

Il trattamento sintomatico dell'otite media acuta: uno studio collaborativo in Pediatria ambulatoriale

LUCA RONFANI¹, SERGIO CONTI NIBALI², FEDERICO MARCHETTI³ PER IL GRUPPO DI LAVORO OMA-ACP*

¹Centro per la Salute del Bambino/ONLUS, Trieste; ²Pediatra di famiglia, Messina; ³Clinica Pediatrica, IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste

* L'elenco dei partecipanti è riportato alla fine del lavoro.

Uno studio sul campo di applicazione di una linea guida che non prevede l'uso in prima istanza dell'antibiotico in casi selezionati di OMA. Una resa molto alta in termini di metodo di lavoro e di risultati. Un vero esempio di ricerca clinica multicentrica in Pediatria di famiglia.

L'OMA rappresenta una delle patologie più comuni in età pediatrica. Si è stimato che ogni anno il 30% dei bambini al di sotto dei 3 anni¹ e il 65-93% entro i 7 anni² vengono visti da un pediatra-medico di famiglia per almeno un episodio di OMA. Negli Stati Uniti il 25% delle prescrizioni di antibiotici ha un'indicazione specifica per la terapia di questa condizione, con un costo sociale della malattia compreso tra i 3 e i 4 milioni di dollari per anno³. A fronte della rilevanza del problema è indiscutibile che nella maggioranza dei casi la patologia ha una durata molto breve, con risoluzione spontanea del dolore e/o degli altri sintomi nell'arco di 48-72 ore.

In Italia, la quasi totalità dei pediatri-medici di famiglia tratta un bambino con OMA con un antibiotico^{4,5}. Questa pratica, comune d'altra parte a quasi tutti i Paesi (anche se con molte differenze rispetto al tipo e alla durata della terapia antibiotica)⁶, è stata recentemente messa in discussione^{7,8}, sull'esempio di quanto viene fatto da anni dai medici di famiglia e otorini olandesi⁹.

Per rispondere al quesito clinico sull'opportunità o meno di utilizzare in prima istanza l'antibiotico, in letteratura sono state pubblicate cinque revisioni sistematiche degli studi clinici controllati (RCT)¹⁰⁻¹⁴.

SINTOMATIC TREATMENT OF ACUTE OTITIS MEDIA: A COLLABORATIVE STUDY IN PAEDIATRIC GENERAL PRACTICE
(*Medico e Bambino* 21, 170-178, 2002)

Key words

Antibiotics, Otitis media, Guidelines, Paediatric practice

Summary

Available evidence from controlled trials on antibiotic treatment of acute otitis media (AOM) show that the benefit of antibiotic treatment is marginal. A large observational prospective study aimed at evaluating to which extent symptomatic treatment alone was acceptable effective and applicable in everyday practice, was carried out by 169 paediatric practitioners. 1277 children older than 12 months were included in the study. Criteria for antibiotic treatment were: recurrent otitis media, otorrhea, and persistence of fever or pain after 48-72 hours. Costs and benefits of treatment options were illustrated to the parents. Out of 1099 children eligible for symptomatic treatment, 743 (68%) were successfully treated without antibiotic. None of these had complications at 30-day follow-up control. Amoxycillin was used in 8 out of 10 children for whom antibiotic treatment was prescribed. The study represents an example of successful application of evidence-based medicine in the paediatric practice.

Pur nella diversità delle misure di esito adottate e nella scelta degli studi clinici considerati nei lavori di revisione, i risultati evidenziano che il trattamento antibiotico, rispetto al non trattamento, ha un beneficio assai modesto sulla remissione dei sintomi iniziali e nessun vantaggio su alcuni esiti a distanza¹⁵ (*Tabella I*). In particolare, in entrambi i gruppi, il 60% dei bambini non ha più otalgia dopo 24 ore dall'inizio della sintomatologia. Tra il secondo e il settimo giorno (periodo in cui solo il 14% dei bambini trattati con placebo presenta ancora otalgia) una mi-

nore percentuale di casi trattati con l'antibiotico ha dolore rispetto ai non trattati (per prevenire un caso di otalgia bisogna utilizzare l'antibiotico in 19 bambini)¹⁵. La terapia antibiotica sembra ridurre la frequenza di OMA controlaterale, ma non modificare la durata dell'ipoacusia né il rischio di perforazione della membrana timpanica e la ricorrenza di OMA. La frequenza di vomito, diarrea e rash cutanei è raddoppiata tra i pazienti trattati con l'antibiotico¹².

Un recente RCT ha valutato gli effetti del trattamento antibiotico nei

bambini da 6 mesi a 2 anni, mostrando anche in questa fascia di età un modesto beneficio della terapia antibiotica (per migliorare la sintomatologia dopo 4 giorni bisogna utilizzare l'antibiotico in 8 bambini)^{16,17}. Recentemente il più ampio RCT sull'OMA condotto nell'area delle cure primarie in pediatria ha evidenziato una modesta riduzione di durata del dolore notturno nei bambini trattati immediatamente con l'antibiotico, benefico, peraltro, controbilanciato dagli effetti collaterali causati dalla somministrazione dell'antibiotico¹⁸.

Sulla base di queste evidenze abbiamo proposto di verificare, in un contesto "reale" di pediatria ambulatoriale, l'applicabilità di una linea guida che mira a un approccio più razionale all'uso dell'antibiotico^{19,21}, con la verifica di tutte quelle condizioni che, viceversa, ne ostacolano la trasferibilità alla pratica quotidiana^{22,23}. A fronte di alcuni inevitabili limiti metodologici, una proposta di studio multicentrico che riproduca le condizioni "aperte" (non controllate) della routine assistenziale ha il vantag-

gio di rendere possibile e oggettivabile la verifica dell'applicabilità e dell'impatto delle linee guida nella pratica quotidiana^{24,25}.

MATERIALI E METODI

Reclutamento dei pazienti, eleggibilità e criteri di esclusione

Il protocollo dello studio è stato redatto in conformità alle Norme di Buona Pratica Clinica della Unione Europea e alla Dichiarazione di Helsinki, ed è stato approvato dal Comitato Etico della ASL di Verona (seduta dell'8 novembre 2000, decisione n.47).

Lo studio è stato condotto da 169 pediatri di famiglia (PdF) distribuiti in varie regioni italiane e appartenenti a 13 gruppi dell'ACP. Il protocollo di lavoro è stato dapprima discusso e approvato da tutti i rappresentanti dei gruppi locali in una riunione collegiale; successivamente il rappresentante di ogni gruppo ha incontrato i pediatri partecipanti alla ricerca per la presentazione del protocollo e la discussione operativa. Il periodo di lavoro dalla prima stesura del protocollo e l'inizio dello studio è stato di 10 mesi.

Durante un periodo di osservazione di 2 mesi (1 febbraio-31 marzo 2001), sono stati inclusi nello studio tutti i bambini con OMA di età compresa tra 1 e 14 anni, che si sono presentati all'attenzione del PdF entro 24-36 ore dall'inizio della sintomatologia. Sono stati reclutati i bambini che consecutivamente risultavano ammissibili all'osservazione (al fine di evitare bias di selezione), per un numero massimo di 11 casi per pediatra. I genitori ricevevano informazioni dettagliate (sia verbali che scritte) in merito alla pratica terapeutica che si voleva intraprendere.

