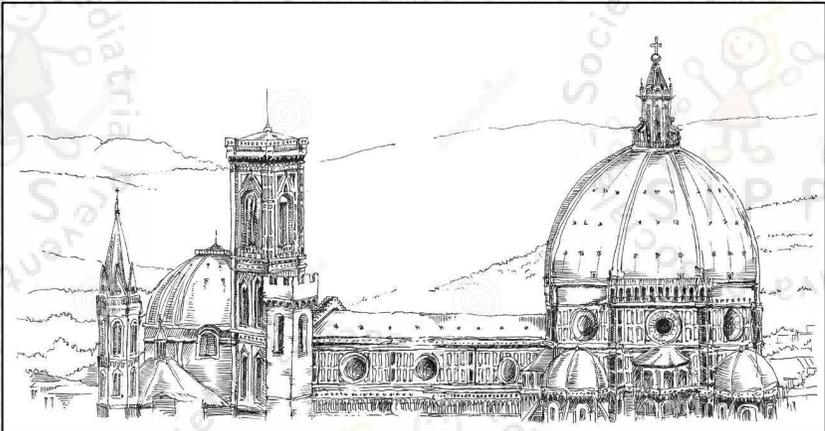




***Linee Guida SIP 2019***

# **OMA TERAPIA**





# Otite media acuta

**Elena Chiappini, Firenze**

## Panel

**SIP** Paola Marchisio, Milano  
Alberto Villani, Roma

**SICCUP** Paolo Becherucci, Firenze .  
Marina Picca, Milano

**SIPPS** Giuseppe Di Mauro, Caserta

**SIMRI** Giorgio Piacentini

**SIOP** Sergio Bottero, Roma

**SITIP** Castelli Gattinara, Roma.  
Luisa Galli, Firenze

**SIAIP** Gianluigi Marseglia, Pavia

**SIO** Claudio Vicini, Forli  
Lorenzo Pignataro, Milano  
Giorgio Felisati, Milano  
Attilio Varricchio, Napoli

**FIMP** Mattia Doria, Chioggia

**SIM** Roberto Mattina, Milano

**SIC** Andrea Novelli, Firenze

**SIMEUP** Riccardo Lubrano, Roma

**ATS** Marica Bettinelli, Milano

**Inferm. pediatrica** Marisa Bonino, Novara  
**Rappresentante Associazione dei Genitori**

### Gruppo Metodologia

**Elena Chiappini, Firenze**  
Salvatore de Masi, Firenze  
Martina Ciarcia, Firenze  
Barbara Bortone, Firenze  
Marco Antonio Motisi, Firenze  
Sara Torretta, Milano

### Revisori esterni

Maurizio de Martino, Firenze  
Renato Cutrera, Roma  
Nicola Mansi, Napoli



**BIETTIVO:** fornire strumenti per una corretta diagnosi, terapia e prevenzione dell'OMA nel bambino

- **DESTINATARI:** i medici pediatri di famiglia ed ospedalieri, gli specialisti otorinolaringoiatri, farmacisti, gli infermieri e la popolazione generale



**POPOLAZIONE :** Bambini di età fra 2 mesi e 18 anni.

Sono esclusi :

- a. soggetti con immunodepressione (acquisita o congenita)
- b. soggetti con perforazione cronica spontanea o da posizionamento di tubo di drenaggio
- c. soggetti con patologia cronica di base (es. fibrosi cistica)
- d. soggetti con malformazioni facciali

Si è inoltre concordato di escludere il periodo neonatale e i primi 2 mesi di vita, in cui la patologia è rara e gli studi disponibili sono esigue e di non trattare la patologia ricorrente o quella cronica, che hanno caratteristiche del tutto diverse e peculiari dal punto di vista diagnostico, terapeutico e preventivo.



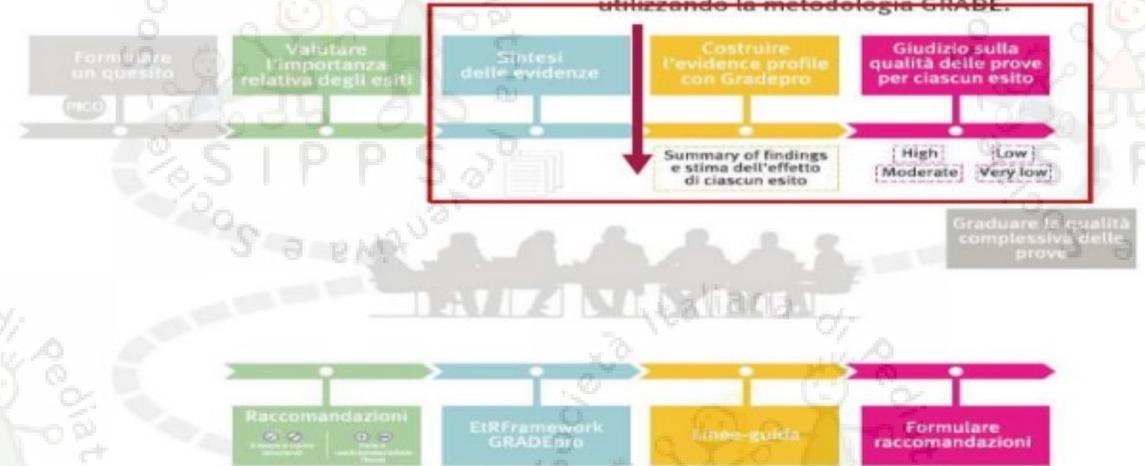


## PUNTI DI FORZA

- Multidisciplinarietà
- Metodologia GRADE
- Aggiornamento recente
- Facile accessibilità
- Assenza TOTALE di conflitti di interesse

## Il processo GRADE

Panoramica del processo da seguire se si vogliono produrre raccomandazioni utilizzando la metodologia GRADE.



