

MeB – Pagine Elettroniche

Volume XI

Novembre 2008

numero 9

OCCHIO ALL'EVIDENZA

La lignocaina in gocce, somministrata nel condotto uditivo, è efficace nel ridurre l'otalgia nell'otite media acuta (OMA)

Daniele Radzik

Pediatra di famiglia, Asolo (Treviso)

Indirizzo per corrispondenza: dradzik@tiscali.it

Topical lignocaine for pain relief in acute otitis media: results of a double-blind placebo-controlled randomised trial

Bolt P, Barnett P, Babl FE, Sharwood LN. *Arch Dis Child* 2008;93:40-44.

DOMANDA

Nei bambini di 3-17 anni di età, con otalgia e OMA, la terapia topica con gocce di lignocaina acquosa è efficace nel ridurre l'intensità del dolore ?

L'otite media acuta (OMA) è una malattia molto frequente nell'infanzia, tanto da colpire l'83% dei bambini, almeno una volta nei loro primi 3 anni di vita¹. La terapia antibiotica per via generale, spesso prescritta in quest'occasione, in fase precoce, fornisce solo minimi benefici² (nessuna diminuzione del dolore dopo 24 ore e soltanto una riduzione relativa del 30% a 2-7 giorni, nessuna influenza sulla possibilità di ricorrenza dell'OMA o sulla frequenza di comparsa di altre complicazioni incluso l'ipoacusia): considerando la spontanea risoluzione dei sintomi nell'80% dei casi, sarebbe necessario trattare 15 bambini con l'antibiotico (Intervallo di Confidenza al 95% da 11 a 24), per evitare che uno di essi abbia dolore dopo 2 giorni ! Appare quindi chiaro che il punto cruciale del trattamento è rappresentato dal controllo della sintomatologia; non vi sono però indicazioni certi sulla strategia migliore da seguire in questi casi, perché mancano studi randomizzati di buona qualità sull'argomento, come documentato da una recente Revisione Sistemática della *Cochrane*³. Poiché la lignocaina idrocloride è un'anestetico locale a rapida comparsa d'azione (picco in 2-5 minuti) e durata dell'effetto di 30-45 minuti, si cercò di verificare, con questo Studio Clinico Randomizzato (SCR) in doppio cieco, se questo preparato potesse avere un ruolo efficace nel controllo del dolore associato ad OMA.

I RISULTATI DI QUESTO STUDIO SONO VALIDI?

L'assegnazione dei pazienti nei gruppi di trattamento è stata effettuata in modo randomizzato?

Sì. L'assegnazione dei pazienti viene riferita essere avvenuta in modo "casuale", anche se gli autori non forniscono alcun particolare in merito, in blocchi di 10. Sono stati arruolati pazienti di età 3- 17 anni (media 5.8 anni), che si erano presentati fra l'ottobre 2003 e il luglio 2004 al Pronto Soccorso del *Royal Children's Hospital* di Parkville, Victoria (Australia), per un dolore all'orecchio comparso < 3 giorni prima e a cui obiettivamente era stata riscontrata, nella fase di triage, un' otite media acuta (presenza di membrana timpanica eritematosa, opacata ed estroflessa). 63 bambini (maschi 49%) sono stati randomizzati a ricevere:

- I Gruppo (n= 31): lignocaina acquosa al 2% 3 gocce
- II Gruppo (n= 32): soluzione fisiologica (placebo) 3 gocce

nel condotto uditivo dolente, con il padiglione tenuto in posizione sollevata per 5 minuti. Se il dolore era bilaterale veniva per primo trattato l'orecchio più dolente. Coloro che non avevano assunto analgesici nelle 4 ore precedenti ricevevano anche 15 mg/kg di paracetamolo. Venivano esclusi i pazienti che risultavano avere perforazione timpanica o un tubo di ventilazione in situ, o che erano allergici all'anestetico locale o al paracetamolo o che soffrivano di epilessia o di malattie cardiache, epatiche o renali.

IL FOLLOW-UP È STATO COMPLETO?

No, ma solo 3 partecipanti su 63 (5%) non hanno completato lo studio (non è stato possibile raggiungerli telefonicamente). Le perdite sono state così esigue, che anche eseguendo l'analisi dello scenario peggiore i risultati ottenuti non si sarebbero modificati.

TUTTI I PAZIENTI SONO STATI ANALIZZATI NEI RISPETTIVI GRUPPI DI RANDOMIZZAZIONE?

Questa domanda serve a verificare se l'analisi degli esiti sia stata eseguita secondo il principio ITT (Intention-To-Treat), che include tutti i soggetti indipendentemente dall'aver assunto la terapia o portato a termine lo studio; in questo modo si realizza una situazione simile a quella del mondo reale, dove non tutti i pazienti aderiscono al trattamento; prendere in considerazione solo coloro che hanno perfettamente aderito al trattamento (analisi "per protocollo") darebbe una visione eccessivamente ottimistica degli effetti dell'intervento, non corrispondente alla vita di ogni giorno.