L'insorgenza di OMA era definita dalla contemporanea presenza di almeno uno dei seguenti sintomi clinici:

- a) febbre (>38°C rettale o 37.5°C cutanea) e/o
- b) otalgia e/o irritabilità e di un quadro otoscopico indicativo di una forma acuta di OMA, che prevedeva la presenza di: arrossamento marcato e/o estroflessione e/o opacità e/o perforazione della membrana timpanica.

In presenza di un'iperemia lieve o di un'iperemia di un solo quadrante della MT, specie se associata a una sintomatologia clinica di infezione delle alte vie respiratorie, il paziente non veniva incluso nello studio, se non dopo un controllo a distanza di 2-3 giorni che confermasse la diagnosi di OMA.

Venivano esclusi dallo studio i bambini con terapia antibiotica in corso, con patologia concomitante rilevante in atto (asma, bronchiti, broncopolmoniti), con sindrome di Down, fibrosi cistica, immunodeficienza, malformazioni cranio-facciali. Costituiva un criterio di esclusione anche la mancata visualizzazione all'esame otoscopico della membrana timpanica.

Valutazione al momento del reclutamento

La raccolta delle informazioni cliniche e l'esame otoscopico venivano eseguiti in forma standardizzata al momento del reclutamento, con la compilazione di una scheda riportante un profilo di base anamnestico (personale e familiare) e diagnostico dell'episodio di OMA, in uniformità con i criteri di inclusione ed esclusione previsti. Le procedure seguite erano le più rispondenti possibili a quelle comunemente adottate nella pratica ambulatoriale.

Modalità di trattamento

In assenza di una storia di otite media acuta ricorrente (OMAR: 3 o più OMA in 6 mesi, o 4 o più OMA in 12 mesi) e di otorrea il trattamento offerto era esclusivamente "sintomatico": 15 mg/kg/dose di paraceta-

STIMA DEL BENEFICIO DEL TRATTAMENTO ANTIBIOTICO VERSO IL NON TRATTAMENTO (O IL TRATTAMENTO CON IL PLACEBO) SULLA BASE DEGLI RISULTATI DEGLI RCT

Esiti considerati	Frequenza nei non trattati (%)	RAR	NNT
Persistenza di otalgia a 24 ore (3 RCT)	40	-0,3	333
Persistenza di otalgia a 2-7 gg (6 RCT)	14	-5,2*	19
Persistenza sintomatica locale e sistemica a 7-14 gg (4 RCT)	19	-13,7*	7
OMA controlaterale (3 RCT)	17	-5,9*	17
Perforazione del timpano (2 RCT)	7	-3,4	29
Sordità a tre mesi (2 RCT)	26	-5,3	19
OMA ricorrente (5 RCT)	22	-0,1	1000

*Statisticamente significativo

RAR = Riduzione assoluta del rischio: si ricava dalla differenza tra la frequenza dell'evento nei pazienti trattati con l'antibiotico e quelli non trattati. Il segno meno indica un beneficio.

NNT = Numero di pazienti da trattare con l'antibiotico per ottenere un successo in più.

N.B. Nel gruppo trattato con antibiotico il rischio di vomito-diarrea-rash è del 16% vs 11% dei non trattati (Incremento Assoluto del Rischio del 5%).

Tabella 1

molo al bisogno, con una distanza minima di 5-6 ore dalla precedente somministrazione e lavaggi nasali con soluzione fisiologica. In presenza di una storia di OMAR o di otorrea i bambini insieme al trattamento "sintomatico" erano trattati da subito anche con l'antibiotico, con l'indicazione di uso dell'amoxicillina (75-90 mg/kg/die in 3 dosi per non meno di 5 giorni) (Tabella II).

Nel caso in cui al momento del reclutamento i bambini eleggibili per il non trattamento ricevevano terapia antibiotica, venivano riportate nella scheda di rilevazione le motivazioni, in riferimento alla scelta del PdF e/o del genitore.

Misure di esito

È stata considerata la proporzione di bambini eleggibili per il non trattamento antibiotico che al momento del reclutamento, dopo 48-72 ore e dopo 30 gg di follow-up, non hanno ricevuto effettivamente terapia antibiotica, in accordo con il comportamento terapeutico suggerito.

I bambini trattati con l'antibiotico sono stati valutati rispetto al momento di inizio della terapia (prima del tempo previsto o dopo) e alle motivazioni di uso. È stata inoltre considerata l'adesione all'indicazione di uso dell'amoxicillina, in caso di inizio della terapia antibiotica.

Procedure di follow-up e di gestione

Dopo 48-72 ore dall'inizio della sintomatologia i genitori venivano ricontattati dal pediatra (telefonicamente o in visita). Nei casi non trattati in prima istanza con l'antibiotico, in presenza di miglioramento (o guarigione) si proseguiva o si sospendeva la terapia sintomatica. In assenza di miglioramento o guarigione dei sintomi clinici, veniva iniziata terapia con antibiotico (con l'indicazione dell'amoxicillina: 75-90 mg/kg/die in 3 dosi per non meno di 5 giorni).

Per tutti i bambini reclutati una succes-

siva valutazione veniva eseguita dopo 30 giorni o anche prima in caso di nuovo episodio di OMA, definito come "ricaduta" se, dopo un'iniziale risoluzione dei sintomi, vi era ricorrenza entro 10 gg; o "recidiva" se, dopo un'iniziale risoluzione dei sintomi, vi era ricorrenza tra l'11° e il 30° giorno.

Nella scheda di rilevazione, le informazioni relative agli esiti erano previste sia dopo 48-72 ore dall'inizio dei sintomi (periodo previsto di attesa) che dopo 30 gg di osservazione. In caso di necessità di ricorso alla terapia antibiotica, venivano riportate le motivazioni (persistenza/ricorrenza dei sintomi, complicanze acute, altra motivazione).

Analisi dei dati

Le schede compilate sono state inviate al Centro di Coordinamento (Centro per la Salute del Bambino di Trieste) attraverso due modalità: utilizzando la scheda cartacea autocopiante fornita ai partecipanti o via Internet grazie a una pagina elettronica contenuta all'interno del sito web dell'ACP (www.acp.it) che riproduceva il questionario, il protocollo di studio e un aggiornamento bibliografico sull'OMA. I dati inseriti sulla pagina elettronica (33 pediatri hanno utilizzato questa via di inserimento per un totale di 300 questionari) sono stati successivamente estratti creando un data base in Access, che è stato poi utilizzato anche per l'inserimento delle schede cartacee arrivate solo per posta. Da parte del Centro di Coordinamento a ogni scheda è stato applicato un punteggio di qualità per completezza e coerenza dei dati, al fine di garantire una verifica tempestiva sull'affidabilità delle informazioni.

