

MeB – Pagine Elettroniche

Volume XIII

Dicembre 2010

numero 10

RICERCA

Applicabilità della strategia della “vigile attesa” nel trattamento dell’OMA: le attitudini dei Pediatri di Famiglia in Friuli Venezia Giulia

Daniele Orso¹, Mariagrazia Pizzul, Nilo Bassani, Giancarlo Besoli, Patricia Bohm, Livio Castelpietra, Susanna Centuori, Gabriella Cescato, Antonio Clemente, Vincenzo Colacino, Paolo Cortesia, Franco Cuttini, Gabriela De Carolis, Roberto De Clara, Andrea De Manzini, Teresa De Monte, Paolo De Mottoni, Sergio Facchini, Simonetta Fain, Nilde Francano, Giuliana Gaeta, Antonella Genero, Gabriella Geronti, Piero Iaschi, Daniela Lizzi, Paolo Lizzi, Maria Lorenzon, Lorena Loschi, Paolo Lubrano, Anna Macaluso, Stefano Marinoni, Paola Materassi, Silvia Minisini, Carmen Muzzolini, Flavia Nicoloso, Claudia Perin, Laura Prata, Cristina Rizzian, Daniela Rosenwirth, Ingrid Rudoi, Giuseppina Scornavacca, Raffaella Servello, Marina Spaccini, Mauro Stradi, Maurizio Tasso, Lidia Tion, Marina Trevisan, Antonella Ulliana, Daniele Venir, Adelmo Vinci, Oscar Volpi, Domenico Grasso², Federico Marchetti¹

Pediatra di famiglia, Friuli Venezia Giulia

¹ *Clinica Pediatrica, IRCCS “Burlo Garofolo”, Trieste*

² *SCO ORL pediatrica e audiologia, IRCCS “Burlo Garofolo”, Trieste*

Indirizzo per corrispondenza: marchetti@burlo.trieste.it

APPLICABILITY OF “WAIT-AND-SEE” STRATEGY ON TREATMENT OF AOM

Key words: AOM, Wait-and-see strategy, Antibiotic therapy, Primary care paediatric physicians

The attitudes of primary paediatric physicians in Friuli Venezia Giulia, Italy

SUMMARY

Objectives - Evaluating the applicability of international practice guidelines based on wait-and-see strategy for children with acute otitis media (AOM) in a regional primary care paediatric practices (PPs) setting.

Methods and materials - A simple questionnaire was submitted to 110 primary paediatric physicians in Friuli Venezia Giulia (FVG), Italy. The physicians who answered were 57 (51.8%).

Results - 83% of PPs apply the wait-and-see strategy. The age under which the PPs use antibiotic in any case is 1 year of life for 43% and 2 years of life for 27%. 49% of PPs using delayed prescribing strategy discharge patients with an antibiotic prescription and instruct parents to fill if their children's symptoms persisted 2 or 3 days; 33% do not usually but from time to time discharge without prescription. 84% use amoxicillin. The used dosage of amoxicillin is 50 mg/kg for 54%, 75 mg/kg or more for 46%.

Conclusions - FVG's PPs generally comply with the proposed guidelines. Some controversial points remain (age criterion for wait-and-see strategy or optimal antibiotic dosage). Further studies are required to understand peculiarly influencing factors.

INTRODUZIONE

L'otite media acuta (OMA) è una delle più comuni infezioni dell'infanzia (30% dei bambini sotto i 3 anni e 80% sotto i 7 anni sono visti dal pediatra per un'OMA) e rappresenta il più frequente motivo di prescrizione di antibiotici in ambito pediatrico nei paesi sviluppati: basti pensare che la spesa sanitaria statunitense direttamente legata a questa patologia si aggira attorno ai 2-3 miliardi di dollari all'anno^{1,2}.

In considerazione delle evidenze della letteratura, che riportano il beneficio modesto della somministrazione dell'antibiotico nei casi di OMA nelle prime 24 ore³⁻⁷, della rarità delle complicanze temibili come la mastoidite o la meningite⁸, e della necessità di ridurre i costi sanitari e di prevenire il problema sempre più emergente della resistenza antibiotica⁹⁻¹², da diversi anni sono state proposte linee guida (LG) internazionali¹³⁻¹⁵ che hanno l'obiettivo di implementare la strategia di “vigile attesa”, cioè l'astensione dalla prescrizione dell'antibiotico in caso di OMA, almeno per le prime 48-72 ore, a meno che non vi siano specifiche condizioni che richiedano l'utilizzo dell'antibiotico in prima istanza^{13,17}. Recentemente sono state pubblicate le LG sulla diagnosi e terapia dell'OMA da parte della Società Italiana di Pediatria (SIP) che prevedono in casi selezionati la vigile attesa¹⁶.