Gli autori nel capitolo *Statistical Analysis* si avvertano che, in effetti, questo tipo di analisi è stato realizzato: non solo ma

hanno ricontrollato i loro calcoli tenendo conto anche di 2 soggetti che, successivamente all'arruolamento, avevano ottenuto subito una risoluzione del dolore (e che quindi non avevano assunto alcuna goccia topica): il risultato finale non è stato molto diverso.

Il potere dello studio era adeguato e la Minima Differenza considerata clinicamente rilevante, per quanto riguarda l'evento primario (la % di pazienti che otteneva una riduzione del 50% dell'intensità del dolore entro 30') che avrebbe dimostrato la superiorità della lignocaina sul placebo, era stata fissata dagli autori nell'ordine del 50% (80% dei pazienti nel gruppo lignocaina e 40% di quelli nel gruppo placebo dovevano ottenere questa riduzione entro quel dato tempo).

I GRUPPI ERANO SIMILI ALL'INIZIO DELLA SPERIMENTAZIONE?

In uno Studio Clinico Randomizzato (SCR) è necessario controllare se qualche differenza nelle caratteristiche di partenza dei due gruppi possa aver influenzato i risultati. In questo caso i 2 gruppi risultavano statisticamente simili per quanto riguarda le principali caratteristiche di partenza [età, sesso, score del dolore al tempo 0 (6.8 su 10), utilizzo di analgesici orali in precedenza, contemporaneamente o successivamente allo studio].

A ECCEZIONE DELL'INTERVENTO SPERIMENTALE, I GRUPPI SONO STATI TRATTATI IN MODO UGUALE?

Sì. L'intensità del dolore, riferita dal paziente, veniva rilevata a tutti al momento del triage prima dell'arruolamento, poi, all'inizio dello studio (tempo 0) e dopo 10'-20'-30'. Anche il medico dava una sua valutazione all'inizio e dopo 30'. Per i punteggi venivano utilizzate la scala del dolore a "faccine" (Scala di Bieri riveduta), se i bambini avevano un'età < 6 anni o la Scala Analogica Visuale (score da 0 a 10), per età superiori. Un'ulteriore dose di analgesico orale veniva somministrata, se necessario, su indicazione medica dopo 10' - 30' dall'inizio del trial; le gocce analgesiche topiche venivano portate anche a casa con l'indicazione di assumerne 3 in

caso di otalgia, con frequenza massima ogni 3 ore per 24 ore e con l'avvertenza di interromperne l'uso se fosse comparso otorrea. Antibiotici orali in aggiunta potevano essere prescritti su indicazione del curante. Tutti i pazienti ricevevano una telefonata il giorno successivo e dopo 1 settimana per valutare il decorso clinico, gli eventuali eventi avversi e la frequenza di utilizzo dei farmaci.

I pazienti, i medici ed il personale addetto alla sperimentazione, erano ciechi rispetto al trattamento assegnato?

Lo studio viene riferito effettuato in doppio cieco: sia gli investigatori che i valutatori degli eventi e gli stessi pazienti erano all'oscuro del tipo di terapia somministrata. Gli autori ci segnalano come sia la soluzione di lignocaina, che quella placebo (fisiologica) fossero incolori, inodori, presentate in identici flaconcini da 2 ml ed indistinguibili fra di loro.

QUALI SONO I RISULTATI?

QUANTO GRANDE È STATO L'EFFETTO DEL TRATTAMENTO?

RISULTATI

Evento primario: i bambini trattati con gocce di lignocaina topica hanno presentato in percentuale significativamente maggiore una riduzione di > 50% dello score del dolore dopo 10' e 30', ma non dopo 20', rispetto a quelli che avevano assunto placebo (tabella 1). Esiti secondari: il gruppo sperimentale ha inoltre dimostrato: in percentuale significativamente maggiore una riduzione di > 25% dello score del dolore a qualsiasi tempo (T0, T10 e T30); in percentuale significativamente maggiore una riduzione di ≥ 2 punti dello score, ma solo dopo 10'. Lo score del dolore valutato dai medici non è risultato invece significativamente diverso nei due gruppi ai tempi T10, T20 e T30.

Tabella 1. Esito primario

Lignocaina Placebo (n=31) (n=32)	%	%	RRR (IC 95%)	NNT (IC)
Riduzione del 50% del dolore*				
dopo 10'	51.6	25	106% (da 3 a 411)	4 (da 2 a 16)
dopo 20'	68	50	35% (da 12 a 106)	NS
dopo 30'	90	62	44% (da 7 a 193)	4 (da 3 a 11)

Legenda (dati calcolati da quelli dell'articolo originale, mediante il programma *Confidence Interval Analysis* vers 2.1.2)

* riferito dal paziente, con risposta sì/no

RRR = Riduzione del Rischio Relativo (con relativi Intervalli di Confidenza)

NNT = *Number Needed To Treat*

QUANTO PRECISA È STATA LA STIMA DELL'EFFETTO DEL TRATTAMENTO?