Sulla base delle informazioni raccolte è stata eseguita un'analisi logistica sulle condizioni anamnestiche e cliniche associate all'uso dell'antibiotico nel gruppo di bambini per i quali non vi era l'indicazione al trattamento antibiotico in prima istanza. Per

questa analisi sono state considerate come condizioni di possibile maggiore ricorso all'uso dell'antibiotico: il sesso, l'età, il livello di scolarità della madre, la presenza di fumo passivo, il numero di episodi di OMA precedenti, la presenza di uno score clinico e otoscopico di gravità definito come contemporanea presenza di febbre >38,4°C, membrana timpanica iperemica ed estroflessa. Questo criterio di gravità è stato individuato a posteriori sulla base di un lavoro che metteva in relazione tali caratteristiche cliniche e otoscopiche con l'eziologia da *Streptococcus pneumoniae*²⁶.

L'elaborazione dei dati è stata eseguita utilizzando il pacchetto statistico SPSS 9.0 per Windows.

Lo studio è stato finanziato in parte dall'ACP. Nessuno dei singoli pediatri partecipanti, dei componenti del Comitato scientifico e della segreteria ha ricevuto alcuna forma di compenso economico. Il finanziamento stabilito è stato finalizzato al rimborso delle spese di viaggio (per incontri) e telefoniche, alla stampa del materiale (schede di rilevazione ecc.) e alle spese di segreteria.

RISULTATI

Caratteristiche generali della popolazione in studio

I 169 PdF partecipanti allo studio hanno reclutato 1672 casi di OMA. Di questi ne sono stati esclusi 395, principalmente a causa del tempo di reclutamento che era superiore alle 36 ore previste dal protocollo (n=165) o che non era precisato nella scheda di rilevazione (n=134). Gli altri 96 casi sono stati esclusi in quanto non rispettavano i criteri per la diagnosi di OMA (n=42) o quelli di inclusione ed esclusione (n=43) o ancora perché presentavano una patologia concomitante che ha richiesto l'utilizzo dell'antibiotico in prima battuta indipendentemente dall'OMA (n=11) (Figura 1).

La valutazione riguarda pertanto 1277 bambini rispondenti pienamente ai criteri di inclusione riportati nel protocollo, le cui caratteristiche sono riportate nella Tabella III. Non si sono evidenziate differenze significative tra i bambini considerati per la valutazione (n=1277) rispetto a quelli esclusi a causa del tempo di reclutamento non precisato o superiore alle 36 ore (n=299).

In Tabella IV sono riportate le prin-

LINEA GUIDA PER LA GESTIONE TERAPEUTICA DI CASI CON OMA

Condizione	Gestione iniziale	Indicazione all'antibiotico	Agente di 1° scelta
Età < 1 anno Storia di OMAR Otorrea	Sintomatico e antibiotico	Da subito	Paracetamolo (10-15 mg/kg/dose) Amoxicillina (75-100 mg/kg/die)
Diversa dal punto precedente	Sintomatico	Decorso irregolare dopo 48-72 ore di attesa	Paracetamolo (10-15 mg/kg/dose) Amoxicillina (75-100 mg/kg/die)

Tabella II

CARATTERISTICHE GENERALI DELLA POPOLAZIONE RECLUTATA	
	Pazienti eleggibili (n=1277)
Età media in anni (range)	4,8 (1-13,9)
Sesso (M)	51% (649)
Peso medio attuale in chilogrammi (range)	20,3 (7,7-83)
Età gestazionale media alla nascita in settimane (range)	39,3 (25-42)
Allattamento al seno in mesi (media)	3
Scolarità materna	
- elementare	5% (62)
- media inferiore	35% (446)
- media superiore	49% (614)
- laurea	11% (142)
Madre fumatrice	18% (231)
Padre fumatore	33% (412)
N° medio di conviventi in casa compreso il bambino (range)	3,9 (2-9)
Frequenza asilo (solo bambini in età prescolare)	78% (747)
Storia personale positiva per	
- Asma	11% (141)
- Oculorinite allergica	8% (100)
Familiarità per OMA	31% (392)
Bambini con precedenti episodi di OMA	60% (767)
- n° medio di episodi (range)	4 (1-25)
- n° medio di episodi negli ultimi 6 mesi (range)	0,8 (0-9)
- n° medio di episodi negli ultimi 12 mesi (range)	1,5 (0-9)
Terapia antibiotica per OMA nel mese precedente	11% (143)

Tabella III

cipali caratteristiche cliniche e otoscopiche presenti al momento della prima visita dal pediatra. In particolare è da sottolineare come il 47% dei bambini avesse febbre superiore ai 38,4° C e come il 42% avesse la contemporanea presenza di iperemia ed estroflessione della membrana timpanica.

Applicabilità della linea guida

□ *Trattamento sintomatico.* Il paracetamolo è stato prescritto nel 93% dei casi. I lavaggi nasali con soluzione fisiologica sono stati eseguiti dal 73% dei bambini. La prescrizione di un altro farmaco sintomatico ha riguardato un numero contenuto di bambini, pari a 332 (26%), di cui 125 (9,8%) trattati con un altro farmaco antinfiammatorio non steroideo (FANS). In 86 casi l'uso dei FANS è stato concomitante all'utilizzo del paracetamolo. Gli altri farmaci prescritti come sintomatici (gocce otologiche o nasali, mucolitici, cortisonici, an-

tistaminici ecc.) sono stati utilizzati in un solo bambino su 10.

□ *Uso-non uso dell'antibiotico.* La Figura 1 riporta i risultati generali relativi all'applicabilità della linea guida proposta e al follow-up a 30 giorni. In 343 casi l'antibiotico è stato utilizzato entro 48 ore: il 14% dei casi analizzati (178 su 1277) aveva una indicazione di uso conforme al protocollo, per presenza di otorrea al momento del reclutamento (n=112), per una storia di OMAR (n=52) o per entrambe (n=14). Gli altri 165 bambini (13%) sono stati trattati, in assenza di indicazioni di utilizzo, già al momento del reclutamento (n=84) o entro le 48 ore successive (n=81).

Dopo 48-72 ore (periodo previsto di attesa), 743 bambini su 933 rimasti in attesa (80%) hanno ottenuto la guarigione o un miglioramento e non è stato necessario il trattamento con antibiotico. Al follow-up a 30 giorni il 9% dei pazienti con successo terapeutico dopo

48-72 ore (69/743) ha avuto una ricaduta (n=27), una recidiva (n=41), la comparsa di otorrea (n=1). In nessun caso si sono verificate durante l'intero periodo di osservazione delle complicanze acute gravi (ad es. mastoidite). Un solo bambino è stato ricoverato in ospedale dopo il periodo di osservazione previsto, senza complicanze, ed è stato sottoposto a terapia antibiotica parenterale.

□ *Tipo di antibiotico utilizzato.* Nei bambini che hanno utilizzato l'antibiotico (prima delle 48-72 ore o dopo il periodo previsto di osservazione) in 8 casi su 10 è stata utilizzata l'amoxicillina, conformemente alle indicazioni della linea guida. La media di trattamento con amoxicillina è stata di circa 7 giorni (range 5-10 giorni). Nei casi in cui è stato utilizzato un altro tipo di antibiotico la scelta è caduta sulle cefalosporine di II e III generazione nel 70% dei casi. Le motivazioni riportate per l'utilizzo di un antibiotico diverso dall'amoxicillina sono state: la scarsa compliance prevista al trattamento, i precedenti insuccessi con l'amoxicillina o l'allergia al farmaco.