Diversi studi, condotti anche nel contesto della Pediatria di famiglia Italiana¹⁷, hanno dimostrato l'applicabilità della vigile attesa nel contesto sia della pediatria ambulatoriale che di pronto Soccorso ospedaliero¹⁷⁻²¹. Tuttavia non è sufficientemente noto se l'attitudine alla “vigile attesa” sia una pratica che, nelle singole realtà territoriali, trovi l'adesione motivata della maggioranza dei pediatri e quale tipologia di bambini con OMA riguarda.

L'obiettivo del nostro studio è stata quella di valutare l'adesione o l'eventuale difformità, rispetto alle LG sulla gestione dei casi di OMA, dei pediatri di famiglia (PdF) della regione Friuli-Venezia Giulia (FVG).

MATERIALI E METODI

Lo studio è stato condotto su tutti i 110 PdF della regione FVG, attraverso l'utilizzo di un questionario molto semplice rivolto a definire l'atteggiamento terapeutico nei casi di OMA, con particolare riferimento alla terapia antibiotica. Le domande del questionario sono riportate nella Tabella I.

RISULTATI

I pediatri che hanno risposto al questionario sono stati 57, pari al 51,8% del totale dei PdF della Regione FVG.

La maggioranza dei PdF (89%) non usa mai il pneumotoscopio per diagnosticare l'OMA, 4 (7%) lo hanno utilizzato in passato o lo utilizzano ancora qualche volta e solo 2 (4%) lo utilizzano abitualmente.

L'83% dei PdF partecipanti ha sostenuto di non prescrivere l'antibiotico immediatamente e di darsi un "tempo di attesa", il 5% ha sostenuto altrimenti e il 12% non ha potuto dare una risposta univoca, sostenendo che la decisione è influenzata dal quadro clinico del paziente e dall'aspetto della membrana timpanica.

Per ciò che concerne l'età limite al di sotto della quale dare l'antibiotico subito, il 43% dei PdF che hanno risposto al questionario prescrive l'antibiotico "sempre" se il paziente ha un'età inferiore all'anno di vita, il 27% se < 2 anni, 14% se < 6 mesi di vita e il 16% non considera l'età quale fattore decisivo per la prescrizione dell'antibiotico.

Alla domanda "Se consigliate l'attesa date comunque la ricetta dell'antibiotico alla mamma?", la metà (N=28) ha risposto di Sì, il 18% riporta di non dare la ricetta al momento della

visita; per il 33% la decisione dipende dalla possibilità di rivalutare il paziente in tempi brevi e/o dal giorno settimanale in cui si presenta il paziente (ad esempio il venerdì).

La maggioranza dei PdF partecipanti (84%) utilizza in prima battuta l'amoxicillina, il 5% l'associazione amoxicillina-acido clavulanico, il 9% utilizza indifferentemente l'una o l'altra.

Il dosaggio dell'amoxicillina prescritto è per il 54% dei PdF pari a 50 mg/Kg/die, per la restante percentuale un dosaggio superiore (di solito pari a 75 mg/Kg/die).

Riguardo alla febbre quale indicazione ad un differente approccio terapeutico, 44 (77%) PdF non indicano tale condizione clinica come sufficiente per l'utilizzo dell'antibiotico in prima istanza, mentre per 11 (19%) al contrario, è un elemento sufficiente (Tabella II).

Questionario sulle attitudini del pediatra in caso di OMA

- Nell'OMA usate l'antibiotico in prima istanza?
- Esiste un'età al di sotto della quale date sempre l'antibiotico?
- Se consigliate l'attesa date comunque la ricetta dell'antibiotico al genitore?
- Quale antibiotico usate?
- A quale dosaggio pro/kg?
- La febbre vi fa sempre usare l'antibiotico?
- Usate il pneumotoscopio?

Tabella I.

