

MeB – Pagine Elettroniche

Volume VIII

Ottobre 2005

numero 8

OCCHIO ALL'EVIDENZA

L'antibiotico serve poco se somministrato nei primi giorni in corso di otite media acuta

Daniele Radzik

U.O di Pediatria Ospedale San Giacomo Castelfranco Veneto (TV)

Indirizzo per corrispondenza: dradzik@tiscali.it

A randomized, double-blind, placebo-controlled noninferiority trial of amoxicillin for clinically diagnosed acute otitis media in children 6 months to 5 years of age.

Le Saux N, Gaboury I, Baird M, Klassen TP, McCormick J, Blanchard C, Pitters C, Sampson M, Moher D. CMAJ 2005;172(3):335-41.

Questo studio è scaricabile gratuitamente all'indirizzo web: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15684116&query_hl=3

DOMANDA

Nei bambini di età 6 mesi-5 anni con otite media acuta insorta di recente, il placebo è non inferiore all'amoxicillina nel risolvere clinicamente i sintomi e nel ridurre la febbre ed il dolore?

METODI

Disegno: Studio Randomizzato Controllato (SRC) vs. placebo; l'assegnazione dei pazienti nei rispettivi gruppi di intervento è stata effettuata secondo una sequenza generata da un computer, stratificata per centro e per età (da 6 mesi a 2 anni e da 2 anni a 5 anni), a blocchi di 4-6 pazienti.

Occultamento della lista di randomizzazione: eseguito, la sequenza di randomizzazione era accessibile soltanto al farmacista.

Cecità: doppio cieco (investigatori, pazienti, valutatori della timpanometria).

Periodo di follow-up: 3 mesi.

Sede: 3 centri (I composto da pediatri e medici di famiglia, II da medici specializzati in Medicina d'Emergenza, III ambulatorio pediatrico) a Ottawa (Canada).

Partecipanti: 512 bambini di età 6 mesi-5 anni (gruppo 6 mesi-2 anni: 37%, 51% maschi) con recente comparsa (< 4 giorni) di sintomi riferibili a flogosi delle alte vie respiratorie

+ dolore all'orecchio o febbre ($t > 38^\circ$) ed evidenza di effusione dell'orecchio medio, definita dalla presenza di ≥ 2 dei seguenti segni: opacità, alterata motilità sulla base dell'otoscopio pneumatico, arrossamento o rigonfiamento (o entrambi) della membrana timpanica. Criteri di esclusione: allergia alla penicillina o amoxicillina o ipersensibilità all'ibuprofene o all'aspirina, trattamento antibiotico nei 14 gg. precedenti, sospetto clinico di sepsi o di mastoidite, otorrea, malattie concomitanti come sinusite o polmonite, precedenti interventi all'orecchio medio, inserzione di tubi di drenaggio, storia di otite media acuta ricorrente (> 4 episodi in 12 mesi), compromissione del sistema immunitario, anomalie cranio-facciali, qualsiasi malattia cronica o genetica.

INTERVENTO

Amoxicillina in sospensione (60 mg/kg/die:3) o placebo X 10 giorni. I genitori somministravano anche ibuprofene sospensione (5 mg/kg se peso < 10 Kg, 10 mg/kg/dose se peso > 10 kg) ogni 8 ore su richiesta, se fosse stato presente dolore o febbre X 5 giorni e codeina elisir (1 mg/kg) al bisogno X 2 giorni.

EVENTI CONSIDERATI

L'evento primario considerato è stato la frequenza di risoluzione clinica dei sintomi a 14 giorni, definita come mancata ricetta di un antibiotico (se non l'amoxicillina nel gruppo attivo), verificata mediante contatto telefonico dopo 1, 2, 3 giorni dalla randomizzazione e mediante un questionario somministrato fra il 10° e il 14° gg. Se in 3° giornata i genitori riferivano un mancato miglioramento o un peggioramento dei sintomi veniva effettuata una visita di controllo in PS presso un medico o in clinica presso un pediatra, che decideva, a sua discrezione, in caso di segni di otite media acuta non risolta (febbre, irritabilità, segni otoscopici di malattia, presenza di complicazioni come mastoidite o malattia invasiva) di iniziare un trattamento antibiotico. Gli eventi secondari includevano: la presenza di dolore, febbre e il livello di attività nei primi 3 giorni di malattia, di rash o di diarrea nei primi 14 giorni, il numero di ricadute e di otiti medie con effusione (accertate mediante timpanometria eseguita da un'infermiera specializzata e interpretata da un medico ORL "cieco" al trattamento) a 1 e 3 mesi.

