

**Il desiderio di assumere farmaci è forse
l'aspetto più importante per distinguere
l'uomo dall'animale.**

William Osler

**Antonio Correra
Ospedale SS. Annunziata
Napoli**

OMA : Trattamento antibiotico sempre ed immediato?

Fino a tutti gli anni 90 : 2 scuole di pensiero

- Europea (Olanda) approccio attendista
- U.S.A. approccio interventista

Da una revisione degli studi randomizzati e controllati negli ultimi 30 anni Il N.N.T. (numero di bambini da trattare per avere un risultato positivo) varia da 7 a 20.

- Glasziou PP, Del Mar CB, Hayem M, Sanders SL. Antibiotics for acute otitis medi in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;4:CD000219

Risultati a Breve termine Cochrane Database

- La terapia antibiotica immediata era la strategia migliore per trattare l'OMA ed evitare complicanze
- Perché l'OMA è nella maggior parte dei casi batterica
- I sintomi scompaiono rapidamente

Risultati a lungo termine

- Resistenza dello pneumococco alla penicillina: Stati Uniti 15-50% Olanda 1%
- Complicanze suppurative (mastoiditi): Stati Uniti 1,8-2 su 100.000, Olanda 3,5-4

Van Zuijlen DA et al. National differences in incidence of acute mastoiditis: relationship to prescribing patterns of antibiotics for acute otitis media? *Pediatr Infect Dis J.* 2001 Feb;20(2):140-4

Ma...Danimarca e Norvegia con comportamento terapeutico ad alta prescrizione di antibiotici?

Stessa incidenza dell'Olanda!!!

Van Zuijlen DA et al. National differences in incidence of acute mastoiditis: relationship to prescribing patterns of antibiotics for acute otitis media?
Pediatr Infect Dis J. 2001 Feb;20(2):140-4

Whether restrictive antibiotic use increases acute mastoiditis at the population level remains unresolved, but the potential increase is only two cases per 100 000 person-years and should be weighed against potential adverse effects.

- Acute mastoiditis: Increase of incidence and controversies in antibiotic treatment

M. Bartolomé Benito¹ and B. Pérez Gorricho²

- *1Department of Otorrinolaringology, 2Division of Pediatric Infectious Diseases, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, Spain*

- Rev Esp Quimioterap, Diciembre 2006

Negli anni 90 negli USA di fronte al problema della iperprescrizione e conseguente resistenza agli antibiotici ci si rese conto di alcuni concetti importanti

- I pediatri americani non sapevano diagnosticare correttamente l'OMA.
- Il 40% dei programmi di specializzazione non prevedeva alcuna istruzione formale relativa alla diagnosi di OMA
- Addirittura per L'ACGME (Accreditation Council for Graduate Medical Education) stranamente i pediatri dovevano dimostrare di saper eseguire una infusione intraossea o il posizionamento di un drenaggio intratoracico ma non un corretto esame otoscopico

Nei primi anni 2000 l'AAP decise di sposare
(almeno in parte) l'atteggiamento olandese

A.A.P. CLINICAL PRACTICE GUIDELINE 2004

Diagnosis and Management of Acute
Otitis Media

Subcommittee on Management of
Acute Otitis Media

Opzione vigile attesa

- L'osservazione senza l'uso di agenti antimicrobici in bambini con OMA non complicata è una opzione, per bambini selezionati, basata su certezza diagnostica, età, severità della malattia e possibilità di follow up.
- La durata dell'osservazione è di 48 - 72 ore

A chi proporre l'opzione "non trattamento antibiotico" ?

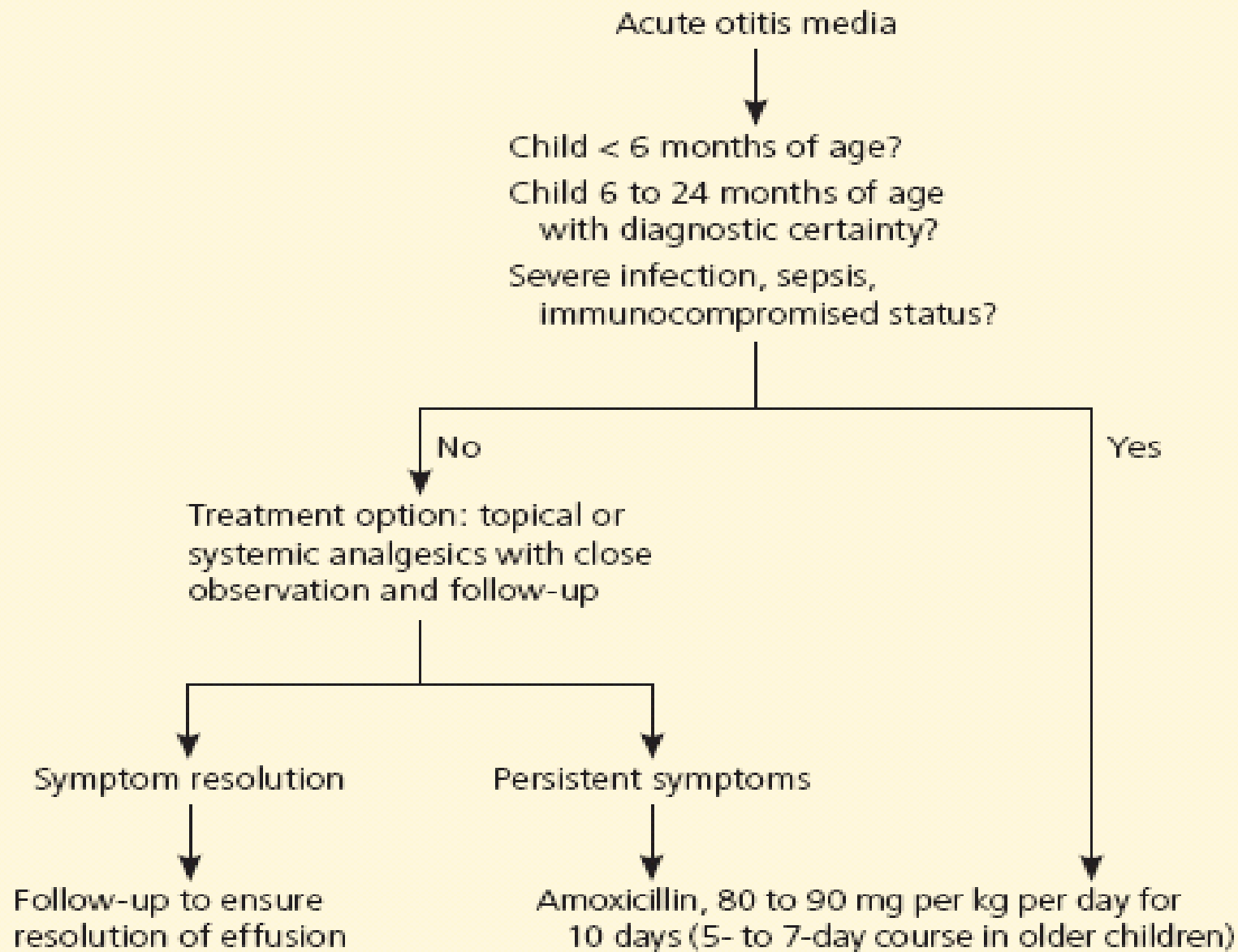
Bambini < 6 mesi : tutti trattamento antibiotico