Motivazioni per l'uso dell'antibiotico

La decisione per l'uso da subito dell'antibiotico in 84 dei 1099 bambini eleggibili per il non trattamento è stata presa in 47 casi (56%) dal PdF, in 35 (42%) dal genitore e in 2 casi (2%) dal Pronto Soccorso. Le motivazioni sono riportate nella Tabella V. La severità della patologia al momento della presentazione è la condizione più frequente che induce il pediatra a prescrivere l'antibiotico. La richiesta del genitore è motivata sia dalle condizioni cliniche del bambino, ma anche da una riferita preoccupazione o da situazioni contestuali che non permettevano l'attesa.

Nei casi in cui la terapia antibiotica è stata iniziata entro 48 ore (dopo una breve decisione di attendere) o dopo le 48-72 ore, le motivazioni sono da riferire nella stragrande maggioranza dei casi alla persistenza dei sintomi (in particolare sia della febbre che dell'otalgia/irrequietezza). La decisione dei genitori riveste un ruolo, peraltro marginale, solo nei casi che hanno iniziato l'antibiotico entro 48 ore.

PRINCIPALI SINTOMI CLINICI
E QUADRO OTOSCOPICO
AL MOMENTO DELLA PRIMA VISITA

	% (n° di casi)
Febbre	52% (667)
Temperatura media (range)	38,3 °C (37,5-40,5)
Otalgia	96% (1219)
Irritabilità	48% (611)
Rinite	59% (754)
Tosse	36% (465)
Anoressia	11% (146)
Otorrea	11% (140)
Iperemia	84% (1042)
Estroflessione	52% (637)
Introflessione	6% (69)
Riflesso luminoso	
- assente	54% (667)
- opacità	30% (365)
Livelli idroaerei o bolle	12% (150)
Perforazione	12% (146)
- con fuoriuscita di pus	11% (138)
OMA monolaterale destra	44% (562)
OMA monolaterale sinistra	36% (454)
OMA bilaterale	20% (260)

Tabella IV

Condizioni anamnestiche e cliniche associate all'uso dell'antibiotico

Nel gruppo eleggibile per il non trattamento antibiotico in prima battuta (n=1099), l'11% dei casi (n=121) avevano associati la febbre superiore ai 38,3° C, l'iperemia e la estroflessione della membrana timpanica. Per come sono state raccolte le informazioni sul questionario, non è stato possibile risalire al grado di intensità dell'iperemia e dell'estroflessione. Di questi 121 casi, che

30 giorni, sia per il gruppo che ha ricevuto antibiotico che per quello che non lo ha ricevuto.

All'analisi univariata, l'altra variabile che oltre allo score clinico risulta influenzare in maniera statisticamente significativa la scelta di utilizzare l'antibiotico è il sesso maschile (RR 1,24; 95% IC 1,04-1,49). Il dato è confermato anche dall'analisi di regressione logistica, il cui risultato è riportato in *Tabella VI*.

abbiamo considerato avere uno score clinico positivo (indicativo di una possibile eziologia da *S. pneumoniae*), il 55% ha ricevuto l'antibiotico in un qualsiasi momento dell'osservazione (subito, entro 48 ore o dopo 48-72 ore), contro il 29% del gruppo che aveva lo score negativo (assenza dell'associazione tra i 3 segni clinici). La differenza è statisticamente significativa (RR 1,91; 95% IC 1,58-2,30). Risultati simili si ottengono considerando solo il gruppo di bambini che hanno ricevuto l'antibiotico subito o entro 48 ore.

Il fatto di avere lo score positivo non influenza il successo a

DISCUSSIONE

La metodologia

In base agli obiettivi prefissati, abbiamo inteso dimostrare, attraverso l'applicazione sul campo con uno studio di tipo prospettico osservazionale, quali fossero i limiti e le potenzialità di quanto già sperimentato in RCT sul trattamento vs il non trattamento (*Tabella I*), partendo dal presupposto che l'uso sistematico dell'antibiotico offre dei modesti vantaggi clinici che sono controbilanciati da alcuni svantaggi riferibili allo sviluppo di resistenze²⁷, agli effetti collaterali dei trattamenti antibiotici¹², a un maggiore costo e, non ultimo, alla rinuncia di un approccio educativo che veda la famiglia partecipe delle decisioni cliniche frutto delle evidenze prodotte in letteratura²⁸. Esiste a riguardo la dimostrazione che un approccio educativo rivolto a migliorare la prescrizione nei casi di OMA sarebbe in grado, già sul breve periodo, di ridurre la prescrizione antibiotica per tutta la più comune patologia infettiva pediatrica²⁹.

Le raccomandazioni seguite nel presente studio sono in parte diverse da quelle formulate dai medici di famiglia e otorini olandesi^{13,30}. Il motivo sta nel fatto che la formulazione del protocollo di lavoro è nata dalla discussione operativa con i gruppi di pediatri partecipanti. In particolare, il periodo di osservazione previsto, prima di decidere se utilizzare o meno l'antibiotico, è più breve (48-72 ore) rispetto a quello comunemente indicato (dopo le 72 ore),

MOTIVAZIONI ADDOTTE DAI GENITORI E DAI PEDIATRI
PER L'INIZIO DELLA TERAPIA ANTIBIOTICA IN PRIMA BATTUTA IN ASSENZA DI INDICAZIONE

GENITORI (N=34)*	percentuale	PEDIATRA (N=31)**	percentuale
Motivo addotto		Motivo addotto	
Quadro clinico preoccupante	29%	Quadro clinico preoccupante	55%
Apprensione	26%	Ricaduta/recidiva di OMA	16%
Situazioni contestuali (partenza per vacanze, inizio di domenica ecc.)	21%	Storia precedente di OMA con perforazione	10%
Antibiotico utilizzato in passato per OMA	18%	Quadro otoscopico preoccupante	10%
Altro	6%	Difficoltà di comunicazione	3%

*In 1 caso non è stata riportata la motivazione

**In 16 casi non è stata riportata la motivazione

Tabella V

in quanto ritenuto una misura cautelativa rispondente maggiormente a quello che comunemente viene fatto nella pratica. Così come l'indicazione di trattamento in prima istanza dei bambini con storia di OMAR o con otorrea è rispondente a una condizione di rischio documentata di failure (i bambini con OMAR)^{8,13,31} e di preoccupazione maggiore da parte del genitore tale da richiedere la prescrizione dell'antibiotico (nei casi di otorrea).

L'applicabilità sul campo del protocollo

I risultati dello studio evidenziano che in un contesto ambulatoriale rappresentativo della realtà italiana, è possibile "non trattare" con l'antibiotico 7 casi su 10 eleggibili per una vigile attesa (743/1099) (Figura 1).

Le percentuali di insuccesso riportate dopo il periodo di attesa di 48-72 ore sono pari al 20%. Ovviamente bisogna tenere conto del relativamente breve periodo di attesa e pertanto qualsiasi valutazione non può essere ritenuta come pertinente in merito all'efficacia clinica del trattamento sintomatico. Come detto, questa si ricava dai risultati degli RCT, con una ulteriore recente conferma data da una metanalisi pubblicata per la prima volta da Autori statunitensi¹⁴: i bambini non trattati con l'antibiotico a 1-7 gg dal reclutamento hanno un fallimento clinico nel 19% dei casi (l'81% guarisce senza complicanze), con un modesto beneficio dato dal trattamento antibiotico (riduzione dei fallimenti del 12%).

