolosi polmonare nati all'estero. Risultati di uno studio caso-controllo in Emilia-Romagna. Bologna, 2002.
63. Infezioni ospedaliere in ambito chirurgico. Studio multicentrico nelle strutture sanitarie dell'Emilia-Romagna. Bologna, 2002.
64. Indicazioni per l'uso appropriato della chirurgia della cataratta. Bologna, 2002. (*)
65. Percezione della qualità e del risultato delle cure. Riflessione sugli approcci, i metodi e gli strumenti. Bologna, 2002. (*)
66. Le Carte di controllo. Strumenti per il governo clinico. Bologna, 2002.
67. Catalogo dei periodici. Archivio storico 1970-2001. Bologna, 2002.
68. Thesaurus per la prevenzione. 2a edizione. Bologna, 2002. (*)
69. Materiali documentari per l'educazione alla salute. Archivio storico 1970-2000. Bologna, 2002. (*)
70. I Servizi socio-assistenziali come area di policy. Note per la programmazione sociale regionale. Bologna, 2002. (*)
71. Farmaci antimicrobici in età pediatrica. Consumi in Emilia-Romagna. Bologna, 2002. (*)
72. Linee guida per la chemiopprofilassi antibiotica in chirurgia. Indagine conoscitiva in Emilia-Romagna. Bologna, 2002. (*)
73. Liste di attesa per la chirurgia della cataratta: elaborazione di uno score clinico di priorità. Bologna, 2002. (*)
74. Diagnostica per immagini. Linee guida per la richiesta. Bologna, 2002. (*)
75. FMEA-FMECA. Analisi dei modi di errore/guasto e dei loro effetti nelle organizzazioni sanitarie. Sussidi per la gestione del rischio 1. Bologna, 2002. (*)
76. Infezioni e lesioni da decubito nelle strutture di assistenza per anziani. Studio di prevalenza in tre Aziende USL dell'Emilia-Romagna. Bologna, 2003. (*)
77. Linee guida per la gestione dei rifiuti prodotti nelle Aziende sanitarie dell'Emilia-Romagna. Bologna, 2003.
78. Fattibilità di un sistema di sorveglianza dell'antibioticoresistenza basato sui laboratori. Indagine conoscitiva in Emilia-Romagna. Bologna, 2003. (*)
79. Valutazione dell'appropriatezza delle indicazioni cliniche di utilizzo di MOC ed eco-color-Doppler e impatto sui tempi di attesa. Bologna, 2003. (*)
80. Promozione dell'attività fisica e sportiva. Bologna, 2003. (*)
81. Indicazioni all'utilizzo della tomografia ad emissione di positroni (FDG - PET) in oncologia. Bologna, 2003. (*)