LG OMA 2019



## Punti critici

- diagnosi
- eziologia
- terapia

**Quesito n° 1.**

**Quale trattamento analgesico utilizzare?**

## LINEE GUIDA 2009

**Raccomandazione 15.** La gestione terapeutica dell'OMA deve prevedere una valutazione dell'otalgia e la sua cura [I/A]

**Raccomandazione 16.** Il trattamento cardine dell'otalgia è rappresentato dalla somministrazione di antidolorifici a dosaggio adeguato per via sistemica (paracetamolo o ibuprofene) [I/A]

**Raccomandazione 17.** Nei bambini oltre i 3 anni di vita è accettabile la somministrazione topica di soluzioni analgesiche (lidocaina 2%) in soluzione acquosa, in aggiunta alla terapia antalgica sistemica, nelle prime 24 ore dalla diagnosi di OMA con otalgia da moderata a severa, in assenza di perforazione timpanica [II/B]

**Raccomandazione 18.** Alla luce dell'insufficienza dei dati disponibili, è' sconsigliato l'uso di preparati analgesici a base di estratti naturali [II/D]

**Raccomandazione 1.** La gestione terapeutica dell'OMA deve prevedere prioritariamente la valutazione dell'otalgia e la sua cura. **(Raccomandazione positiva forte)**

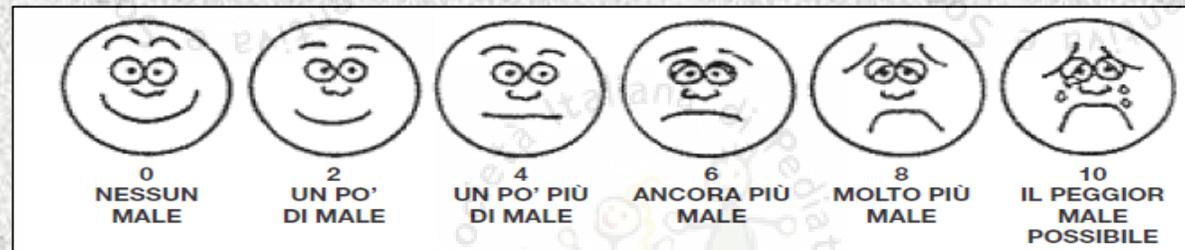
## Scala FLACC

Neonato e bambino in età preverbale < 3 anni

| Categoria     | Punteggio  |   |  |
|---------------|--|---|--|
|               | 0  | 1   | 2  |
| Volto         | Espressione neutra o sorriso                             | Smorfie occasionali o sopracciglia corrugate, espressione distaccata, disinteressata        | Da frequente a costante aggrottamento delle sopracciglia, bocca serrata, tremore del mento |
| Gambe         | Posizione normale o rilassata                            | Si agita, è irrequieto, teso  | Scalcia, o raddrizza le gambe  |
| Attività      | Posizione quieta, normale, si muove in modo naturale     | Si contorce, si dondola avanti e indietro, teso   | Inarcato, rigido o si muove a scatti   |
| Pianto        | Assenza di pianto (durante la veglia o durante il sonno) | Geme o piagnucola, lamenti occasionali  | Piange in modo continuo, urla o singhiozza, lamenti frequenti                              |
| Consolabilità | Soddisfatto, rilassato                                   | È rassicurato dal contatto occasionale, dall'abbraccio o dal tono della voce, è distraibile | Difficile da consolare o confortare  |

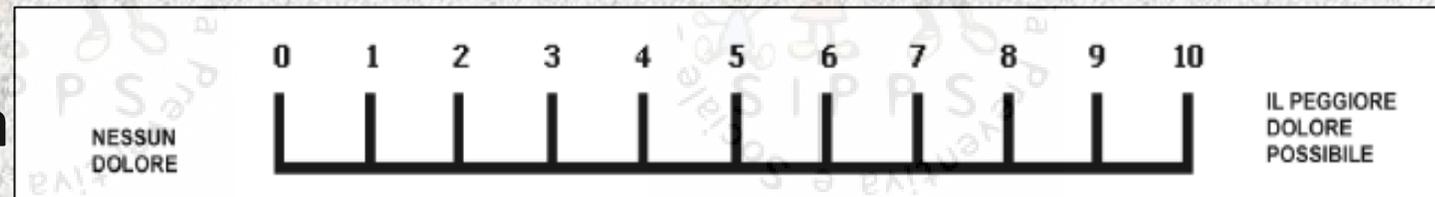
## Scala di Wong-Baker

Bambino di età > 3 anni:



## Scala FLACC numerica

Bambini d'età ≥ 8 anni



Linee guida AAP (Lieberthal 2013)

Raccomandazioni Ministeriali Italiane del 2010 (Benini 2010)

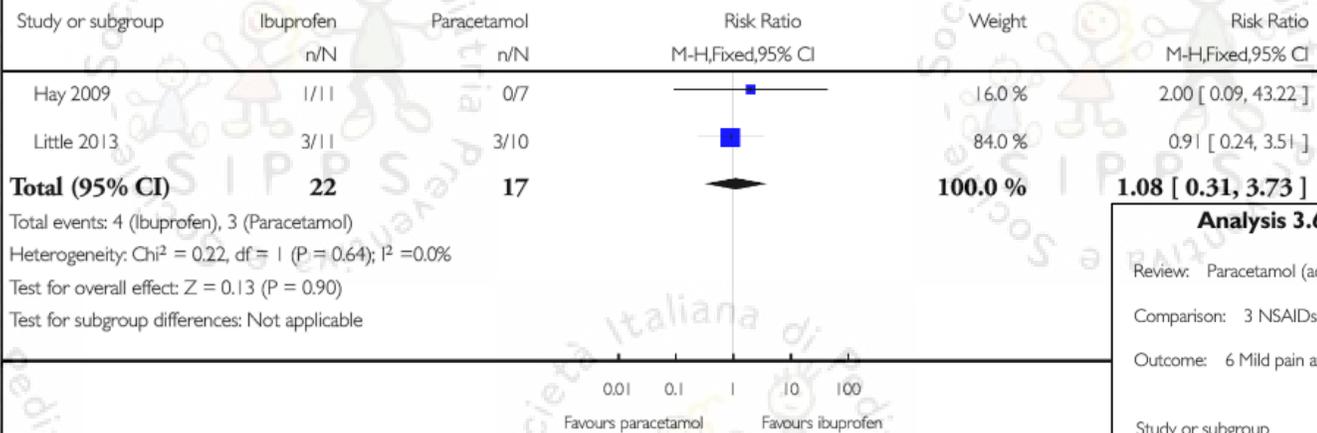
**Raccomandazione 2.** Il trattamento dell'otalgia deve essere effettuato con antidolorifici a dosaggio adeguato per via sistemica (**Raccomandazione positiva forte**)

**Analysis 3.5. Comparison 3 NSAIDs versus paracetamol, Outcome 5 Mild pain at 24 hours.**

Review: Paracetamol (acetaminophen) or non-steroidal anti-inflammatory drugs, alone or combined, for pain relief in acute otitis media in children