Se andiamo a guardare i pazienti che non sono stati trattati con l'antibio-

tico, al follow-up a 30 gg il successo terapeutico si è avuto nel 91% dei casi, perfettamente rispondente a quanto riportato in letteratura (10% di recidive o ricadute)¹².

Se la frequenza di fallimenti (dopo il periodo previsto di vigile osservazione) è in parte quella attesa e probabilmente non ulteriormente riducibile nella frequenza di ricorso all'antibiotico, anche l'uso dell'antibiotico al momento della prima visita o entro 48 ore dall'inizio dei sintomi è risultato essere piuttosto contenuto (Figura 1). In un recente studio olandese condotto dai medici di famiglia con l'obiettivo di conoscere le ragioni della mancata adesione alle linee guida sull'OMA, la percentuale di bambini trattati al primo contatto è del 19%³². La frequenza più bassa rilevata nel nostro studio (8,2%)

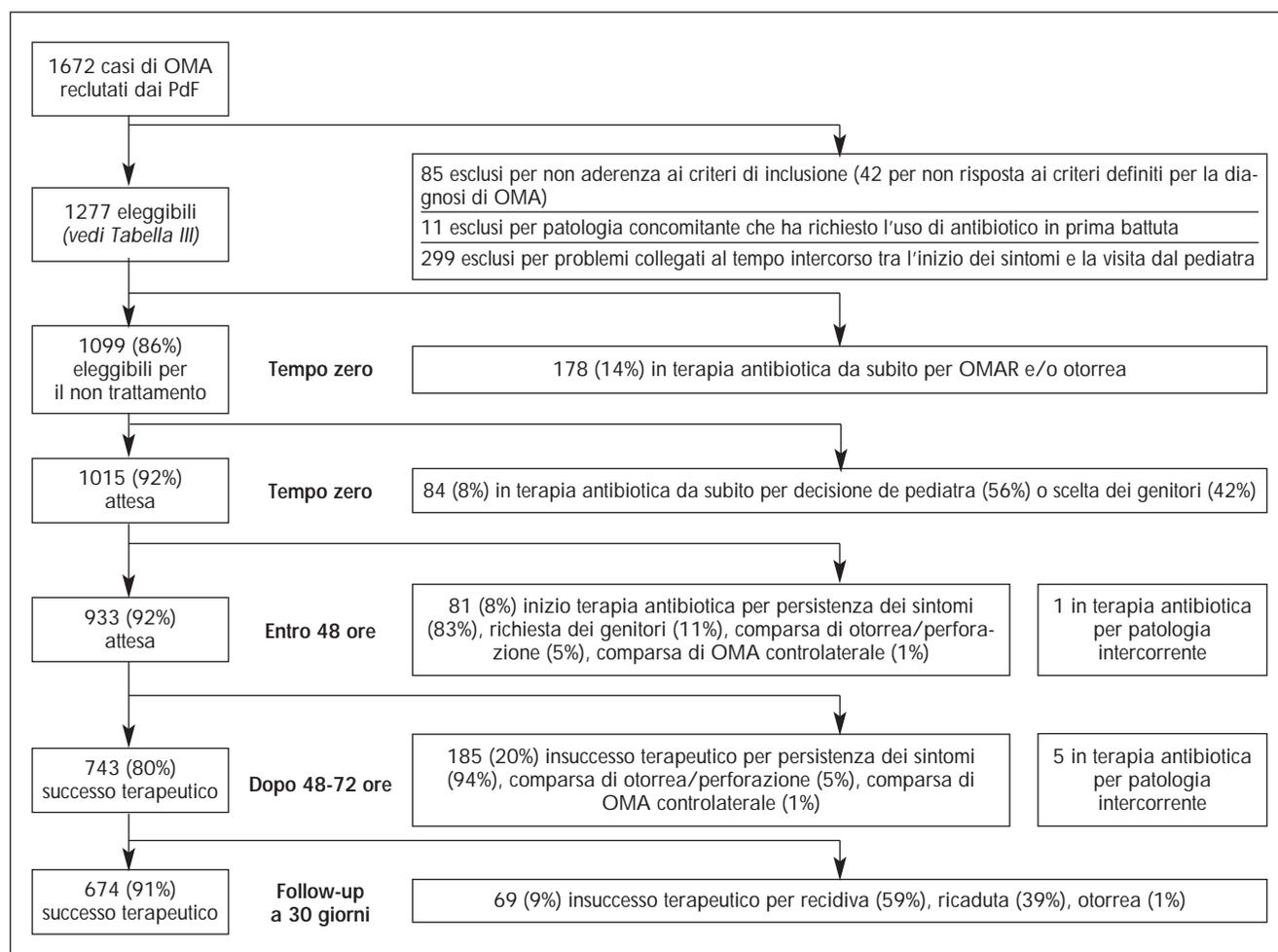


Figura 1. Flow-chart della ricerca.

EFFETTO DI ALCUNE CONDIZIONI CLINICHE E ANAMNESTICHE SULL'USO DELL'ANTIBIOTICO NEL GRUPPO ELEGGIBILE PER IL NON TRATTAMENTO (N=1099). ANALISI MULTIVARIATA

Variabile studiata	OR	(95% IC)
Score clinico positivo	3,47	(2,19-5,50)
Età del bambino ≤ 3 anni	1,40	(0,97-2,03)
Sesso maschile	1,53	(1,11-2,10)
Scolarità materna elementare o media inferiore	0,96	(0,69-1,34)
Fumo materno	1,18	(0,76-1,83)
Fumo paterno	1,01	(0,70-1,45)
Familiarità per OMA presente	0,89	(0,62-1,26)
Terapia antibiotica per OMA nel mese precedente	1,18	(0,69-2,02)
3 o più episodi di OMA precedenti	0,90	(0,62-1,30)
Frequenza dell'asilo (solo per i bambini in età prescolare)	1,12	(0,74-1,69)

Tabella VI

può essere spiegata da alcune diversità tra le linee guida, con un atteggiamento più cautelativo adottato nella nostra osservazione (trattamento dei bambini con OMAR, con otorrea) e dalla esclusione dalla rilevazione dei bambini con età ≤1 anno (per i quali nelle linee guida formulate dal gruppo di studio vi è l'indicazione ad utilizzare da subito l'antibiotico). Tuttavia, sicuramente è ragionevole discutere in merito all'appropriatezza su alcune situazioni che hanno richiesto l'uso dell'antibiotico prima dell'attesa prevista di 48-72 ore (Tabella V). In particolare ci sembra che la generale preoccupazione familiare possa essere oggetto di maggiore attenzione informativa nei confronti di una pratica che può prevedere una vigile attesa. Non sappiamo quante delle situazioni cliniche ritenute come gravi da parte del pediatra (tali da iniziare da subito l'antibiotico) siano effettivamente tali. D'altra parte nello studio citato olandese³², la gravità clinica è risultata essere la prima causa riferita, seguita, così come nella nostra osservazione, da problemi nella storia del paziente di patologia dell'orecchio e dalla presenza di comorbilità.