Tabella II. Risposte al questionario sulle attitudini dei pediatri di famiglia del FVG in caso di OMA

Pediatri	partecipanti= 51,8% (N=57)
	non partecipanti= 48,2% (N= 53)
Antibiotico subito	No= 83% (N= 47)
	Sì= 5% (N=3)
	Dipende= 12% (N=7)
Età al di sotto della quale somministri sempre l'antibiotico	2 aa= 27% (N=15)
	1 aa= 43% (N= 24)
	6 mm= 14% (N=8)
	Non rilevante= 16% (N=9)
Ricetta alla visita	No= 18% (N= 10)
	Sì= 49% (N=28)
	Dipende= 33% (N=19)
Tipo di antibiotico	Amoxicillina= 84% (N= 48)
	Amox/clav.= 5% (N=3)
	Amoxicillina.o amox/clav.= 9% (N=5)
	Macrolide= 2% (N= 1)
Dosaggio	50 mg/Kg= 54% (N= 30)
	>50 mg/Kg= 46% (N=26)

Febbre quale indicazione all'antibiotico	No= 77% (N= 44)
	Si= 19% (N=11)
	Dipende= 4% (N= 2)
Uso del pneumotoscopio	No= 89% (N= 51)
	Si= 4% (N=2)
	A volte= 7% (N=4)

DISCUSSIONE

Dai dati presenti in letteratura risulta che la strategia della “vigile attesa” è applicabile anche nella pratica quotidiana del PdF¹⁷⁻¹⁹. Le LG del National Institute for Health and Clinical Excellence (N.I.C.E.) inglese, aggiornate al luglio 2008¹⁵, oltre a ribadire l'efficacia della strategia di vigile attesa che consente di ridurre l'uso di antibiotici del 63%, sottolineano anche i punti ancora oggetto di controversie: da quello della diagnosi a quello delle modalità e delle strategie di applicazione dell'atteggiamento di vigile attesa. D'altra parte è da considerare che tale strategia, almeno nel breve termine, aggrava l'impegno del PdF, che deve spendere una parte maggiore del suo tempo a spiegare e renderlo comprensibile al genitore, affinché possano essere condivise le motivazioni di tale approccio²². Tuttavia il vantaggio che si ottiene con la prescrizione ragionata nel lungo periodo, grazie all'opera di educazione sanitaria, può consentire di ridurre gli accessi inappropriati volti ad una richiesta ingiustificata del farmaco²³.

La diagnosi corretta di OMA rappresenta un punto di criticità (spesso sopravvalutato), molto discussa in letteratura^{16,24}. L'uso del pneumotoscopio non è utilizzato dai PdF del FVG, in parte presumibilmente per la scarsa familiarità con questa tecnica diagnostica, ma anche per la sua difficile applicabilità nel contesto ambulatoriale. D'altra parte per la diagnosi di OMA raramente, nell'ambito delle cure primarie, è utilizzato di routine il pneumotoscopio²⁴. Una recente revisione del problema, pur sottolineando gli ambiti critici di discussione che riguardano i metodi di valutazione utilizzati nei pochi studi pubblicati in letteratura, evidenzia come i criteri otoscopici tradizionali (rossore ed estroflessione) hanno una discreto grado di sensibilità e specificità per la diagnosi¹⁰.

Dai risultati del nostro studio si evidenzia che, tra i PdF della regione FVG che hanno partecipato allo studio, l'adesione alle LG e dunque la strategia di osservazione e attesa, almeno per le prime 48 h, sia molto diffusa e condivisa. Rimane d'altra parte ancora controversa quale sia l'età al di sotto della quale è opportuno somministrare da subito l'antibiotico (Tabella II). Le revisioni degli studi clinici pubblicati in letteratura suggeriscono che tanto minore è l'età tanto più i benefici della terapia antibiotica superano gli svantaggi⁶, e alcune LG suggerirebbero i 24 mesi quale età al di sopra della quale è raccomandata la vigile attesa^{14,16}, fatta eccezione per i casi di OMA monolaterale di grado lieve nei quali si può attendere prima di somministrare l'antibiotico. Altre linee guida^{13,25} (tra cui quelle pubblicate dalla Regione Emilia Romagna) tuttavia non condividono questa raccomandazione, sostenendo che la somministrazione immediata dell'antibiotico non of-

fre una migliore efficacia rispetto all'attesa anche nei casi di bambini con OMA di età compresa tra i 6 mesi e i 24 mesi.