La precisione dei risultati ottenuti può essere valutata esaminando gli Intervalli di Confidenza intorno al valore stimato: per l'esito primario essi ci sembrano piuttosto ampi, tradendo probabilmente una numerosità campionaria non proprio ottimale.

I RISULTATI MI SARANNO DI AIUTO NELLA CURA DEI MIEI PAZIENTI?

SONO STATE CONSIDERATE TUTTE LE POSSIBILI CONSEGUENZE CLINICHE DI RILIEVO?

Sì, la valutazione del dolore mediante le scale a punteggio rappresenta una stima che ben si correla con l'intensità della sintomatologia percepita dal paziente.

QUAL È IL BILANCIO RISCHIO-BENEFICIO E COSTO- BENEFICIO DEL TRATTAMENTO SPERIMENTALE?

Favorevole al trattamento con il farmaco attivo: nessun effetto avverso è stato segnalato nei 2 gruppi, né durante la loro permanenza in PS, né nella settimana di follow-up telefonica. Durante quest'ultima, l'8% dei pazienti ha riferito secrezione auricolare, anche se non è chiaro se si sia trattato di residuo di gocce somministrate o di pus. 3 bambini del gruppo lignocaina hanno riferito lievi vertigini il giorno successivo all'inizio dell'intervento.

QUESTI RISULTATI POSSONO ESSERE APPLICATI ALLA MIA PRATICA CLINICA?

Per rispondere a questa domanda bisogna verificare se i bambini che siamo soliti visitare per questi problemi avrebbero potuto essere arruolati nello studio. E osservando la tabella 1 dell'articolo originale che definisce le caratteristiche dei soggetti arruolati la risposta è sì, bambini simili fanno parte della nostra attività quotidiana ambulatoriale.

CONCLUSIONI

Quello che possiamo osservare in questo studio (ma che sapevamo già) è che l'otalgia in corso di OMA migliora rapidamente: dopo 30' la maggior parte dei bambini riportava un dolore minimo (score ≤ 2) o nessun dolore, indipendentemente dal tipo di trattamento topico utilizzato (lignocaina 81% o placebo 59%): una conferma (l'ennesima) del decorso naturale di questa malattia, che spesso si autorisolve, senza interventi; anche per quanto riguarda l'otalgia una revisione della *Cochrane* aveva dimostrato che 2/3 dei bambini non avvertiva più dolore dopo 24 ore, indipendentemente dall'uso o meno dell'antibiotico e che l'80% dei piccoli pazienti con OMA guariva spontaneamente senza antibiotici entro 2-7 giorni². Anche questo trial che abbiamo commentato⁴, conferma la sostanziale benignità di questa malattia, dal momento che solo il 38% dei partecipanti ha dovuto assumere antibiotici entro una settimana. La terapia locale con anestetico topico ha rappresentato comunque un intervento efficace (risoluzione dell'otalgia dopo appena 30'), che potrebbe venir consigliato, se ulteriori studi ne confermeranno la validità, anche se è bene ricordare che bisogna verificare l'integrità

della membrana timpanica, prima di proporlo. Rimangono alcune perplessità riguardo il disegno di questo trial⁴, perché l'aver somministrato un antidolorifico per via orale nelle ore precedenti l'arruolamento e poi anche in associazione alla terapia topica analgesica può aver modificato lo score del dolore. Inoltre il punteggio è stato ricavato con due differenti scale a punteggio, diverse a seconda dell'età dei partecipanti (Bieri < 6 anni, VAS > 6 anni), rendendo così un poco problematica l'uniformità delle misurazioni ottenute.

Bibliografia

- Teele DW, Klein JO, Rosner B. Epidemiology of otitis media during the first seven years of life in children in greater Boston: a prospective, cohort study. *J Infect Dis* 1989;150:83-94.
- Steiner RW. Treating acute bronchiolitis associated with RSV. *Am Fam Physician*. 2004;69:325-30.
- Glasziou PP, Del Mar CB, Sanders SL. Antibiotics for acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD000219.
- Foxlee R, Johansson A, Wejfalk J. Topical analgesia for acute otitis media. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD005657.
- Bolt P, Barnett P, Babl FE, Sharwood LN. Arch Dis Child 2008;93:40-44. Topical lignocaine for pain relief in acute otitis media: results of a double-blind placebo-controlled randomised trial. *Arch Dis Child* 2008;93:40-44.