Comparison: 3 NSAIDs versus paracetamol

Outcome: 5 Mild pain at 24 hours



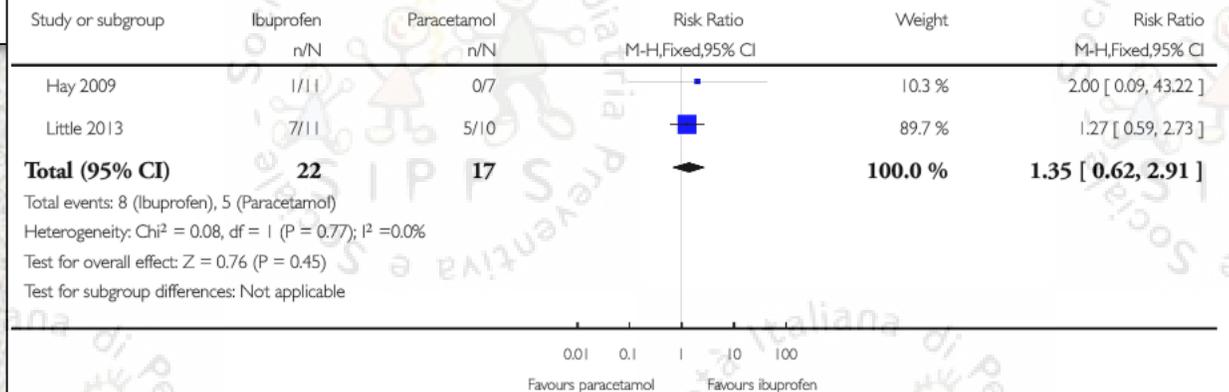
Sjoukes  
 Cochrane Database Syst Rev  
 2016

**Analysis 3.6. Comparison 3 NSAIDs versus paracetamol, Outcome 6 Mild pain at 48 to 72 hours.**

Review: Paracetamol (acetaminophen) or non-steroidal anti-inflammatory drugs, alone or combined, for pain relief in acute otitis media in children

Comparison: 3 NSAIDs versus paracetamol

Outcome: 6 Mild pain at 48 to 72 hours



Evidenza molto bassa per l'esiguità del campione

**Raccomandazione 3.** La somministrazione topica di soluzioni analgesiche o l'uso di preparati analgesici a base di estratti naturali non è raccomandata sulla base delle scarse evidenze scientifiche disponibili di buona qualità (**Raccomandazione negativa debole**).

|   | Hoberman 1997   | Sarrell 2001   | Sarrell 2003  | Bolt 2006   |
|---|---|--|---|---|
| <b>Terapia</b>  | Auralgan (Fenazone e benzocaina) o olio d'oliva   | Estratti di Erbe o fenazone e tetracaina                       | Estratti di Erbe o tetracaina e fenazone con e senza Amoxicillina orale | Lidocaina o soluzione fisiologica   |
| <b>Numero Pazienti</b>                                      | 54  | 110  | 180   | 63  |
| <b>Età</b>  | 5-19  | 6-18   | 5-18  | 3-12  |
| <b>Bilateralità</b>   | 3 pazienti  | 36 pazienti  | Non riportata   | 1 paziente  |
| <b>Scala valutazione dolore utilizzata</b>                  | VAS numerico e VAS colore   | Scala numerica/colore e scala faciale                          | Scala numerica/colore e scala faciale                                   | FPS-R (dai 3 a 6 anni); VAS numerica (>7 anni)  |
| <b>Tempo di valutazione</b>                                 | Prima dell'applicazione e a 10, 20, 30 minuti dopo                                      | Prima dell'applicazione e a 15, 30 minuti dopo e al giorno 1-3 | Prima dell'applicazione e a 15, 30 minuti dopo e al giorno 1-3          | Prima dell'applicazione e a 10, 20, 30 minuti dopo  |
| <b>Riduzione dolore richiesto per definirne l'efficacia</b> | >3 punti  | >3 punti   | >3 punti  | Non riportato   |
| <b>Risultati</b>  | 50% ha mostrato riduzione globale del dolore senza raggiungere gli obiettivi prefissati | Nessun cambiamento del dolore                                  | Nessun cambiamento del dolore   | 50%: riduzione del dolore; 25 % riduzione del dolore; Riduzione di due punti nella scala del dolore |

Wood *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2012

AMSTAR 2 bassa qualità

**Quesito n° 2.**

**Quando e in che modo può essere utilizzata la strategia della vigile attesa?**

**E quando la terapia antibiotica immediata?**

# OMA TERAPIA

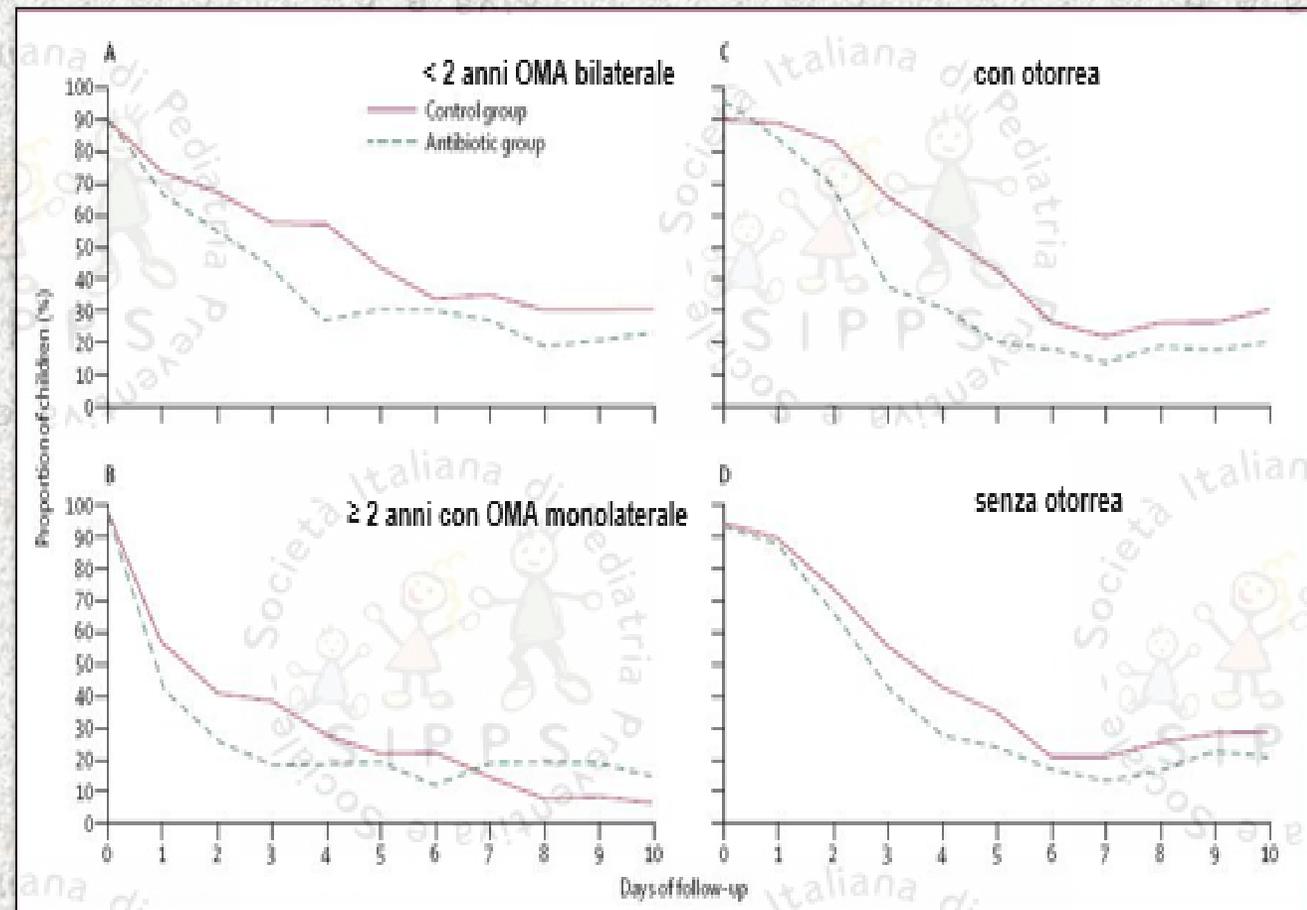
## ➤ Vigile attesa vs terapia antibiotica immediata