Bambini >6 mesi <24: Trattare le forme sicure di OMA e se la diagnosi non è sicura trattare le forme con aspetto clinico grave

Bambini >24 mesi trattamento nelle forme sicure che abbiano anche aspetto clinico grave negli altri casi opzione non trattamento

N.B. la opzione al non trattamento può essere proposta solo quando si è sicuri di un adeguato follow-up.

Management of Otitis Media



Il trattamento dell' OMA deve includere la riduzione del dolore

E' stata dedicata scarsa attenzione alla terapia del dolore: scarsa letteratura sull'argomento

Prima scelta per sollievo dolore: paracetamolo o ibuprofene

Terapia topica : Benzocaina efficacia limitata e solo oltre i 6 anni (solo con membrana integra)

Importanza del lavaggio nasale

Numerosi studi hanno dimostrato l'utilità del lavaggio nasale con soluzioni isotoniche nel ridurre la congestione nasale ed eventualmente il dolore

Cause di OMA in bambini italiani

[473 timpanocentesi dal 1995 al 2000]

Marchisio P et al, 2001

Nessun isolamento	= 22.6 %
Haemophilus influenzae	= 26.8 %
Streptococcus pyogenes	= 17.5 %
Streptococcus pneumoniae	= 15.4 %
Staphylococcus aureus	= 3.8 %
Moraxella catarrhalis	= 1.0 %
Altri batteri	= 12.9 %

3 sono i patogeni principali (infernal trio)

I batteri sono implicati nel 70-80% delle
OMA

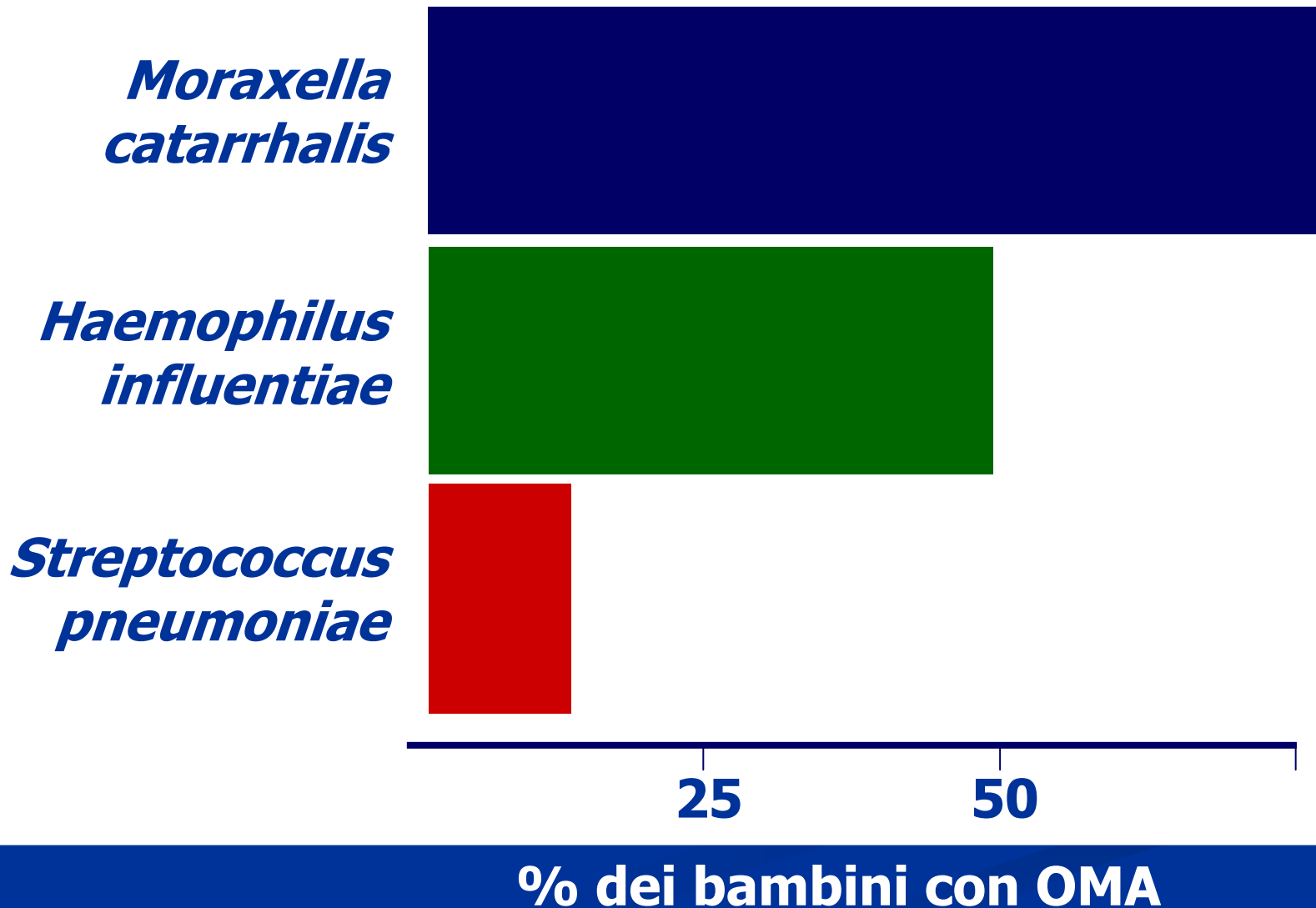
- *S. Pneumoniae* nel 25-50 % dei casi;
eradicazione spontanea nel 25%
- *H. Influenzae* nel 15-30% dei casi;
eradicazione spontanea nel 50%
- *M. Catharralis* nel 5-20% dei casi;
eradicazione spontanea nel 75%