L'analisi delle condizioni cliniche e anamnestiche, associate al ricorso all'uso dell'antibiotico nei casi in cui era possibile avere un atteggiamento di attesa, evidenzia che uno score clinico definito come di possibile "gravità", in quanto correlato più frequentemente ai casi ad eziologia da *S. pneumoniae*²⁶, riguarda solo 121 bambini. In questi casi l'uso dell'antibiotico è più fre-

quente e può essere indicativo sia di una maggiore gravità di presentazione dell'OMA sia di un decorso più frequentemente irregolare (dopo 48-72 ore) (Tabella VI). Il maggiore ricorso all'antibiotico nei maschi non trova una sufficiente motivazione, tenendo in considerazione che il sesso non rappresenterebbe una variabile di rischio per decorso irregolare.

Durante l'osservazione nessun bambino ha avuto una complicanza grave (mastoidite). Recentemente in letteratura la discussione sulla possibilità che un atteggiamento di attesa nei casi di OMA possa essere responsabile di un numero maggiore di casi di mastoidite si è riaperta sulla base di due esperienze pubblicate, in parte contraddittorie^{33,34}. La prima sorveglianza dimostrerebbe che nel periodo 1991-98 l'incidenza dei casi di mastoidite acuta sarebbe più alta (3,5-4,2 casi /100.000 per anno) nei Paesi con basso utilizzo dell'antibiotico (Olanda, Norvegia e Danimarca), rispetto a quelli (Stati Uniti, Canada, Australia, Inghilterra), che utilizzano l'antibiotico in tutti i casi di OMA (incidenza pari a 1,2-2 casi/100.000)³³. Uno studio retrospettivo condotto in Texas tuttavia contraddice in parte questa evidenza, in quanto mostra come la prevalenza sia aumentata anche negli Stati Uniti nel periodo 1983-1999 rispetto al periodo 1957-1979 (era pre-antibiotica)³⁴. Più della metà dei casi di mastoidite ha avuto un esordio molto acuto, non preceduto da segni di OMA, a conferma di una delle ipotesi che spiegherebbe in parte la

mancata efficacia della terapia antibiotica nel modificare l'epidemiologia della mastoidite.

Nel nostro lavoro, nei casi di bisogno (decorso irregolare) o come trattamento di prima istanza, l'indicazione di uso dell'amoxicillina si è basata sulle evidenze prodotte in studi clinici controllati, rispetto al profilo comparativo di efficacia-sicurezza-costi con altre molecole^{35,37}. Inoltre, in base alla concentrazione raggiunta nell'essudato dell'orecchio medio, in particolare con alte dosi del farmaco, e all'attività in vitro, nessun beta-lattamico ha oggi un'attività migliore dell'amoxicillina nei confronti dello *S. pneumoniae* sensibile alla penicillina e di ceppi non sensibili con resistenza intermedia³⁸.

Anche questo punto del protocollo, che è stato lungamente discusso e alla fine condiviso, è stato applicato sul campo nella stragrande maggioranza dei casi (8 casi su 10) e rappresenta una modifica di comportamento se si considera che l'amoxicillina è normalmente prescritta in meno della metà dei casi di OMA⁵. Rispetto alla durata è dimostrato che una terapia lunga rispetto a una terapia breve (di 5 gg) non offre sostanziali vantaggi in termini di outcome clinico³⁹. Nella nostra valutazione la media di trattamento è stata di 7 giorni, motivata probabilmente dal fatto che l'uso vi è stato in pazienti con decorso irregolare o con condizioni cliniche ritenute a rischio di fallimento terapeutico. L'indicazione dei 7 giorni è quella formalmente proposta nelle linee guida olandesi. D'altra parte un recente RCT ha dimostrato che l'utilizzo di alte dosi di amoxicillina per un breve periodo rispetto a regimi convenzionali (dosi standard e per periodi lunghi) riduce la frequenza di *S. pneumoniae* resistenti⁴⁰ oltre ad avere probabilmente una maggiore efficacia clinica, non dimostrata formalmente in studi clinici controllati.

I limiti dello studio

Pur tenendo conto del numero di PdF partecipanti allo studio, della larga distribuzione geografica e delle caratteristiche generali e di presentazione clinica generalizzabili alla popolazione vista nella pediatria territoriale⁶, la pra-

tica adottata di "attesa" non è indicativa di quanto viene fatto in Italia per i bambini con OMA. Il nostro studio d'altra parte rappresenta un percorso di fattibilità e di modello che può essere riprodotto nella pratica quotidiana.

La diagnosi di OMA è stata posta in conformità con quello che viene fatto normalmente nella pratica, sull'esempio di quanto adottato in studi riguardanti la medicina ambulatoriale¹⁸, basandosi su due parametri di valutazione che dovevano essere entrambi positivi: la sintomatologia clinica e l'aspetto della membrana timpanica. Alcuni Autori ritengono che la diagnosi corretta di OMA possa essere posta solo nel caso in cui venga utilizzato un otoscopio pneumatico. Se questo è vero per l'otite essudativa, una metanalisi ne avrebbe negato la validità per una diagnosi corretta di OMA nella pratica ambulatoriale^{18,41}. D'altra parte l'otoscopio pneumatico non viene utilizzato di routine in Europa nella pediatria e medicina territoriale, dove vengono visti la stragrande maggioranza dei bambini con OMA. La possibilità di errore diagnostico, sicuramente presente, ma comune nel metodo di rilevazione a molti studi sull'OMA⁴², può essere at-

tesa più in eccesso che in difetto, con il vantaggio pertanto di non trattare i bambini che hanno verosimilmente una infezione virale delle alte vie respiratorie.

Un ultimo problema è legato alla mancata aderenza da parte di alcuni pediatri ai criteri di inclusione/esclusione definiti dal protocollo, che ci hanno portato ad escludere dall'analisi 395 casi. Di questi 299 sono stati esclusi per il tempo di reclutamento che è avvenuto dopo le 36 ore previste dal protocollo, oppure per mancanza del dato. Tuttavia, la comparabilità tra i due gruppi per caratteristiche generali, modalità di trattamento ed esiti, esclude un bias di selezione.

CONCLUSIONI

In Italia, per la prima volta nella pediatria ambulatoriale, è stato possibile dimostrare l'applicabilità sul campo di un protocollo che può essere considerato esemplificativo di tutta la patologia infettiva delle prime vie respiratorie. Un atteggiamento di razionalità prescrittiva, evidence-based, quale quello stabilito dal protocollo, ha consentito di non trattare con antibiotico 7 bambini su 10 eleggibili per una vigile attesa. Nei bambini che non sono stati trattati con l'antibiotico entro 48-72 ore con follow-up a 30 giorni vi è stato un successo terapeutico in 9 casi su 10, secondo l'atteso. Non si è evidenziata nessuna complicanza acuta grave. Nei bambini in cui è stato prescritto l'antibiotico 8 volte su 10 è stata utilizzata l'amoxicillina, secondo quelle che sono le correnti indicazioni basate su prove di efficacia. La riproducibilità del modello in altri contesti ambulatoriali e la verifica che l'atteggiamento di razionalità prescrittiva venga mantenuto nel tempo ed esteso alle altre patologie infettive delle alte vie respiratorie rappresentano i punti su cui in futuro sarà auspicabile lavorare.