## BAMBINI < 2 ANNI

Antibiotics for acute otitis media: a meta-analysis with individual patient data

| Studio  | Numero partecipanti | Risultati  |
|---|---------------------|--|
| Rovers et al, «Antibiotics for acute otitis media: a meta-analysis with individual patient data” Lancet. 2006 | 1643                | Categorie che traggono beneficio dalla terapia antibiotica:<br>- i bambini con <u>OMA bilaterale</u> ed età inferiore a <u>2 anni</u><br>- i bambini con <u>otorrea spontanea.</u> |

Riduzione della sintomatologia dolorosa e della febbre dopo un periodo di 3-7 giorni dall’inizio del trattamento



# OMA TERAPIA

➤ Vigile attesa vs terapia antibiotica immediata

BAMBINI < 2 ANNI

**Tabella 5. NNT \* per ridurre dolore, febbre o entrambi a 3-7 giorni in sottogruppi di bambini con OMA (modificata, da Rovers 2006)**

| Gruppo     | OMA          | Differenza % | CI 95%  | NNT* |
|------------|--------------|--------------|---------|------|
| Età:       |              |              |         |      |
| < 2 anni   | bilaterale   | - 25         | 20 - 30 | 4    |
| < 2 anni   | monolaterale | - 5          | 2 - 8   | 20   |
| ≥ 2 anni   | bilaterale   | - 12         | 7 - 17  | 9    |
| ≥ 2 anni   | monolaterale | - 4          | 2 - 6   | 25   |
| Otorrea    | Presente     | - 36         | 27 - 45 | 3    |
|            | assente      | - 14         | 11- 17  | 8    |
| Bilaterale | Presente     | - 20         | 11 - 28 | 5    |
|            | assente      | - 6          | 0 - 12  | 17   |

\*NNT= number needed to treat

# OMA TERAPIA

## ➤ Vigile attesa vs terapia antibiotica immediata

LINEE GUIDA 2010

| Diagnosi        | Certa                 |                       |                       |                       |
|-----------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
|                 | Bilaterale            |                       | Monolaterale          |                       |
|                 | Grave                 | Lieve                 | Grave                 | Lieve                 |
| Età < 6 mesi    | Antibiotico immediato | Antibiotico Immediato | Antibiotico immediato | Antibiotico immediato |
| Età 6 – 24 mesi | Antibiotico immediato | Antibiotico Immediato | Antibiotico immediato | Attesa vigile         |
| Età > 24 mesi   | Antibiotico immediato | Attesa vigile         | Attesa vigile         | Attesa vigile         |

\* assenza di otorrea, complicanze intracraniche o storia di ricorrenza

# OMA TERAPIA

➤ Vigile attesa vs terapia antibiotica immediata

BAMBINI < 2 ANNI

**Tabella 3:** Fallimento del trattamento in bambini di età <2 aa con OMA classificato in base a lateralità e gravità dell'otite all'esordio

| Lateralità e gravità dell'OMA all'ingresso | N° di bambini con fallimento terapeutico/ N° totale (%) |            |                    |            |                 |            | RR, Amoxi/Cla v vs Placebo (95% CI) | ARR (95%CI)      | NNT |
|--|---|------------|--------------------|------------|-----------------|------------|-------------------------------------|------------------|-----|
|  | Studio di Hoberman                                      |            | Studio di Tahtinen |            | Studi unificati |            |                                     |                  |     |
|  | Amoxi/clav  | Placebo    | Amoxi/clav         | Placebo    | Amoxi/clav      | Placebo    |                                     |                  |     |
| Monolaterale Non grave                     | 4/39 (10)   | 15/42 (36) | 6/33 (18)          | 11/23 (48) | 10/72 (14)      | 26/65 (40) | 0,34 (0,18-0,65)                    | 0,27 (0,13-0,41) | 4   |
| Monolaterale grave                         | 2/29 (7)  | 14/28 (50) | 9/48 (19)          | 19/42 (45) | 11/77 (14)      | 33/70 (47) | 0,28 (0,10-0,79)                    | 0,34 (0,18-0,50) | 3   |
| Bilaterale Non grave                       | 7/40 (18)   | 18/35 (51) | 6/20 (30)          | 11/20 (55) | 13/60 (22)      | 2/55 (53)  | 0,43 (0,25-0,73)                    | 0,31 (0,14-0,48) | 4   |
| Bilaterale grave                           | 10/34 (29)  | 26/38 (68) | 7/34 (21)          | 18/37 (49) | 17/68 (25)      | 44/75 (59) | 0,43 (0,27-0,67)                    | 0,34 (0,18-0,48) | 3   |

Hoberman et al. *Treatment of acute otitis media in children under 2 years of age.* N Engl J Med. 2011

Tähtinen et al. *A placebo-controlled trial of antimicrobial treatment for acute otitis media.* N Engl J Med. 2011

# OMA TERAPIA

## ➤ Vigile attesa vs terapia antibiotica immediata

| Studio                              | Tipo  | Popolazione                   | Risultati  |
|-------------------------------------|---|-------------------------------|--|
| Tähtinen,<br><i>Pediatrics</i> 2017 | Randomized,<br>double-blind,<br>placebo-controlled<br>trial | 319 bambini<br>6 mesi-35 mesi | <u>Aumentato rischio di fallimento, <math>p &lt; 0.05</math>:</u><br><b>-Estroflessione MT</b><br><b>-Età 6 – 23 mesi</b><br><br><u>Ridotto rischio:</u><br><b>Curva A-C timpanogramma</b> |