un quarto sta facendo capolino

STREP piogenes
(passato dall'1% al 3 al 7%)

Risoluzione spontanea dell'OMA batterica

Klein, *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 973-975



Se si decide di usare l' antibiotico

- Scopo principale della terapia è l'eradicazione dello streptococcus pneumoniae .

ANTIBIOTICI

**CONCENTRAZIONE
(nella sede dell'infezione)**

> MIC

= MIC

< MIC

ERADICAZIONE

**RISULTATO
DUBBIO**

FALLIMENTO

Attività degli antibiotici

TEMPO - DIPENDENTE



Betalattamine
Glicopeptidi
Lincosamidi
Macrolidi naturali
Oxazolidinoni

CONCENTRAZIONE- DIPENDENTE



Aminoglicosidi
Fluoroquinoloni
Metronidazolo
Quinupristina/dalfopristina
Claritromicina
Azitromicina
Ketolidi

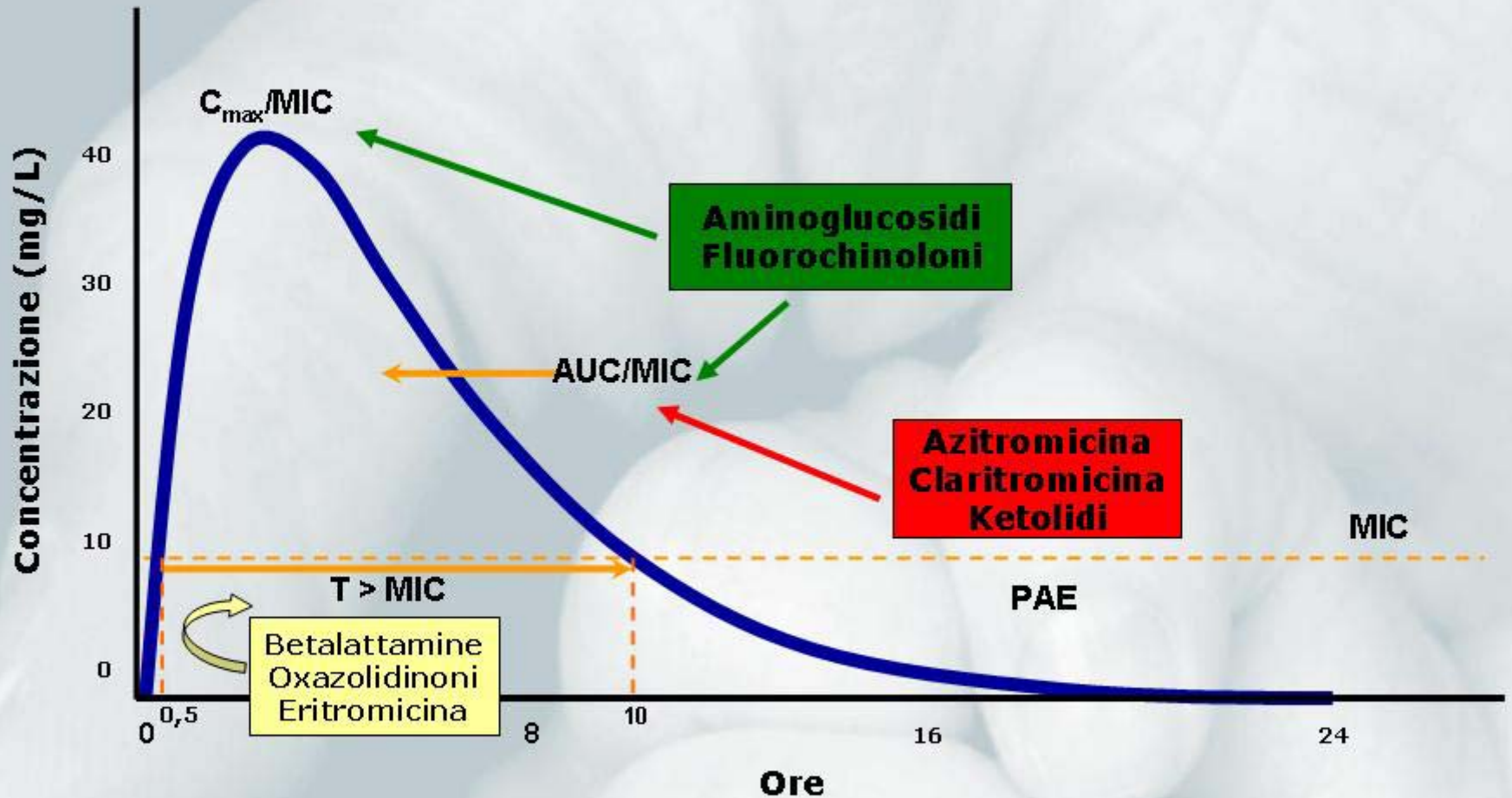
correlazione PK-PD

T > MIC

AUC/MIC
Cmax/MI

W.A. Craig et al., ICAAC, 2000; N.L. Jumbe et al., ICAAC, 2000; P.G. Ambrose et al., ICAAC, 2000;
S. Preston, JAMA, 1998; R.D. Moore, J. Infect. Dis., 1987; A. Forrest, 1993; J.K. Thomas, 1998