In merito alla decisione di consegnare la ricetta con la prescrizione dell'antibiotico al momento della visita o di attendere l'evoluzione clinica (nel caso in cui si decida per la vigile attesa), la metà dei PdF partecipanti allo studio ha indicato la prima opzione. La decisione di consegnare la ricetta al momento della visita, allo scopo di intervenire immediatamente qualora l'evoluzione non fosse favorevole, o viceversa la soluzione di attendere e di prevedere la prescrizione in occasione di un nuovo controllo (o telefonicamente), sono entrambe opzioni perseguibili, alla luce delle circostanze in cui il pediatra si trova ad operare. Chao et al.²⁶ hanno rilevato, che le due alternative, pur essendo ugualmente ben accettate dai genitori, comportano una diversa adesione alle prescrizioni mediche: solo il 53% dei genitori cui sia stata fornita la ricetta non fa ricorso all'antibiotico, contro l'81% di coloro ai quali la ricetta non sia stata consegnata. Tuttavia questa specifica attitudine che è stata chiesta ai PdF deve tenere conto del contesto in cui il PdF opera e del grado di fiducia che ripone nel genitore al momento del percorso di informazione sulla vigile attesa, come testimoniato dal fatto che il 33% dei PdF decide a seconda appunto delle circostanze.

In merito al tipo di antibiotico utilizzato nei casi in cui si richiede la prescrizione, l'84% dei PdF ha indicato l'amoxicillina, in conformità con quelle che sono le LG pubblicate in letteratura^{13-16,25}. L'amoxicillina è considerata da anni il farmaco di prima scelta nel trattamento dell'OMA, in quanto rispondente a criteri di efficacia, di sicurezza, di basso costo, di buona palatabilità, e di spettro antimicrobico ristretto. L'amoxicillina è tuttora il farmaco di scelta per OMA in 11 delle 15 LG nazionali (le altre 4 Nazioni dei Paesi Nord Europei prevedono l'uso della Penicillina V)¹⁵. Le LG dell'AAP e quelle della SIP prevedono l'uso dell'amoxicillina+acido clavulanico solo in presenza di specifiche circostanze quali: i sintomi gravi all'esordio di OMA (febbre >39°C, intensa otalgia, anche se quest'ultimo sintomo è difficilmente oggettivabile), l'otorrea, la presenza di condizioni di rischio per la resistenza batterica (oltre che, ragionevolmente, in presenza di una ricorrenza di OMA). Queste raccomandazioni non sono basate sui risultati di RCT comparativi (difficili da realizzare per la numerosità del campione che andrebbe previsto), ma sulla base di studi osservazionali o criteri microbiologici che tengono in considerazione la possibile (ma non dimostrata con sicurezza) maggiore incidenza di casi, in queste circostanze, da *H. influenzae*. A tale riguardo, a fronte della larga prescrizione nel contesto della PdF italiana, rispetto a quello di altre Nazioni, di antibiotici quali le cefalosporine orali e l'associazione amoxicillina+acido clavulanico è opportuno ricordare

che la resistenza dello pneumococco non è dovuta alla produzione di beta-lattamasi e quindi prescrivere, ad esempio, l'associazione amoxicillina + acido clavulanico (rispetto all'amoxicillina) non è ragionevole di fronte a una infezione a eziologia presumibile da *Streptococcus pneumoniae* (SP)²⁷. Inoltre la percentuale dei ceppi di *H. influenzae* produttori di beta-lattamasi (e quindi teoricamente resistenti all'amoxicillina) è complessivamente bassa, intorno al 15-20% dei casi.

I dati della letteratura non sono univoci anche per quanto riguarda il dosaggio ottimale dell'amoxicillina nel trattamento dell'OMA: dosaggi pari o superiori a 75 mg/kg sembrano in grado di contrastare il fenomeno della resistenza intermedia dello SP²⁸. Tuttavia la diffusione della pratica vaccinale contro il pneumococco e della strategia di attesa sembrano aver ridimensionato tale problema. A fronte di questa modifica epidemiologica che è stata osservata in alcune Nazioni (ma non con sicurezza in Italia), alcuni Autori²⁹⁻³¹ e le stesse LG raccomandano l'amoxicillina al dosaggio di 50 mg/kg per il trattamento della maggior parte dei casi di OMA. Il dosaggio di amoxicillina pari a 80-90 mg/kg andrebbe riservato in presenza di specifiche circostanze. La mancanza di evidenze forti sul dosaggio dell'amoxicillina da utilizzare si riflette sulle risposte dei PdF che hanno dichiarato nella metà dei casi di utilizzare una dose convenzionale di amoxicillina e l'altra metà una dose > 75 mg/kg/die (Tabella II).