# OMA TERAPIA

## ➤ Vigile attesa vs terapia antibiotica immediata

Sintesi della strategia terapeutica dell'OMA non complicata\*

| Lateralità<br>Severità<br>sintomi | Bilaterale               |                          | Monolaterale                                    |   |
|-----------------------------------|--------------------------|--------------------------|---|---|
|                                   | Grave                    | Lieve                    | Grave   | Lieve   |
| <b>Età<br/>&lt; 6 mesi</b>        | Antibiotico<br>Immediato | Antibiotico<br>Immediato | Antibiotico<br>Immediato                        | Antibiotico<br>immediato                                |
| <b>Età<br/>6 – 24 mesi</b>        | Antibiotico<br>immediato | Antibiotico<br>Immediato | Antibiotico<br>Immediato                        | Antibiotico<br>immediato<br>(raccomandazione<br>debole) |
| <b>Età<br/>&gt; 24 mesi</b>       | Antibiotico<br>Immediato | Attesa<br>vigile         | Attesa<br>vigile<br>(raccomandazione<br>debole) | Attesa<br>vigile  |



\* assenza di otorrea, complicanze intracraniche o storia di ricorrenza, compromissione dello stato generale

# OMA TERAPIA

## ➤ Vigile attesa vs terapia antibiotica immediata

LINEE GUIDA 2010

| Diagnosi         | Certa                 |                       |                       |                       |
|------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
|                  | Bilaterale            |                       | Monolaterale          |                       |
|                  | Grave                 | Lieve                 | Grave                 | Lieve                 |
| Severità sintomi |                       |                       |                       |                       |
| Età < 6 mesi     | Antibiotico immediato | Antibiotico Immediato | Antibiotico immediato | Antibiotico immediato |
| Età 6 – 24 mesi  | Antibiotico immediato | Antibiotico Immediato | Antibiotico immediato | Attesa vigile         |
| Età > 24 mesi    | Antibiotico immediato | Attesa vigile         | Attesa vigile         | Attesa vigile         |

\* assenza di otorrea, complicanze intracraniche o storia di ricorrenza

# OMA TERAPIA

## ➤ Vigile attesa vs terapia antibiotica immediata

AMSTAR 2 alta qualità

- Venekamp *Cochrane Database Syst Rev* 2015
- 4 RCT antibiotico immediato VS vigile attesa

### Comparison 2. Immediate antibiotics versus expectant observation

| Outcome or subgroup title          | No. of studies | No. of participants | Statistical method               | Effect size       |
|------------------------------------|----------------|---------------------|----------------------------------|-------------------|
| <b>1 Pain</b>                      | 4              |                     | Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI) | Subtotals only    |
| 1.1 Pain at 3 to 7 days            | 4              | 959                 | Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI) | 0.75 [0.50, 1.12] |
| 1.2 Pain at 11 to 14 days          | 1              | 247                 | Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI) | 0.91 [0.75, 1.10] |
| ★2 Vomiting, diarrhoea or rash     | 2              | 550                 | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)  | 1.71 [1.24, 2.36] |
| 3 Abnormal tympanometry at 4 weeks | 1              | 207                 | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)  | 1.03 [0.78, 1.35] |
| 4 Tympanic membrane perforation    | 1              | 179                 | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)  | 0.0 [0.0, 0.0]    |
| 5 AOM recurrences                  | 1              | 209                 | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)  | 1.41 [0.74, 2.69] |

# OMA TERAPIA

## ➤ Vigile attesa vs terapia antibiotica immediata

Sintesi della strategia terapeutica dell'OMA non complicata\*

| Lateralità<br>Severità<br>sintomi | Bilaterale               |                          | Monolaterale                                    |   |
|-----------------------------------|--------------------------|--------------------------|---|---|
|                                   | Grave                    | Lieve                    | Grave   | Lieve   |
| <b>Età<br/>&lt; 6 mesi</b>        | Antibiotico<br>Immediato | Antibiotico<br>Immediato | Antibiotico<br>Immediato                        | Antibiotico<br>immediato                                |
| <b>Età<br/>6 – 24 mesi</b>        | Antibiotico<br>immediato | Antibiotico<br>Immediato | Antibiotico<br>Immediato                        | Antibiotico<br>immediato<br>(raccomandazione<br>debole) |
| <b>Età<br/>&gt; 24 mesi</b>       | Antibiotico<br>Immediato | Attesa<br>vigile         | Attesa<br>vigile<br>(raccomandazione<br>debole) | Attesa<br>vigile  |



\* assenza di otorrea, complicanze intracraniche o storia di ricorrenza, compromissione dello stato generale

# OMA TERAPIA

## Vigile attesa vs Terapia antibiotica immediata

LINEE GUIDA 2019

**Raccomandazione 4.** Una terapia antibiotica immediata è raccomandata sempre nei bambini con otorrea, complicanze intracraniche, storia di ricorrenza e nei bambini con OMA di età inferiore ai 6 mesi. Nei bambini fra 6 mesi e 2 anni l'antibiotico immediato è raccomandato in tutte le forme di OMA bilaterale (lieve e grave) e nella monolaterale grave; nella monolaterale lieve sia la terapia antibiotica immediata che la vigile attesa possono essere impiegate. Una terapia antibiotica immediata è raccomandata inoltre nei bambini di età superiore ai 2 anni con forma bilaterale grave (o monolaterale grave.) **(Raccomandazione positiva forte)**

**Raccomandazione 5.** La vigile attesa può essere applicata a bambini di età superiore a 2 anni con OMA monolaterale lieve, bilaterale lieve, o a quelli di età compresa fra 6 mesi e 2 anni, con forma monolaterale lieve **(Raccomandazione positiva forte)**

## Punteggio per valutare la gravità

### Proposta di raccomandazione

- La gravità dell'episodio di OMA può essere stabilita sulla base di un punteggio clinico.
- In ogni caso occorre valutare la presenza e il grado di segni e sintomi (quali febbre, dolore, irritabilità, iperemia, estroflessione e mobilità della MT, otorrea).