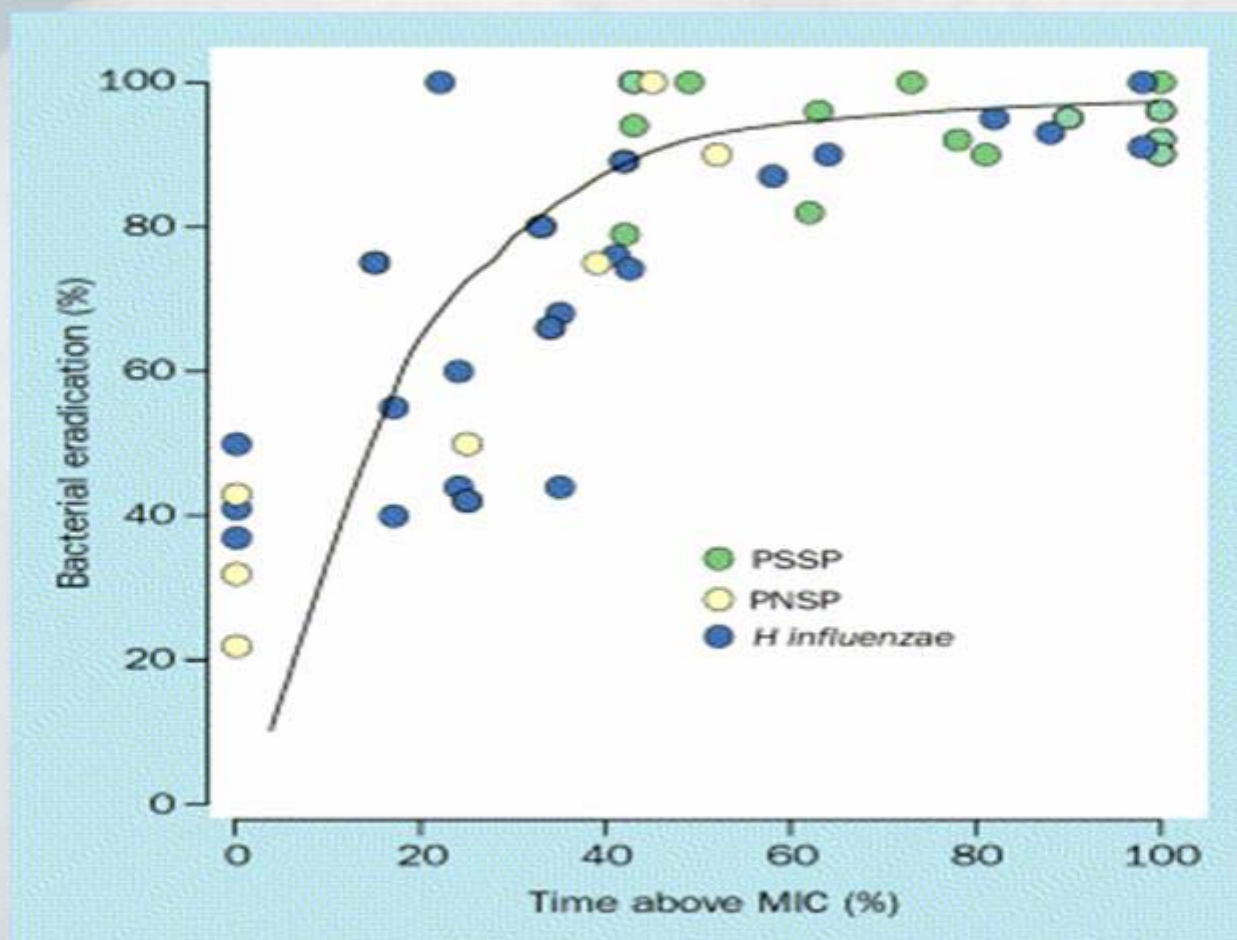
Correlazioni PK-PD



JM Hyatt et al., 1995

Betalattamine ed otite media acuta

correlazione PK/PD ed eradicazione batteriologica



Dagan R & Leibovitz E, The Lancet Infect Dis, 2002

amoxicillina antibiotico di prima scelta

- È il migliore antibiotico orale contro lo *S. Pneumoniae* sia delle forme penicillino sensibili che nelle forme resistenti.
- Dosaggio raccomandato (Nelson) 80-90 mg/kg die
- Tale dosaggio è particolarmente indicato in bambini < 2 anni che hanno ricevuto trattamento recente antibiotico o che sono in comunità (maggior rischio di *S. Pneumoniae* resistenti)