FOLLOW-UP DEI PAZIENTI

Il 92% ha completato i 3 mesi di follow-up. Per l'esito primario è stata eseguita sia l'analisi "per protocollo" che "intention to treat". Per gli esiti secondari l'analisi "per protocollo".

PRINCIPALI RISULTATI

In base a criteri di score di gravità precedentemente pubblicati (1) gli autori hanno riscontrato un'otite media acuta lieve nel 5.7% dei casi, moderata nell'81.1% e grave nel 13.3%.

Per l'esito primario (la risoluzione clinica dei sintomi) gli autori hanno trovato complessivamente considerando tutte le età, una differenza significativa, ma modesta in favore dell'amoxicillina, rispetto al placebo, alla fine dei 14 giorni, nell'analisi "per protocollo" (tabella 1), confermata anche dall'analisi "intention to treat": IAB=10.4%, NNT 10 (per mancanza di dati non abbiamo potuto però calcolare in questo caso gli Intervalli di Confidenza relativi). Quando i bambini sono stati stratificati per età l'amoxicillina ha dimostrato un modesto

e non significativo vantaggio terapeutico rispetto al placebo, nel gruppo 6-23 mesi ed uno modesto, ancorché significativo nel gruppo 2-5 anni (tabella 1). Per gli esiti secondari il gruppo trattato con amoxicillina rispetto al placebo ha presentato una riduzione significativa nella frequenza della febbre del 53% e del dolore del 34% in II giornata (tabella 2), con perdita però della significatività statistica in III giornata per quanto riguarda il dolore ($p=0.20$). Il consumo medio giornaliero di analgesici è risultato statisticamente minore in II giornata con l'amoxicillina, ma di rilevanza clinica marginale (1.4 dosi vs 1.7 dosi/die). Nessuna differenza significativa per quanto riguarda la differenza nella frequenza di ricadute di OMA (Otite media Acuta) e di OME (Otite Media con Effusione) dopo 1 e 3 mesi e di eventi avversi come diarrea o rash cutaneo nell'arco di 14 giorni (tabella 3).

Evento	amoxi	placebo	IAB ¹ (IC 95%)	NNT ¹ (IC)
Frequenza risoluzione clinica				
Tutte le età	93%	84%	8.6% (da 3.0 a 14.4)	11 (da 7 a 35)
6-23 mesi	85%	79%	6.1% (da -5.2 a 17.1)	NS
2-5 anni	97%	87%	9.7% (da 3.8 a 16.3)	10 (da 6 a 32)

1. IAB = Incremento Assoluto del Beneficio e NNT = Number Needed to Treat con IC 95% = Intervalli di Confidenza al 95% ricavati dai dati dell'articolo e calcolati con il programma Confidence Interval Analysis 2.1.1

Analisi per protocollo

Evento	amoxi	placebo	RRR ² (IC 95%)	NNT ² (IC)
Frequenza febbre in II giornata	15%	31%	53% (da 34 a 67)	6 (da 4 a 10)
Frequenza dolore in II giornata	22%	33%	34% (da 12 a 50)	9 (da 5 a 28)
Numero medio di dosi di analgesici in II giornata	1.4	1.7	Differenza media: -0.3 (da -0.52 a -0.08)	

2. RRR = Riduzione Relativa del Rischio, NNT = Number Needed to Treat, Differenza media con IC 95% = Intervalli di Confidenza al 95% ricavati dai dati dell'articolo e calcolati

I criteri per la non inferiorità non sono stati soddisfatti perché il limite superiore di questi Intervalli di Confidenza è > 10% (la differenza clinicamente importante)

con il programma Confidence Interval Analysis 2.1.1

Analisi "per protocollo".

Evento	amoxi	placebo	IRR ³ (IC 95%)	NNH ³ (IC)
Eta' 6-23 mesi - diarrea	22%	18%	22% (da -31 a 116)	NS
Eta' 6-23 mesi - rash cutaneo	15%	10%	49% (da -33 a 231)	NS
Eta' 2-5 anni - diarrea	4%	7%	RRR 39% (da -63 a 77)	NS
Eta' 2-5 anni - rash cutaneo	3%	7%	RRR 63% (da -31 a 88)	NS
Ricadute OMA a 1 mese	11%	16%	RRR 34% (da -4 a 58)	NS
Ricadute OMA a 3 mesi	18%	20%	RRR 8% (da -35 a 36)	NS
OME a 1 mese	29%	35%	RRR 16% (da -10 a 36)	NS
OME a 3 mesi	25%	22%	IRR 14% (da -18 a 59)	NS