|  |   |
|--|---|
| <b>Temperatura corporea ascellare</b>  |   |
| <37,5  | 0 |
| 37,6-38,0 °C   | 1 |
| >38,0°C  | 2 |
| <b>Otalgia o toccarsi l'orecchio</b>   |   |
| Assente  | 0 |
| Presente   | 1 |
| <b>Pianto e/o irritabilità e/o disturbo dell'appetito e/o disturbo del sonno e/o dell'attività giornaliera</b> |   |
| Assente  | 0 |
| Presente   | 1 |
| <b>Iperemia della MT</b>   |   |
| Assente o solo in parte  | 0 |
| Presente nell' intera MT   | 1 |
| <b>Evidenza di essudato timpanico</b>  |   |
| Presente in parte della MT o mobilità ridotta all'otoscopia pneumatica   | 0 |
| Presente nell'intera MT o mobilità assente   | 1 |
| <b>Otorrea</b>   |   |
| Assente  | 0 |
| Presente   | 3 |

# OMA TERAPIA

## Uitti *JAMA Pediatr* 2016

- RCT Amoxicillin-clavulanate (40 mg+ 5.7 mg/kg/die in 2 dosi) Vs placebo per 7 giorni
- Visita a 48-72 h e 1 settimana.
- **158 bambini placebo;**

| Signs as Seen on Otoscopy <sup>a</sup>                     | No. (%)   |  | P Value |
|--|---|--|---------|
|  | Children With Symptomatic Improvement (n = 104) | Children With Symptomatic Failure (n = 54) |         |
| Worse or perforation of the tympanic membrane <sup>b</sup> | 3 (2.9)   | 16 (29.6)                                  | <.001   |
| No improvement   | 15 (14.4)                                       | 26 (48.1)                                  |         |
| Completely resolved or better                              | 86 (82.7)                                       | 12 (22.2)                                  |         |

In caso di vigile attesa, può non essere necessario rivalutare il bambino se i genitori riferiscono un miglioramento sintomatico.

# OMA TERAPIA

LINEE GUIDA 2019

**Raccomandazione 6.** La vigile attesa deve essere valutata nel singolo caso e condivisa con i genitori e può essere applicata solo nel caso in cui sia garantita la possibilità di follow-up entro 48 - 72 ore  
**(Raccomandazione positiva debole)**

# OMA TERAPIA

Quesito n° 3.

Quali molecole sono raccomandate per la terapia antibiotica dell'OMA?

**Raccomandazione 26.** Le molecole raccomandate per il trattamento sono da distinguere in base a criteri clinici come segue:

- a. otite media acuta non complicata e con sintomatologia lieve in soggetti senza fattori di rischio per resistenze batteriche e senza storia di ricorrenza: Scelta raccomandata Amoxicillina, alla dose di 50 mg/kg/die [I/A]; Scelta alternativa: Cefaclor, alla dose di 50 mg/kg/die [II/B];
- b. otite media acuta complicata da otorrea, con sintomatologia grave, e/o in soggetti a rischio di resistenza batterica o con recidività: Scelta raccomandata Amoxicillina + acido clavulanico, alla dose (di amoxicillina) di 80 – 90 mg/kg/die [I/A]; scelta alternativa: Cefpodoxime proxetil [II/B]; Cefuroxime axetil [II/B]

**Raccomandazione 27.** L'incremento della dose di amoxicillina (sia semplice che protetta) fino a 100-120 mg/kg/die è possibile in caso di maggior rischio di resistenze [VI/C]

**Raccomandazione 28.** L'uso dei macrolidi non è consigliabile ad esclusione dei casi con allergia sia ad amoxicillina che a cefalosporine [VI/D]

# Eziologia OMA

- I patogeni dell'OMA sono *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* (**Van Dyke 2017**).
- *Streptococcus pyogenes* e *Staphylococcus aureus* hanno solitamente un ruolo minoritario (**Van Dyke 2017**).
- Dopo l'introduzione della vaccinazione anti-pneumococcica coniugata:
  - riduzione della proporzione degli episodi sostenuti da *S. pneumoniae*
  - aumento relativo di quelli correlabili a *H. influenzae* (**Pichichero 2018**)
- Ceppi di *H. influenzae* più frequentemente produttori di beta-lattamasi rispetto al passato (**Mittal 2018**)

# Marchisio, *Clin Microbiol Infect.* 2017

- 177 bambini (6 mesi-7 anni)
- otorrea da perforazione spontanea

Pathogens detected alone or as co-pathogens in the middle ear fluid collected from children with acute otitis media and spontaneous tympanic membrane perforation

| Pathogen                                   | n (%)      |
|--|------------|
| Non-typeable <i>Haemophilus influenzae</i> |            |
| Positive                                   | 90 (50.9%) |
| <i>Moraxella catarrhalis</i>               |            |
| Positive                                   | 62 (35.0%) |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>            |            |
| Positive                                   | 48 (27.1%) |
| <i>Streptococcus pyogenes</i>              |            |
| Positive                                   | 46 (26.0%) |
| <i>Staphylococcus aureus</i>               |            |
| Positive                                   | 20 (11.3%) |

*H. influenzae* NT è stato il più frequente in bambini con coinfezioni, a loro volta più comuni in soggetti con OMA ricorrente (**Marchisio, 2017**).

**Clinical Outcomes Among 30 086 Children in the Retrospective Cohort**

|                                      | No. (%)                                  |   | Stratified Analysis <sup>a</sup>            |         | Full Matched Analysis <sup>b</sup>          |         |
|--------------------------------------|--|---|---|---------|---|---------|
|                                      | Broad-Spectrum Antibiotics<br>(n = 4296) | Narrow-Spectrum Antibiotics<br>(n = 25 790) | Risk Difference<br>(95% CI), % <sup>c</sup> | P Value | Risk Difference<br>(95% CI), % <sup>c</sup> | P Value |
| <b>Primary Outcomes at 14 d</b>      |  |   |   |         |   |         |
| <u>Treatment failure<sup>d</sup></u> | 147 (3.4)                                | 809 (3.1)                                   | 0 (-0.6 to 0.7)                             | .88     | 0.3 (-0.4 to 0.9)                           | .39     |
| Adverse events <sup>e</sup>          | 157 (3.7)                                | 695 (2.7)                                   | 0.9 (0.3 to 1.6)                            | .001    | 1.1 (0.4 to 1.8)                            | <.001   |
| <b>Secondary Outcomes at 30 d</b>    |  |   |   |         |   |         |
| <u>Treatment failure<sup>d</sup></u> | 372 (8.7)                                | 2082 (8.1)                                  | 0.3 (2.6 to 2.8)                            | .51     | 0.6 (-0.4 to 1.6)                           | .22     |
| Adverse events <sup>e</sup>          | 189 (4.4)                                | 849 (3.3)                                   | 1.1 (0.4 to 1.8)                            | .001    | 1.2 (0.5 to 1.9)                            | <.001   |

# Dosaggio Amoxicillina

- In Italia la 8%, *S. pneumoniae* resistenti alla penicillina (dati Emilia Romagna 2016) (**Gagliotti 2017**).
- 40-50 mg/kg → 80-90 mg/kg :
  - aumentata concentrazione di amoxicillina nell'orecchio medio (**Seikel, 1997**),
  - efficacia VS maggior parte dei ceppi di *S. pneumoniae*, resistenza intermedia (MIC  $\geq 2$  e  $< 8$  mcg /mL) (**Weinstein 2009**).
- *S. pneumoniae* altamente resistenti alla penicillina (MIC  $\geq 8$   $\mu$ g / mL), meno del 2% degli isolati (**Lee 2017**).