Bibliografia

1. O'Neil P. Acute otitis media. *BMJ* 1999;319:833-5.
2. Rivard CI, Fernandez A. Otitis media in chil-

dren: frequency, risk factors, and research avenues. *Epidemiologic Reviews* 1993;15(2):444-65.

3. Berman S. Otitis media in children. *N Engl J Med* 1995;332:1560-5.

4. Marchetti F, Misticioni G, et al. La terapia dell'otite media in età pediatrica: la trasferibilità delle conoscenze scientifiche alla pratica del quotidiano. *Farmaci* 1994;18(2):45-5.

5. Cazzato T, Pandolfini C, Campi R, Bonati M. Drug prescribing in out-patient children in Southern Italy. *Eur J Clin Pharmacol* 2001;57:611-6.

6. Fromm J, Culpepper L, Grb P, et al. Diagnosis and antibiotic treatment of acute otitis media: report from International Primary Care Network. *BMJ* 1990;300:582-6.

7. Majeed A, Harris T. Acute otitis media in children. *BMJ* 1997;315:321-2.

8. Marchetti F. Trattare o non trattare? Il caso dell'otite media acuta. *Medico e Bambino* 1998;7:453-5.

9. Van Buchen FAM, Peeters MF, Van't Hof MA. Acute otitis media: a new treatment strategy. *BMJ* 1985;290:1033-7.

10. Claessen JQ, Appelman CL, Tow-Otten FW, et al. A review of clinical trials regarding treatment of acute otitis media. *Clin Otolaryngol* 1992;17:251-7.

11. Rosenfeld RM, Vertrees JE, Carr J, et al. Clinical efficacy of antimicrobial drugs for acute otitis media: meta-analysis of 5400 children from thirty-three randomized trials. *J Pediatr* 1994;124:355-67.

12. Del Mar C, Glasziou P, Haymen M. Are antibiotics indicated as initial treatment for children with acute otitis media? A meta-analysis. *BMJ* 1997;314:1526-9.

13. Fromm J, Culpepper L, Jacobs M, et al. Antimicrobials for acute otitis media? A review from the International Primary Care Network. *BMJ* 1997;315:98-102.

14. Takata GS, Chan LS, Shekelle P, et al. Evidence assessment of management of acute otitis media: I. The role of antibiotics in treatment of uncomplicated acute otitis media. *Pediatrics* 2001;108:239-47.

15. Mastroiacovo P, Bonati M. Quali evidenze nel trattamento delle patologie pediatriche più comuni? *Prospettive in Pediatria* 1998;28:195-206.

16. Damoiseaux R, van Balen F, Hoes A, et al. Primary care based randomised, double blind trial of amoxicillin versus placebo for acute otitis media in children aged under 2 years. *BMJ* 2000;320:350-4.

17. Mastroiacovo P. Piccole orecchie sorde all'antibiotico. *Occhio Clinico Pediatria* 2000;6:10-2.

18. Little P, Gould C, Williamson I, et al. Pragmatic randomised controlled trial of two prescribing strategies for childhood acute otitis media. *BMJ* 2001;322:336-42.

19. Marolla F, Porro E. Le nuove linee guida per l'otite media acuta. Uno studio nell'ambulatorio del pediatra di famiglia. *Medico e Bambino*. Febbraio 2000, pagine elettroniche (www.medicoebambino.com).

20. Finkelstein JA, Davis RL, Dowell SF, et al. Reducing antibiotic in children: a randomised trial in 12 practices. *Pediatrics* 2001;108(1):1-7.

21. Christakis DA, Zimmerman FJ, Wrigley JA,

MESSAGGI CHIAVE

Cosa conoscevamo sull'argomento

□ Il trattamento antibiotico rispetto al non trattamento ha un beneficio assai modesto sulla remissione dei sintomi iniziali e nessun vantaggio su alcuni esiti a distanza.

□ Nei casi in cui si rende necessario utilizzare l'antibiotico l'amoxicillina è il farmaco con il migliore profilo di costo/rischio/beneficio.

Cosa aggiunge questo lavoro

□ In un contesto reale di pediatria ambulatoriale l'applicazione di un protocollo condiviso ha consentito di non trattare con l'antibiotico sette bambini su dieci eleggibili per una vigile attesa.

□ Le ragioni del ricorso all'antibiotico riguardano prevalentemente la presenza di un quadro clinico di gravità confermato dal giudizio del pediatra e dei genitori e da uno score clinico di gravità.

GRUPPO DI LAVORO OMA-ACP

Segreteria scientifica-organizzativa e comitato di scrittura: Ronfani Luca, Centro per la Salute del Bambino/ONLUS, Trieste; Conti Nibali Sergio, Pediatra di famiglia, Messina; Marchetti Federico, Clinica Pediatrica, Istituto per l'Infanzia Burlo Garofolo, Trieste

Coordinamento e gestione dei dati: Ronfani Luca, Sila Alessandra, Centro per la Salute del Bambino (CSB)/ONLUS, Trieste

Responsabile sito web dello studio (www.acp.it): Gianni Piras (e-mail: notes@tiscalinet.it)

Comitato scientifico: Bonati Maurizio, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano; Mastroiacovo Pierpaolo, Clinica Pediatrica, Università Cattolica, Roma; Raimo Franco, Pediatra di famiglia, Verona; Tamburlini Giorgio, Istituto per l'Infanzia "Burlo Garofolo", Trieste

Pediatr di famiglia per gruppo ACP di appartenenza (Referente del Gruppo):

ACP ASOLO: Banchetti Fabiola, Callegari Miriana, Carnazza Silvia, Dal Lago Lorenzo, Dalla Pozza Daniela, Dell'Antonia Fabio, Montini Camilla°, Orlandi Alberto, Seminara Maria Elena, Toffol Giacomo, Zuccolo Maria Luisa

ACP BASILICATA e PUGLIA: Cappa Vittoria, Cazzato Teresa, Cicchelli Michele, Clarizio Dino, Curcio Rocchino, Dell'Edera Laura, Frappampina Enzo, Galante Antonio, Geronimo Gianfranco°, Grosso Roberto, La Sala Clementina, Leuzzi Rosalba, Lisi Vito, Martocchia Michele, Mattia Marella, Moschetti Annamaria, Pellegrini Annamaria, Rella Filippo, Viziello Lucia

ACP BRINDISI: Mattei Giuseppe, Simeone Giovanni°

ACP CAMPANIA: Auciello Aurora, Castiello Maurizio, D'Ambra Raffaele, Di Costanzo Anna, Di Santo Giuseppe, Falco Pietro, Izzo Annamaria, Longobardi Giuseppe, Marino Antonio, Mottola Lorenzo°, Opallo Antonio, Romano Salvatore, Ruggiero Maria