82. Applicazione del DLgs 626/94 in Emilia-Romagna. Report finale sull'attività di monitoraggio. Bologna, 2003. (*)
83. Organizzazione aziendale della sicurezza e prevenzione. Guida per l'autovalutazione. Bologna, 2003.
84. I lavori di Francesca Repetto. Bologna, 2003. (*)
85. Servizi sanitari e cittadini: segnali e messaggi. Bologna, 2003. (*)
86. Il sistema di incident reporting nelle organizzazioni sanitarie. Sussidi per la gestione del rischio 2. Bologna, 2003. (*)
87. I Distretti nella Regione Emilia-Romagna. Bologna, 2003. (*)
88. Misurare la qualità: il questionario. Sussidi per l'autovalutazione e l'accreditamento. Bologna, 2003. (*)
89. Promozione della salute per i disturbi del comportamento alimentare. Bologna, 2004. (*)
90. La gestione del paziente con tubercolosi: il punto di vista dei professionisti. Bologna, 2004. (*)
91. Stent a rilascio di farmaco per gli interventi di angioplastica coronarica. Impatto clinico ed economico. Bologna, 2004. (*)
92. Educazione continua in medicina in Emilia-Romagna. Rapporto 2003. Bologna, 2004. (*)
93. Le liste di attesa dal punto di vista del cittadino. Bologna, 2004. (*)
94. Raccomandazioni per la prevenzione delle lesioni da decubito. Bologna, 2004. (*)
95. Prevenzione delle infezioni e delle lesioni da decubito. Azioni di miglioramento nelle strutture residenziali per anziani. Bologna, 2004. (*)
96. Il lavoro a tempo parziale nel Sistema sanitario dell'Emilia-Romagna. Bologna, 2004. (*)
97. Il sistema qualità per l'accreditamento istituzionale in Emilia-Romagna. Sussidi per l'autovalutazione e l'accreditamento. Bologna, 2004. (*)
98. La tubercolosi in Emilia-Romagna. 1992-2002. Bologna, 2004. (*)
99. La sorveglianza per la sicurezza alimentare in Emilia-Romagna nel 2002. Bologna, 2004. (*)
100. Dinamiche del personale infermieristico in Emilia-Romagna. Permanenza in servizio e mobilità in uscita. Bologna, 2004. (*)
101. Rapporto sulla specialistica ambulatoriale 2002 in Emilia-Romagna. Bologna, 2004. (*)
102. Antibiotici sistemici in età pediatrica. Prescrizioni in Emilia-Romagna 2000-2002. Bologna, 2004. (*)
103. Assistenza alle persone affette da disturbi dello spettro autistico. Bologna, 2004. (*)

104. Sorveglianza e controllo delle infezioni ospedaliere in terapia intensiva. Indagine conoscitiva in Emilia-Romagna. Bologna, 2004. (*)
105. SapereAscoltare. Il valore del dialogo con i cittadini. Bologna, 2005. (*)
106. La sostenibilità del lavoro di cura. Famiglie e anziani non autosufficienti in Emilia-Romagna. Sintesi del progetto. Bologna, 2005. (*)
107. Il bilancio di missione per il governo della sanità dell'Emilia-Romagna. Bologna, 2005. (*)
108. Contrastare gli effetti negativi sulla salute di disuguaglianze sociali, economiche o culturali. Premio Alessandro Martignani - III edizione. Catalogo. Bologna, 2005. (*)
109. Rischio e sicurezza in sanità. Atti del convegno Bologna, 29 novembre 2004. Sussidi per la gestione del rischio 3. Bologna, 2005.
110. Domanda di cure domiciliare e donne migranti. Indagine sul fenomeno delle badanti in Emilia-Romagna. Bologna, 2005. (*)
111. Le disuguaglianze in ambito sanitario. Quadro normativo ed esperienze europee. Bologna, 2005. (*)
112. La tubercolosi in Emilia-Romagna. 2003. Bologna, 2005. (*)
113. Educazione continua in medicina in Emilia-Romagna. Rapporto 2004. Bologna, 2005. (*)
114. Le segnalazioni dei cittadini agli URP delle Aziende sanitarie. Report regionale 2004. Bologna, 2005. (*)
115. Proba Progetto Bambini e antibiotici. I determinanti della prescrizione nelle infezioni delle alte vie respiratorie. Bologna, 2005. (*)
116. Audit delle misure di controllo delle infezioni post-operatorie in Emilia-Romagna. Bologna, 2005. (*)
117. Dalla Pediatria di comunità all'Unità pediatrica di Distretto. Bologna, 2006. (*)
118. Linee guida per l'accesso alle prestazioni di eco-color doppler: impatto sulle liste di attesa. Bologna, 2006. (*)
119. Prescrizioni pediatriche di antibiotici sistemici nel 2003. Confronto in base alla tipologia di medico curante e medico prescrittore. Bologna, 2006. (*)
120. Tecnologie informatizzate per la sicurezza nell'uso dei farmaci. Sussidi per la gestione del rischio 4. Bologna, 2006. (*)
121. Tomografia computerizzata multistrato per la diagnostica della patologia coronarica. Revisione sistematica della letteratura. Bologna, 2006. (*)
122. Tecnologie per la sicurezza nell'uso del sangue. Sussidi per la gestione del rischio 5. Bologna, 2006. (*)
123. Epidemie di infezioni correlate all'assistenza sanitaria. Sorveglianza e controllo. Bologna, 2006. (*)
124. Indicazioni per l'uso appropriato della FDG-PET in oncologia. Sintesi. Bologna, 2006. (*)

125. Il clima organizzativo nelle Aziende sanitarie - ICONAS. Cittadini, Comunità e Servizio sanitario regionale. Metodi e strumenti. Bologna, 2006. (*)
126. Neuropsichiatria infantile e Pediatria. Il progetto regionale per i primi anni di vita. Bologna, 2006. (*)
127. La qualità percepita in Emilia-Romagna. Strategie, metodi e strumenti per la valutazione dei servizi. Bologna, 2006. (*)
128. La guida DISCERNere. Valutare la qualità dell'informazione in ambito sanitario. Bologna, 2006. (*)
129. Qualità in genetica per una genetica di qualità. Atti del convegno Ferrara, 15 settembre 2005. Bologna, 2006. (*)
130. La root cause analysis per l'analisi del rischio nelle strutture sanitarie. Sussidi per la gestione del rischio 6. Bologna, 2006. (*)