Resistenza dei germi alla penicillina

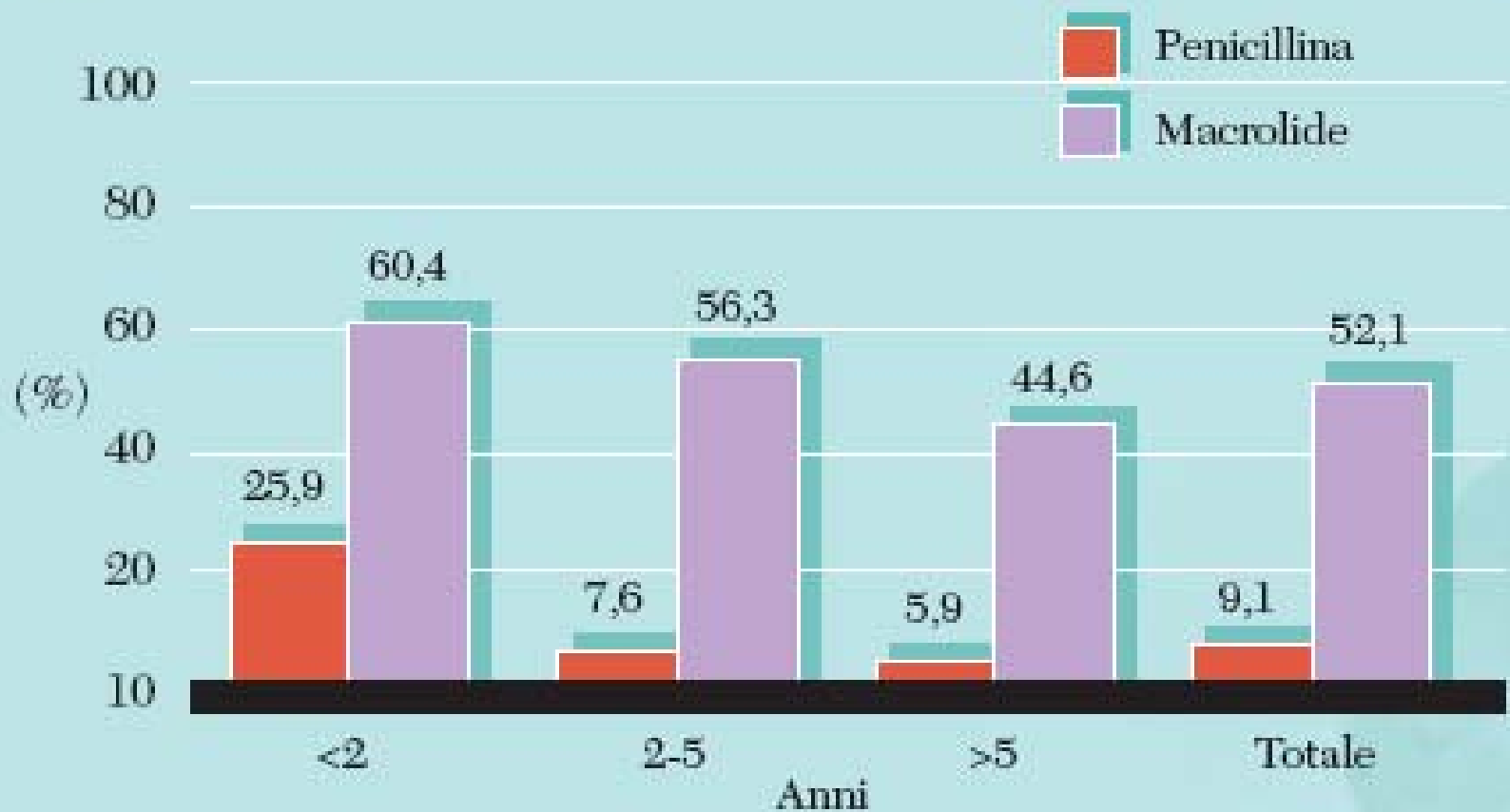
- M. Catharralis 100%
- H.Influenzae 50%
- S. Pneumoniae dal 15 al 50% in media 30%

(dati USA)

LA RESISTENZA AGLI ANTIBIOTICI DEI PATOGENI RESPIRATORI - ITALIA 2004

GERME	ANTIBIOTICO	% R
● <i>S. pneumoniae</i>	Penicillina	23
● <i>S. pneumoniae</i>	Macrolidi	40
● <i>H. influenzae</i>	Amoxicillina	22
● <i>M. catarrhalis</i>	Amoxicillina	90
● <i>S. pyogenes</i>	Penicillina	0

RESISTENZA DI *S. PNEUMONIAE* ISOLATO IN NASOFARINGE IN BAMBINI ITALIANI



Progetto Hercules, 2001

(da: Marchisio P, et al. Emerg Infect Dis, 2002)