ACP DEI DUE MARI: Bozzarello Anna Maria, Cerenzia Cesare, Dardano Bruna, Dominijanni Vittoria, Gallo Serafina, Lentidoro Irene, Morica Daniela, Perri Ida, Schiavone Elvira, Scoliere Laura, Squillacioti Francesca, Tiani Giancarlo°, Ventrice Sabina

ACP DELLO STRETTO: Barone Silvana, Cammarota Maria Stella, Conti Nibali Sergio°, Crupi Isodiana, Morabito Letterio, Parlagreco Giuseppe, Saccà Maria Grazia, Santisi Giovanna, Scaffidi Melania, Scorza Alessandra, Siracusano Maria Francesca, Ventura Maddalena

ACP LAZIO: Cannavò Rossella, Corbo Serenella, De Sanctis Floriana, Di Cosimo Maria Elisabetta, Ferrara Anna Maria, Marolla Luisa, Marolla Federico, Melideo Fernanda, Oliviero Lucia°, Preziosi Francesca, Sarno Vittoria, Valente Michele, Vignuda Caterina

ACP UMBRIA: Bellaveglia Maria Luisa, Berardi Carla, Bianchi Sandro, Calderoni Paolo, Fanfano Cinzia, Francario Stefano°, Frigeri Mariolina, Lazzerini Umberto, Troianiello Gennaro, Truffarelli Francesca, Vestri Franca

ACP VERONA: Brutti Paolo, Carraro Federica, Chiamenti Claudio, Gangemi Michele, Iuliano Maria, Mazzi Marco, Miglioranza Paola, Niero Enrico, Previdi Mauro, Raimo Francesco°, Soffiati Francesco, Tommasi Mara, Vallone Graziano, Zanini Silvia

ACP TOSCANA: Bettucci Elisabetta, Chiccoli Antonina, Milanese Antonio, Orzatesi Susanna, Pasquini Anna°, Pierattelli Monica, Solito Enrico

ACP MILANO: Ballerini Emanuela, Battilana Maria Pia, Bolla Patrizia, Cajani Maria Rita, Casiraghi Ezio, Cazzaniga Riccardo, Clerici Schoeller Mariangela, Garrone Anna, Lietti Giuseppe, Limonta Monica, Mauri Laura, Merigalli Giuseppina, Metta Gabriella, Nova Aurelio, Picciotti Michela, Rabbone Maria Letizia, Santamaria Marzia, Torrieri Maria Concetta, Zanello Federica°

ACP LUCREZIA CORNER: Angonese Irmanna, Baio Antonino, Ballarin Samuela, Balliana Franco, Barachino Angela, Barbaresco Maria Cristina, Boscolo Roberto, Caprioglio Camilla, Cozzani Sandra, Doria Mattia, Ferrara Enrico, Macri Nicoletta, Marchesini Lidia, Marzano Manuela, Medico Maria Gabriella, Monetti Nicola°, Neidhardt Carlo, Parolini Gian Paolo, Passerella Andrea, Regini Paolo, Righetti Andrea, Scalabrini Ave, Veronese Marino

ACP LIGURIA: Bruschettoni Pierluigi, Conforti Giorgio, Lepre Giorgio, Picollo Gian Franco, Poggi Luisa, Scalisi Salvatore, Semprini Giovanni°, Zera Marcella

ACP PEDIATRI SINGOLI: Angelini Paola, Barbato Maria, Bollettini Stefano, Cavallo Rosario

et al. A randomised controlled trial of point-of-care evidence to improve the antibiotic prescribing practices for otitis media in children. *Pediatrics* 2001;107(2):p.e.15.

22. Liberati A, editor. La medicina delle prove di efficacia. Roma: Il Pensiero Scientifico, 1997.

23. Haynes B, Haines A. Barriers and bridges to evidence based clinical practice. *BMJ* 1998; 317:273-6.

24. Feder G, Eccles M, Grol R, Griffiths C, Grimshaw J. Clinical guidelines: using clinical guidelines. *BMJ* 1999;318:728-30.

25. Rosser WW. Application of evidence from randomised controlled trials to general practice. *Lancet* 1999;353:661-4.

26. Rodriguez WJ, Schwartz RH. *Streptococcus pneumoniae* causes otitis media with higher fever and more readiness of tympanic membranes than *Haemophilus influenzae* or *Moraxella catharrhalis*. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:942-44.

27. Nasrin D, Collignon PJ, Roberts L, et al. Effect of B lactam antibiotic use in children on pneumococcal resistance to penicillin: prospective cohort study. *BMJ* 2002;324:28.

28. Butler 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 throat. *BMJ* 1998;317:632-7.

29. Cates C. An evidence based approach to reducing antibiotic use in children with acute otitis media: controlled before and after study. *BMJ* 1999;318:715-6.

30. Damoiseaux RAMJ. Antibiotics for acute otitis media in infancy. Based on fear or on facts? *Paediatric and Perinatal Drug Therapy* 2000;4(2):58-61.

31. Appelman CLM, Claessen JQPJ, Touw-Otten FWMM, et al. Co-amoxiclav in recurrent acute otitis media: placebo controlled study. *BMJ* 1991;303:1450-2.

32. Damoiseaux RAMJ, de Melker RA, Aulsems MJE, van Balen FAM. Reasons for non-guideline-based antibiotic prescriptions for acute otitis media in the Netherlands. *Family Practice* 1999;16 (1):50-3.

33. Van Zuijlen DA, Schilder AGM, Van Balen FAM, Hoes AW. National differences in incidence of acute mastoiditis: relationship to prescribing patterns of antibiotics for acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:140-4.

34. Ghaffar FA, Wordemann M, McCracken GH. Acute mastoiditis in children: a seventeen-year experience in Dallas, Texas. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:376-80.

35. Dowell SF, Marcy SM, Phillips WR, et al. Otitis media-Principles of judicious antimicrobial agents. *Pediatrics (suppl)* 1998;101(1):165-71.

36. Klein JO. Review of consensus reports on management of acute acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:1152-5.

37. Gruppo di lavoro sulle linee guida per la prescrizione ambulatoriale degli antibiotici nelle infezioni pediatriche delle vie respiratorie. Prescrizione ambulatoriale degli antibiotici nelle infezioni respiratorie. *Medico e Bambino* 2000;7:438-40.

38. Dowell SF, Butler JC, Giebink GS, et al. Acute otitis media: management and surveillance in an era of pneumococcal resistance-a report from the Drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* therapeutic working group. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:1-9.

39. Kozyrskyj AL, Hildes-Ripstein GE, Longstaffe SE. Treatment of acute otitis media with a shortened course of antibiotics: a meta-analysis. *JAMA* 1998;279:1736-42

40. Schrag SJ, Pena C, Fernandez J, et al. Effect of short-course, high-dose amoxicillin therapy on resistant pneumococcal carriage: a randomised trial. *JAMA* 2001 Jul 4;286(1):49-56.

41. Preston K. Pneumatic otoscopy: a review of literature. *Issues Compr Pediatr Nurs* 1998; 21:117-28.

42. Chan LS, Takata GS, Shekelle P, et al. Evidence assessment of management of acute otitis media: II. Research gaps and priorities for future research. *Pediatrics* 2001;108:248-54.