3. IRR = Incremento Relativo del Rischio, RRR = Riduzione Relativa del Rischio, NNH = Number Needed to Harm e Number Needed to Treat con IC 95% = Intervalli di Confidenza al 95% ricavati dai dati dell'articolo e calcolati con il programma Confidence Interval Analysis 2.1.1

CONCLUSIONI

Nei bambini con otite media acuta di recente comparsa il placebo non risulta equivalente (non inferiore) all'amoxicillina nell'ottenere la risoluzione dei sintomi e nel ridurre il dolore e la febbre nei primi 3 giorni di malattia. Bisogna considerare anche che l'opzione "wait and see" era associata ad una scomparsa spontanea della sintomatologia nella maggior parte dei bambini (84.2%).

COMMENTO

Questo studio randomizzato canadese tutto (o quasi) al femminile di Nicole, Isabelle, Marian, Terry, Johnna, Colline, Carrol e Margaret (c'è solo David a rappresentare i maschi) presenta una validità interna particolarmente robusta: sono stati infatti seguiti i requisiti consigliati dalla dichiarazione CONSORT (2), per la stesura di un trial di questo tipo (risultano adeguati e sufficientemente discussi il metodo della randomizzazione, l'occultamento della lista di assegnazione, il doppio cieco, l'analisi "intention to treat"; la numerosità campionaria è ampia, il follow-up è > 90%). Gli autori hanno voluto verificare l'ipotesi che il placebo sia non inferiore all'amoxicillina nel trattamento iniziale dell'otite media acuta nei bambini di età 6 mesi-5 anni. Questo genere di disegno

si discosta da quello tradizionale a cui siamo abituati, che confronta la differenza fra 2 trattamenti partendo dall'ipotesi nulla che essa sia 0. I valori di significatività della p trovati precisano quanto i risultati siano compatibili con tale ipotesi: quando questa probabilità è piccola ($<5\%$) noi rigettiamo l'ipotesi nulla ed accettiamo quella "alternativa" che la differenza osservata non sia 0; nel fare ciò non chiariamo però se un trattamento sia migliore o peggiore dell'altro e rimaniamo in questa incertezza. Se il valore della p è $> 5\%$, invece di dichiarare questo risultato come "indeterminato", lo definiamo come negativo e concludiamo che non c'è differenza fra i due trattamenti. Ma cadiamo così come afferma Sackett (3) nella trappola di credere come "l'assenza di una prova di differenza fra due terapie costituisca la prova di un'assenza della loro differenza". Una soluzione a queste incertezze è rappresentata dagli studi di "equivalenza" o di "non inferiorità": gli autori definiscono prima dell'inizio del trial quale sia a loro giudizio, il limite di "accettabile" inferiorità di un trattamento rispetto all'altro; nel nostro caso gli investigatori hanno deciso di "tollerare" una differenza massima fra amoxicillina e placebo del 10%. Ma poiché il limite superiore degli Intervalli di Confidenza del risultato dell'evento primario supera tale valore (è 14.4%) non è stato possibile confermare l'ipotesi che il placebo fosse "equivalente" ("non inferiore") all'amoxicillina. In realtà la superiorità dell'antibiotico nei confronti del placebo è modesta: dobbiamo trattare immediatamente 11 pazienti con amoxicillina per prevenire un fallimento (prescrizione di un antibiotico entro 14 gg.); per giunta il vantaggio avviene "grazie" ai bambini più grandicelli (2-5 anni), perché la differenza non raggiunge la significatività statistica nel gruppo 6-23 mesi. Questo diverso comportamento nei due gruppi di età potrebbe dipendere dal fatto che i bambini più grandi si erano presentati all'osservazione in uno stadio più avanzato della malattia o semplicemente la relativamente scarsa numerosità campionaria nel gruppo dei bambini più piccoli può aver provocato un errore di tipo II o beta (affermare che non esiste una differenza, quando essa in realtà esiste), come testimonierebbe l'ampiezza degli Intervalli di Confidenza. Modesta anche l'azione dell'amoxicillina sulla riduzione della febbre e del dolore (rispettivamente NNT di 6 e di 9). Nessun effetto favorevole infine nel lungo termine sulla frequenza di ricorrenza di OMA e OME a 1 e 3 mesi.