131. La nascita pre-termine in Emilia-Romagna. Rapporto 2004. Bologna, 2006. (*)
132. Atlante dell'appropriatezza organizzativa. I ricoveri ospedalieri in Emilia-Romagna. Bologna, 2006.
133. Reprocessing degli endoscopi. Indicazioni operative. Bologna, 2006. (*)
134. Reprocessing degli endoscopi. Eliminazione dei prodotti di scarto. Bologna, 2006. (*)
135. Sistemi di identificazione automatica. Applicazioni sanitarie. Sussidi per la gestione del rischio 7. Bologna, 2006. (*)
136. Uso degli antimicrobici negli animali da produzione. Limiti delle ricette veterinarie per attività di farmacovigilanza. Bologna, 2006. (*)
137. Il profilo assistenziale del neonato sano. Bologna, 2006. (*)
138. Sana o salva? Adesione e non adesione ai programmi di screening femminili in Emilia-Romagna. Bologna, 2006. (*)
139. La cooperazione internazionale negli Enti locali e nelle Aziende sanitarie. Premio Alessandro Martignani - IV edizione. Catalogo. Bologna, 2006. (*)
140. Sistema regionale dell'Emilia-Romagna per la sorveglianza dell'antibioticoresistenza. 2003-2005. Bologna, 2006. (*)
141. Accredimento e governo clinico. Esperienze a confronto. Atti del convegno Reggio Emilia, 15 febbraio 2006. Bologna, 2007. (*)
142. Le segnalazioni dei cittadini agli URP delle Aziende sanitarie. Report regionale 2005. Bologna, 2007. (*)
143. Progetto LaSER. Lotta alla sepsi in Emilia-Romagna. Razionale, obiettivi, metodi e strumenti. Bologna, 2007. (*)
144. La ricerca nelle Aziende del Servizio sanitario dell'Emilia-Romagna. Risultati del primo censimento. Bologna, 2007. (*)
145. Disuguaglianze in cifre. Potenzialità delle banche dati sanitarie. Bologna, 2007. (*)

146. Gestione del rischio in Emilia-Romagna 1999-2007. Sussidi per la gestione del rischio 8. Bologna, 2007. (*)
147. Accesso per priorità in chirurgia ortopedica. Elaborazione e validazione di uno strumento. Bologna, 2007. (*)
148. I Bilanci di missione 2005 delle Aziende USL dell'Emilia-Romagna. Bologna, 2007. (*)
149. E-learning in sanità. Bologna, 2007. (*)
150. Educazione continua in medicina in Emilia-Romagna. Rapporto 2002-2006. Bologna, 2007. (*)
151. "Devo aspettare qui?" Studio etnografico delle traiettorie di accesso ai servizi sanitari a Bologna. Bologna, 2007. (*)
152. L'abbandono nei Corsi di laurea in infermieristica in Emilia-Romagna: una non scelta? Bologna, 2007. (*)
153. Faringotonsillite in età pediatrica. Linea guida regionale. Bologna, 2007. (*)
154. Otite media acuta in età pediatrica. Linea guida regionale. Bologna, 2007. (*)
155. La formazione e la comunicazione nell'assistenza allo stroke. Bologna, 2007. (*)
156. Atlante della mortalità in Emilia-Romagna 1998-2004. Bologna, 2007. (*)
157. FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato. Bologna, 2007. (*)