La sola febbre si è rivelata non essere un elemento decisivo e discriminante per la prescrizione dell'antibiotico in I° istanza per la maggior parte dei PdF partecipanti allo studio. E' tuttavia possibile che la domanda molto generica del questionario non rifletta quello che potrebbe essere un'attitudine circostanziata dei PdF, a seconda ad esempio del grado di temperatura, in relazione anche all'età del bambino. Le LG considerano la presenza di febbre > 39°C come un possibile criterio di gravità dell'OMA che richiederebbe l'uso dell'antibiotico da subito.

I LIMITI DELLO STUDIO

I risultati dello studio non riflettono le attitudini di comportamento e prescrittive di tutti i PdF del FVG ma della metà di essi. Si tratta di quelli presumibilmente più motivati nel partecipare allo studio avendo come attitudine generale di comportamento la "vigile attesa" nei casi di OMA. I pediatri partecipanti inoltre possono essersi sentiti, di fronte ad un questionario con domande molto generiche, nella condizione di riportare una attitudine complessiva, che non riflette necessariamente quello che viene fatto sui singoli casi con OMA. In altre parole, nella pratica quotidiana, i comportamenti adottati possono ragionevolmente risentire di più di quello che è il contesto assistenziale e la tipologia di bambini e di genitori con cui si ha che fare. D'altra parte, alcuni dei punti controversi che emergono dalle risposte dei PdF riflettono la mancanza di evidenze certe presenti in letteratura per alcuni degli aspetti che riguardano la diagnosi e la terapia dell'OMA³².

CONCLUSIONI

La strategia della vigile attesa nel trattamento dell'OMA sembra essere una pratica largamente condivisa e applicata dalla metà dei PdF della regione FVG che hanno risposto al questionario.

A fronte di un maggior impegno culturale ed educativo del pediatra ambulatoriale i vantaggi della strategia della "vigile attesa" nei casi di OMA, sia diretti sul paziente (quale la riduzione degli effetti collaterali della terapia antibiotica), sia indiretti sulla popolazione (in termini di farmacoresistenze, di spesa pubblica e di educazione sul buon uso del farmaco), trovano riscontro anche nel setting della Pediatria ambulatoriale.

Rimangono ancora, così come nelle evidenze prodotte in letteratura, alcune controversie in merito all'età al di sotto della quale la strategia dell'attesa è ancora vantaggiosa, al dosaggio ottimale dell'antibiotico qualora si renda necessario il suo uso.

Sarebbe auspicabile conoscere se la strategia della vigile attesa è utilizzata o meno anche in altri ambiti regionali, con l'obiettivo di potere adottare un approccio pratico comune e condiviso in conformità con le LG recentemente proposte, sia a livello regionale che nazionale.

Bibliografia

- Finkelstein JA, Metlay JP, Davis RL, Rifas-Shiman SL, Dowell SF, Platt R. Antimicrobial use in defined populations of infants and young children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154:395-400.
- Rovers MM, Schilder AGM, Zielhuis GA, Rosenfeld RM. Otitis media. *Lancet* 2004;363: 465-73.
- Del Mar CB, Glasziou PP, Hayem M. Are antibiotics indicated as initial treatment for children with acute otitis media? A meta-analysis. *BMJ* 1997;314:1526
- 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.
- Glasziou PP, Del Mar CB, Sanders SL, Hayem M. Antibiotics for acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;1:CD000219 serial online Available at: <http://www.update-software.com/abstracts/ab000219>.
- Rovers MM, Glasziou P, Appelman CL, et al. Antibiotics for acute otitis media: a meta-analysis with individual patient data. *Lancet* 2006; 368:1429-35
- Coker TR, Chan LS, Newberry SJ, Limbos MA, Suttorp MJ, Shekelle PG, Takata GS. Diagnosis, microbial epidemiology, and antibiotic treatment of acute otitis media in children: a systematic review. *JAMA* 2010;304(19):2161-9.
- Thompson PL, Gilbert RE, Lon PF et al. Effect of antibiotics for otitis media and mastoiditis in children: a retrospective cohort study using the United Kingdom General Practice Research Database. *Pediatrics* 2009;123:424-30.
- Arason V, Kristinsson K, Sigurdsson J, Stefansdottir G, Molstad S, Gudmundsson S. Do antimicrobials increase