Nonostante la buona qualità metodologica con cui questo studio è stato condotto rimangono alcune perplessità: 1) non viene precisata la definizione utilizzata di febbre e dolore, due eventi "influenzati" nei primi 3 giorni di malattia dall'antibiotico. E questo ci sorprende non poco; 2) la diagnosi di otite media acuta e di "mancato miglioramento" che determinava poi l'introduzione dell'antibiotico si è basata solo sul giudizio soggettivo del medico e non in modo più rigoroso, anche se di più difficile attuazione, sulla timpanocentesi; 3) solo 1/3 dei genitori ha riconsegnato le bottigliette vuote dei farmaci dopo 1 mese, rendendo inattendibile un giudizio sulla reale compliance al trattamento; 4) soltanto metà dei bambini che presentavano i criteri di eleggibilità è stato poi sottoposto alla randomizzazione: nonostante la mancata partecipazione sia stata documentata e motivata il numero appare piuttosto alto.

L'opzione "wait and see" in corso di OMA iniziale, la cui validità era stata suggerita da ben tre Revisioni di Studi Randomizzati (4,5,6), che avevano concluso come un trattamento antibiotico immediato avesse solo un modesto effetto, è stata già attuata con successo nella pratica clinica 20 anni fa dal Collegio Olandese dei General Practitioners (7) e più recentemente negli Stati Uniti dal Cincinnati Pediatric Research Group (8) e in Italia dall'Associazione Culturale Pediatri (9); quest'ultimo studio osservazionale prospettico, ha dimostrato come Linee Guida pratiche basate sull'osservazione iniziale, permettevano di evitare il trattamento antibiotico in 2 bambini su 3 affetti da OMA. Lo studio di Le Suax et al. conferma l'efficacia di questa strategia comportamentale, nelle prime 48-72 ore di OMA non solo nei bambini di 2-5 anni, ma anche in quelli di 6 mesi-2 anni, rendendo così meno restrittivi i criteri riportati dalle Linee Guida dell'American Academy of Pediatrics, che in quest'ultima fascia di età, ammettono l'attesa solo nei casi di diagnosi incerta e di malattia non grave (10).

Anche se la diagnosi di otite media acuta è sicura (rapida comparsa dei sintomi, segni di versamento endotimpanico, segni e sintomi di infiammazione della membrana timpanica) e la malattia non è severa (lieve otalgia e febbre $< 39^\circ$ nelle 24 ore precedenti) il trattamento iniziale dovrebbe essere solamente analgesico. E' sempre necessario comunque un attento follow-up nei giorni successivi per valutare la necessità di un antibioticoterapia successiva. Affinché questo comportamento venga adottato come pratica corrente è poi fondamentale implementarne la diffusione sia tra i medici, coinvolgendoli per esempio in ampi studi osservazionali (9) sia tra i genitori, con i quali è necessario condividere il processo decisionale (11).

Bibliografia

- Dagan R, Leibovitz E, Greenberg D, Yagupsky P, Fliss DM, Leiberman A. Early eradication of pathogens from middle ear fluid during antibiotic treatment of acute otitis media is associated with improved clinical outcome. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17(9):776:82.
- Moher D, Schulz KF, Altman G. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet* 2001;357:1191-1194.
- Sackett DL. Superiority trials, non-inferiority trials and prisoners of the 2-sided null hypothesis. *Evid Based Med* 2004;9:38-39.
- Glasziou PP, Del Mar CB, Sanders SL, Hayem M. Antibiotics for acute otitis media in children [Cochrane review]. In: *The Cochrane Library*. Issue 1. Chichester, United Kingdom: John Wiley and Sons, Ltd; 2004.
- Del Mar C, Glasziou P, Hayem. Antibiotics indicated as initial treatment for children with acute otitis media? A meta-analysis. *BMJ* 1997;314:1526-1529.
- Takata GS, Chan LS, Shekelle P, Morton SC, Mason W, Marcy SM. Evidence assessment of management of acute otitis media: I. The role of antibiotics in treatment of uncomplicated acute otitis media. *Pediatrics* 2001;108:239-247.

- Van Buchem FL, Peeters MF, van't Hof MA. Acute otitis media: a new treatment strategy. *BMJ* 1985;290:1033-37.
- Siegel RM, Kiely M, Bien JP. Treatment of otitis media with observation and a safety-net antibiotic prescription. *Pediatrics* 2003;112:527-531.
- Marchetti F, Ronfani L, Conti Nibali S, Tamburlini G for the Italian Study Group on Acute Otitis Media. Delayed prescription may reduce the use of antibiotics for acute otitis media. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159:679-684.
- Autori vari Pediatric Clinical Practice Guidelines and Policies. American Academy of Pediatrics 2005 5th ed. pag 141-153.
- Finkelstein JA, Stille CJ, Rifas-Shiman SL, Goldmann D. Watchful waiting for acute otitis media: are parents and physicians ready? *Pediatrics* 2005;115:1466-1473.