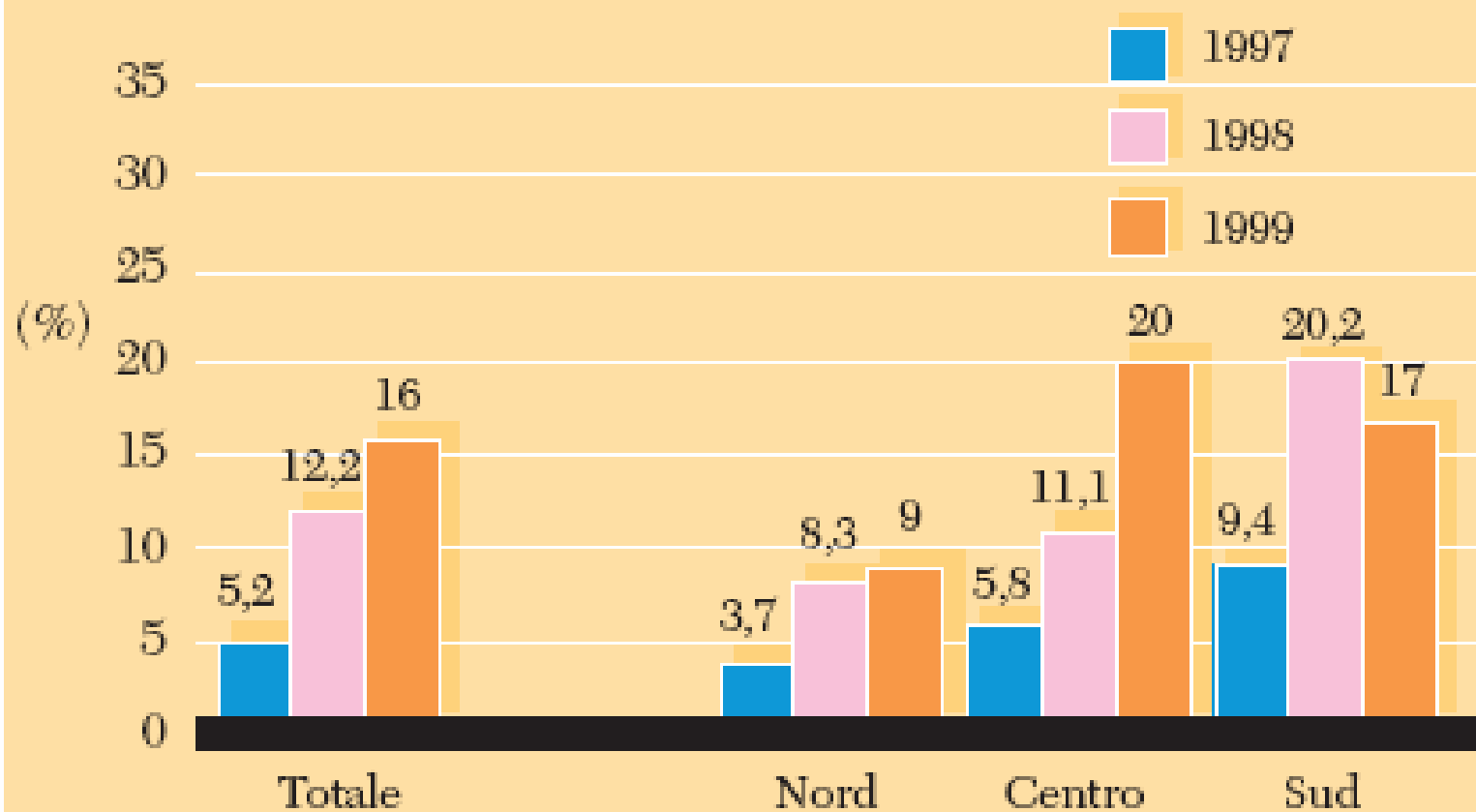
MECCANISMO D'AZIONE β -LATTAMINE

Compromettono l'integrità della parete batterica, **inibendo la sintesi del peptidoglicano** (componente della parete cellulare) e **legandosi a PBP** (proteine che legano le penicilline) necessarie per il mantenimento della forma a bastoncino del batterio e per la formazione del setto al momento della divisione

Resistenza *S. Pneumoniae*

- E' dovuta ad inibizione della Penicillin binding protein.
- L' associazione amoxicillina acido clavulanico (agisce sulla penicillinasi) non è quindi necessaria
- Tale resistenza può essere modificata aumentando la concentrazione plasmatica dell'antibiotico

RESISTENZA DI *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* AD AMOXICILLINA IN ITALIA



Osservatorio epidemiologico italiano, 2000

Haemophilus influenzae

**CIRCA IL 15% PRODUCE β -
LATTAMASI.**

Moraxella catarrhalis

**OLTRE L' 80% DEI CEPPI E'
PRODUTTORE DI β - LATTAMASI**

Mancata risposta al trattamento: cambio antibiotico

- AOM malattia in uno spazio chiuso
- Guarigione richiede eradicazione del germe e ripresa della ventilazione dell'orecchio medio
- Il decorso clinico della OMA prevede un miglioramento entro 48-72 ore con progressiva defervescenza e riduzione del dolore .
- Fattori che determinano una scarsa risposta sono scarsa compliance, reinfezione, mancata eradicazione del patogeno, biofilm (?)

Usare un farmaco a spettro allargato

- amoxicillina + acido clavulanico (90 mg/kg + 6,4 mg clavulanato)
- Agisce su pneumococchi a resistenza intermedia , emofili e moraxella

amoxicillina + acido clavulanico è consigliabile fin da subito per i soggetti ad alto rischio di patogeni resistenti (pneumococchi - emofili)

- Età < 2 aa
- Frequenza asilo
- Terapia antibiotica nei 30 giorni precedenti
- Recidività di OMA
- Appartenenza ad area geografica ad alta prevalenza di germi resistenti
- Severità del quadro clinico (forte dolore febbre >39)

Scarso ruolo delle cefalosporine per os

Cefurosimone axetil 30 mg / kg die

Cefpodoxima

cefaclor 40 mg / kg die

Ceftriaxone in monosomministrazione

- 50 mg/kg nei bambini che non riescono ad assumere il farmaco per os o nelle forme che non hanno risposto al trattamento di prima linea

Non sono sensibili ai macrolidi:

Streptococcus pyogenes : \approx 42%
Clin Infect Dis, 1998

Streptococcus pneumoniae : \approx 50 %
Progetto Hercules, 2000
OEI, 2000

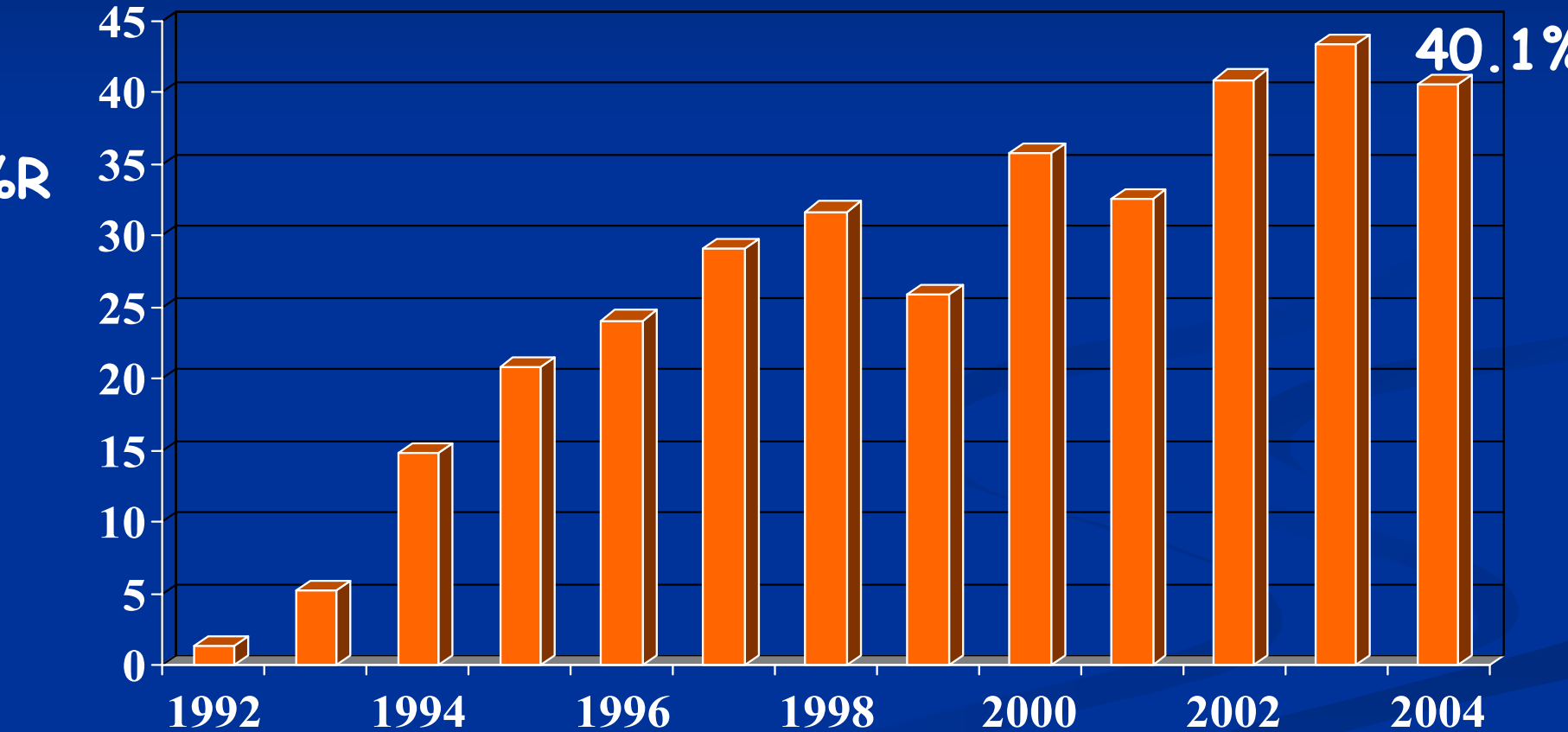
Haemophilus influenzae : \approx 25%
IJAA, 1999

MIC₉₀ per

Staphylococcus spp : $>$ 128
Mandell, 2000

S. pneumoniae

macrolide-resistance in Italy (%)



Felmingham *et al.*, 1996; Felmingham *et al.*, 2002; Marchese *et al.*, 2001; Schito *et al.*, 2002; Marchese *et al.*, 2005

I macrolidi sono un antibiotico di prima scelta solo per:

- *Mycoplasma pneumoniae*
- *Legionella pneumoniae*
- *Chlamydia trachomatis* or *pneumoniae*
- *Bordetella pertussis*
- *Campylobacter jejuni*
- *Mycobacterium avium* complex [AIDS]

(Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases 5th edition, 2000)

Durata della terapia?

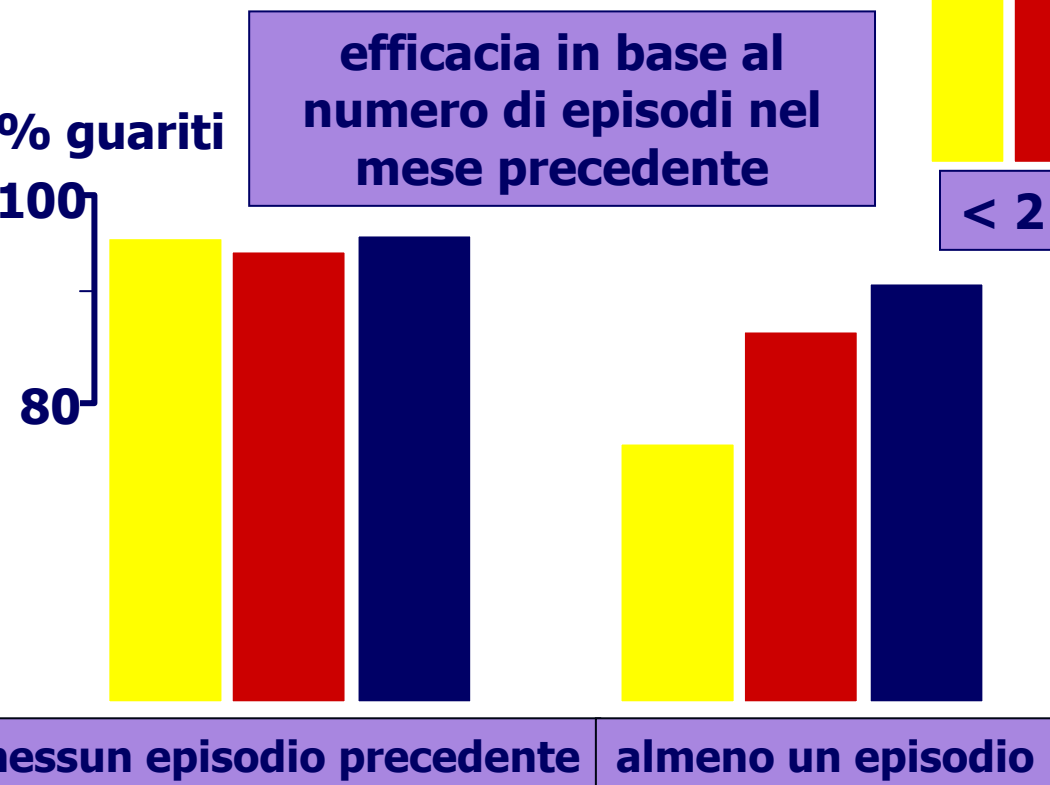
- Tradizionalmente 10 giorni, vari studi hanno documentato l'efficacia di trattamenti più brevi 5-6 giorni
- Le linee guida consigliano di mantenere i 10 giorni per i pazienti a rischio (età < 2aa, ricorrenza di oma, forme severe)

Durata del trattamento dell'OMA: review dell'evidenza

Michichero ME.