- the rate of penicillin resistant pneumococci in children? Cross sectional prevalence study. *BMJ* 1996;313:387-91.
- Guillemot D, Varon E, Bernede C, Weber P, Henriot L, et al. Reduction of antibiotic use in the community reduces the rate of colonization with penicillin G-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 2005;41:930-38.
 - ECDC/EMA Joint Technical Report. The bacterial challenge: time to react. EMA doc. ref. EMA/576176/2009. Stockholm, September 2009. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2009/11/WC500008770.pdf
 - Gaynes RP. Preserving the effectiveness of antibiotics. *JAMA* 2010;303:2293-4.
 - Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and management of childhood otitis media in primary care. Royal College of Physicians of Edinburgh. SIGN 66, 2003.
 - Subcommittee on Management of Acute Otitis Media. Diagnosis and Management of Acute Otitis Media. *Pediatrics* 2004;113:1451-65.
 - National Institute for Health and Clinical Excellence. Respiratory infections: antibiotic prescribing. Prescribing of antibiotics for self-limiting respiratory tract infections in adults and children in primary care. NICE clinical guideline 69; 2008. Available at: <http://www.nice.org.uk>
 - Marchisio P, Principi N, Bellussi L (coordinatori). Otitis Media Acuta: dalla diagnosi alla prevenzione. Febbraio 2010. Linee Guida della Società Italiana di Pediatria. <http://www.sip.it/documenti/otite.pdf>.
 - Marchetti F, Ronfani L, Conti Nibali S, 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* 2005;159:679-84.
 - 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*. 2001;322(7282):336-42.
 - Siegel RM, Kiely M, Bien JP, et al. Treatment of otitis media with observation and a safety-net antibiotic prescription. *Pediatrics* 2003;112:527-31.
 - McCormick DP, Chonmaitree T, Pittman C, Saeed K, Friedman NR, Uchida T, Baldwin CD. Nonsevere acute otitis media: a clinical trial comparing outcomes of watchful waiting versus immediate antibiotic treatment. *Pediatrics* 2005;115(6):1455-65.
 - Spiro DM, Tay KY, Arnold DH, Dziura JD, Baker MD, Shapiro ED. Wait-and-See Prescription for the Treatment of Acute Otitis Media: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2006;296:1235-41.
 - Thornett A. Amoxicillin for otitis media in general practice. Parental expectations must be dealt with. *BMJ* 2000;321:76.
 - Meropol SB. Valuing Reduced Antibiotic Use for Pediatric Acute Otitis Media. *Pediatrics* 2008;121:669-73.
 - Garbutt J, Jeffe DB, Shackelford P. Diagnosis and treatment of acute otitis media: an assessment. *Pediatrics* 2003;112:143-49.
 - Di Mario S, Gagliotti C, Asciano M, Moro ML, per il Comitato tecnico-scientifico regionale dei pediatri. La faringotonsillite e l'otite media acuta in età pediatrica. La guida rapida sviluppata dalla Regione Emilia-Romagna. *Medico e Bambino* 2008;27:38-42.
 - Chao JH, Kunkov S, Reyes LB, Lichten S, Crain EF. Comparison of Two Approaches to Observation Therapy for Acute Otitis Media in the Emergency Department. *Pediatrics* 2008;121:e1352-56.
 - Marchetti F, Panizon F. Infezioni delle vie respiratorie e antibiotico: sì, no, quando? *Medico e Bambino* 2010;29:577-84.
 - Piglansky L, Leibovitz E, Raiz S, et al. Bacteriologic and clinical efficacy of high-dose amoxicillin for therapy of acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:405-13.
 - Garbutt J, St. Geme III JW, May A, Storch GA, Shackelford PG. Developing community-specific recommendations for first-line treatment of acute otitis media: is high-dose amoxicillin necessary? *Pediatrics* 2004;114:342-47.
 - Garrison GD, Sorum PC, Hioe W, Miller MM. High-dose versus standard-dose amoxicillin for acute otitis media. *Ann Pharmacother* 2004;38:158-60.
 - Garbutt J, Rosenbloom I, Wu J, Storch GA. Empiric first-line antibiotic treatment of acute otitis media in the era of the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics* 2006;117:1087-94.
 - Vergison A, Dagan R, Arguedas A, et al. Otitis media and its consequences: beyond the earache. *Lancet Infect Dis* 2010;10(3):195-203.