# Dosaggio ottimale

LINEE GUIDA 2019

| Caratteristiche<br>Episodio   | Terapia<br>Raccomandata  |
|---|--|
| Sintomi lievi<br>No otorrea<br>No ricorrenza<br>No fattori R*       | <b>Amoxicillina</b><br>(80-90 mg/kg/die in 3 dosi)                         |
| Sintomi gravi o congiuntivite<br>purulenta<br>Otorrea<br>Ricorrenza | <b>Amoxicillina + acido clavulanico</b><br>(80 - 90** mg/kg/die in 3 dosi) |

\* fattori di rischio di maggior resistenza batterica: frequenza di comunità infantile, provenienza da aree geografiche con elevata prevalenza di isolamento di batteri resistenti

\*\* dose riferita ad amoxicillina

**Raccomandazione 7** In caso di OMA non complicata, con sintomatologia lieve in bambini senza fattori di rischio per resistenze batteriche e senza storia di ricorrenza è raccomandata amoxicillina, alla dose di 80 - 90 mg/kg/die (**Raccomandazione positiva forte**)

**Raccomandazione 8** In caso di OMA in bambini che abbiano assunto terapia antibiotica nei 30 giorni precedenti, in quelli con sintomi gravi, e/o congiuntivite purulenta, o con storia di OMA ricorrente non responsiva a amoxicillina, o otorrea da perforazione spontanea o in coloro che presentano un elevato rischio di patogeni resistenti (frequenza di comunità infantile, provenienza da aree geografiche con elevata prevalenza di isolamento di batteri resistenti) è raccomandata la terapia con amoxicillina- acido clavulanico alla dose di 80–90 mg/kg/die (calcolata su amoxicillina) (**Raccomandazione positiva forte**).

LINEE GUIDA 2019

**Raccomandazione 9.** In considerazione dell'alto tasso di resistenze in Italia, è raccomandato il frazionamento in tre dosi di amoxicillina o amoxicillina protetta da acido clavulanico (**Raccomandazione positiva debole**).

Thanaviratnanich *Cochrane Database Syst Rev* 2013

AMSTAR 2 alta qualità

Non applicabile alla realtà italiana

➤ **Ciclo antibiotico standard (10 giorni) vs ciclo antibiotico breve**

**Gulani *Indian Pediatr.* 2010**

- **Metanalisi low quality**
- 35 RCT (bambini < 12 anni)
- Durata < 4 giorni VS > 4 giorni
- Beta-lattamico per os di breve durata è associato ad un rischio maggiore di fallimento (RR:2,27; IC95%:1,04-4,99)

**Kozyrskij *Cochrane Database Syst Rev* 2010**

- **Metanalisi high quality**
- 49 studi (N= 12045 pazienti < 18 anni)
- Durata < 7 giorni VS durata > 7 giorni
- Rischio di fallimento OR 1,34 (CI 95% 1,15-1,55)

➤ **Ciclo antibiotico standard (10 giorni) vs ciclo antibiotico breve**

| Studio                        | Popolazione              | Confronto   | Risultati  |
|-------------------------------|--------------------------|---|--|
| Hoberman<br>N Engl J Med 2016 | 520 bambini<br>6-23 mesi | Amoxicillin-clavulanate 10 giorni<br>VS<br>Amoxicillin-clavulanate 5 giorni +<br>placebo 5 days | Ciclo breve<br>fallimento clinico<br>p<0.05<br><br>OMA bilaterale p<<br>0.05 |

➤ **Ciclo antibiotico standard (10 giorni) vs ciclo antibiotico breve**

LINEE GUIDA 2010

LINEE GUIDA 2019

**Raccomandazione 10.** La durata della terapia antibiotica con amoxicillina o amoxicillina-acido clavulanico deve essere di 10 giorni in bambini a rischio di evoluzione sfavorevole (minori di 2 anni e/o con otorrea spontanea).  
**(Raccomandazione positiva forte)**

LINEE GUIDA 2019

**Raccomandazione 11.** La durata può essere ridotta a 5 giorni in bambini senza rischio di evoluzione sfavorevole (bambini di età superiore a 2 anni, senza otorrea, senza bilateralità e senza sintomatologia grave)  
**(Raccomandazione positiva debole)**



**Raccomandazione 12.** L'utilizzo di cefpodoxime proxetil e cefuroxime axetil per via orale e l'utilizzo di ceftriaxone per via intramuscolare devono essere riservati alla gestione del fallimento terapeutico (**Raccomandazione positiva debole**)

**Raccomandazione 13.** L'uso dei chinolonici nel trattamento del fallimento terapeutico di OMA deve essere evitato (**Raccomandazione negativa forte**)

RACCOMANDAZIONI MACROLIDI E ALLERGIE

Pichichero *Pediatr Clin North Am* 2013

# Ranakusuma *Cochrane Database Syst Rev.* 2018

- **Terapia steroidea sistemica VS placebo**
- 2 RCT, 252 bambini; 3 mesi-6 anni
- ambiente ospedaliero, randomizzati dopo ceftriaxone im
- studio 1 (n=179): riduzione sintomi al 5° giorno; RR 1,06 (CI 95% 0,97-1,16)
- Studio 2 (n=72): riduzione sintomi OR 65,9 (CI 95% CI 1.28 to 1000; P = 0.037)

**Conclusioni:** bassa qualità d'evidenza

**Raccomandazione 14.** L'utilizzo di altre terapie, oltre a quelle analgesiche, in associazione alla terapia antibiotica non è raccomandata (**Raccomandazione negativa forte**)

**Raccomandazione 15.** L'utilizzo di decongestionanti e steroidi, sia sistemici che topici, deve essere evitato (**Raccomandazione negativa forte**)