Mediatr Infect Dis J 2000;

9: 929-937

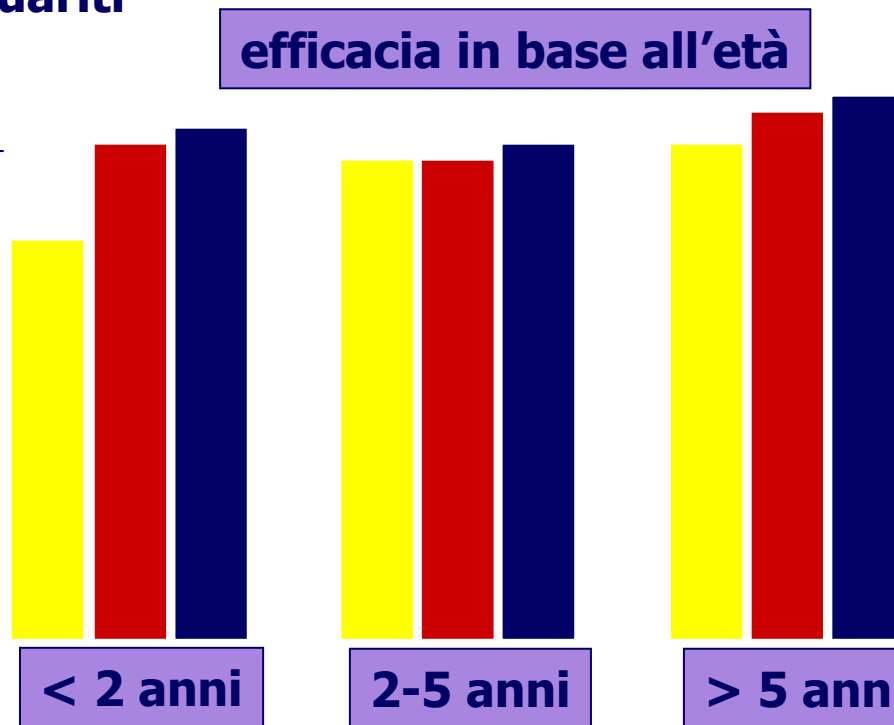


% guariti

100

80

efficacia in base all'età



trattamento di 5 giorni

trattamento di 7 giorni

trattamento di 10 giorni

Quando la terapia antibiotica dell'OMA non deve essere abbreviata

Pichichero ME *et al.* Otolaryngol Head Neck Surg 2001;124:381-387

nei bambini < 2 anni

nei bambini > 2 anni se:

- recente terapia antibiotica
- profilassi antibiotica
- anamnesi positiva per OMA o OME recente
- OMA complicata [perforazione, tubi]
- complicanze intracraniche
- difetti immunitari
- scarsa possibilità di controllo medico

Vaccinazioni e OMA

- il vaccino antipneumococco coniugato eptavalente ridurrebbe il rischio solo nel 6-7% degli episodi complessivi di OMA, ma l'efficacia sale al 20 per quanto riguarda la ricorrenza di OMA.
- alcuni studi dicono che grazie alla herd immunity la protezione totale è salita al 20 %
- Anche il vaccino antiinfluenzale avrebbe un ruolo nei bambini che frequentano il nido.
- Fireman B, Black SB, Shinefield HR, Lee J, Lewis E, Ray P. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on otitis media. *Pediatr Infect Dis Grijalfa gc et al pediatrics 2006: 118 :865-73*
Ozour sk, et al Effectiveness of inactivated influenza vaccine for prevention of otitis media in children Pediatr Infect Dis J. 2006 May;25(5):401-4.

La vaccinazione antipneumococcica di massa ha modificato l'etiologia dell'OMA?

la vaccinazione di massa porterebbe ad una riduzione della circolazione dei pneumococchi resistenti, per cui è tornata sufficiente la somministrazione della amoxi a 50 mg/kg

Empiric First-line Antibiotic Treatment of Acute Otitis in the Era of the Heptavalent Pneumococcal Conjugate Vaccine

Jane Garbutt, MB, ChBa,b, Isabel Rosenbloom, MDb, Jenny Wua, Gregory A. Storch, MDb
Pediatrics maj 2006

**shift del primato dal pneumococco
all'haemophilus per cui andrebbe
riconsiderato l'utilizzo in prima battuta di
un antibiotico capace di neutralizzare le
betalattamasi**

Casey JR, Pichichero ME. Changes in frequency and pathogens causing acute otitis media in 1995-2003. *Pediatr Infect Dis J.* 2004 Sep;23(9):824-8.

Block SL, Hedrick J, Harrison CJ, Tyler R, Smith A, Findlay R, Keegan E. Community-wide vaccination with the heptavalent pneumococcal conjugate significantly alters the microbiology of acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J.* 2004 Sep;23(9):829-33.

Follow-Up

- Rivedere il bambino se i sintomi continuano oltre 48 ore o se ricompaiono prima della visita di controllo programmata.
- Il timing per una visita di controllo per un bimbo che è diventato asintomatico è di 3 settimane se ad alto rischio o di 6-8 per gli altri.
- Fattori di rischio sono : età inferiore ai 18 mesi, storia di OMA ricorrente nel bimbo o nei fratelli, o storia di trattamento per otite nel mese precedente
- Carlin SA, Marchant CD, Shurin PA, Johnson CE, Super DM, Rehmus JM. Host factors and early therapeutic response in acute otitis media. J Pediatr 1991;118:178.
- Berman S, Roark R. Factors influencing outcome in children treated with antibiotics for acute otitis media. Ped Infect Dis J 1993;12:20-4.
- Hathaway TJ, Katz HP, Dershewitz RA, Marx TJ. Acute Otitis Media: Who Needs Posttreatment Follow-Up? Pediatr 1994;94(2):143-147.

- **Nessun antibiotico salvo la tobramicina è approvato per uso inalatorio**
- **La tobramicina per uso inalatorio è approvata esclusivamente per il trattamento di mantenimento in pazienti con fibrosi cistica e:**
 - **di età > 6 anni**
 - **FEV₁ = 25-75% dell'atteso**
 - **colonizzazione da *Pseudomonas aeruginosa***



era meglio se
gli davi
l'antibiotico ?