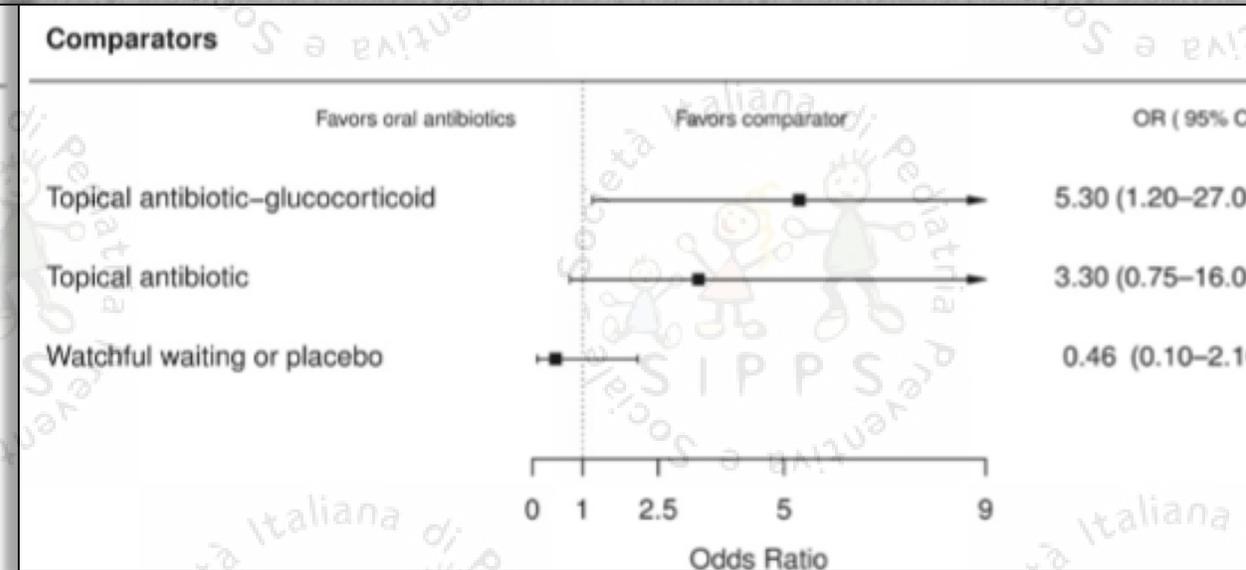
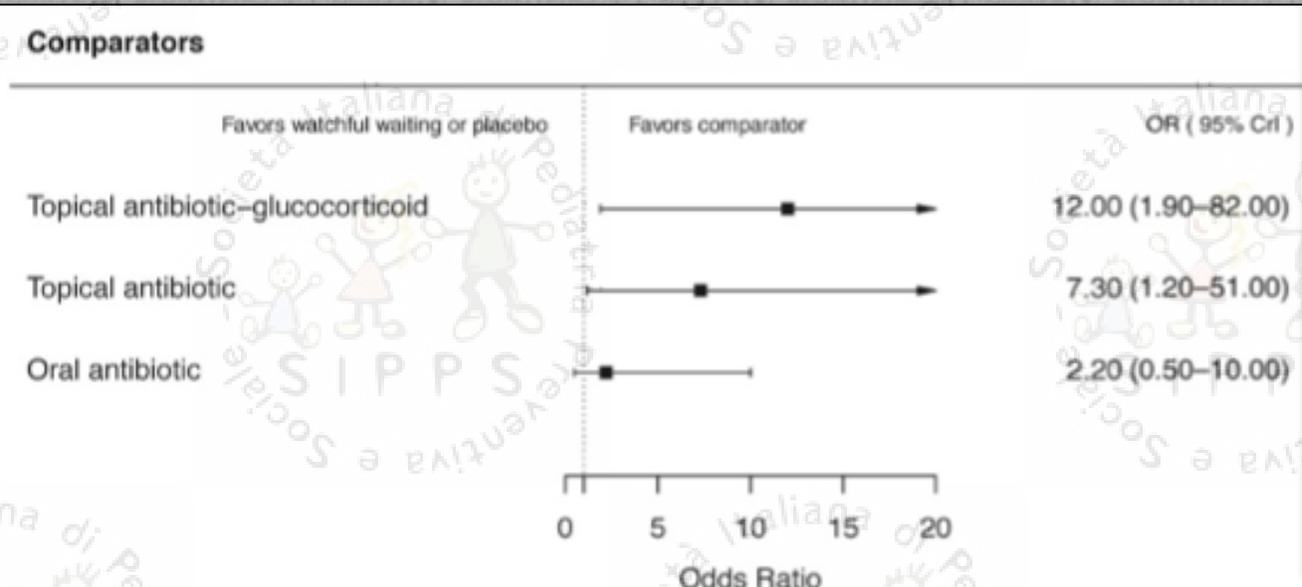
**Raccomandazione 16.** La rimozione delle secrezioni nasali mediante lavaggio nasale è consigliabile come trattamento complementare (**Raccomandazione positiva debole**).

# Antibiotico +/- steroide topico VS antibiotico orale

## Steele *Pediatrics* 2017

AMSTAR 2 Bassa qualità

Bambini con otorrea da tubi transtimpanici



| Studi   | Disegno                                | Popolazione                  | Confronto  | Risultato  |
|---|--|------------------------------|--|--|
| <b>Spektor JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2017</b> | Randomized Clinical Trial doppio cieco | 662 bambini<br>0.6-12.7 anni | <u>Ciprofloxacin + Fluocinolone</u> VS<br>Ciprofloxacin VS<br>Fluocinolone | -Risoluzione<br>otorrea: p<0.01<br>-Sintomi p 0.02 |

LINEE GUIDA 2019

- **Raccomandazione 17.** La terapia topica auricolare antibiotica, in associazione o meno allo steroide non è consigliata se non in soggetti con otorrea da tubi di ventilazione. (**Raccomandazione negativa forte**)



**GRAZIE PER L'ATTENZIONE**

# Van Dyke 2017

## Acute Otitis Media Etiology According to PCV7-CRM Vaccination Status

|  | Overall |                     |                     |                     |                     | Unvaccinated |                     |                     |                     |                     | Vaccinated |                     |                     |                     |                     |
|--|---------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|--------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
|  | Spn     |                     | Hflu                |                     |                     | Spn          |                     | Hflu                |                     |                     | Spn        |                     | Hflu                |                     |                     |
|  | N       | % (95% CI)          | RR (95% CI)         | % (95% CI)          | RR (95% CI)         | N            | % (95% CI)          | RR (95% CI)         | % (95% CI)          | RR (95% CI)         | N          | % (95% CI)          | RR (95% CI)         | % (95% CI)          | RR (95% CI)         |
| Overall                                | 1124    | 23.6<br>(19.0–29.2) | NA                  | 29.1<br>(24.8–34.1) | NA                  | 669          | 25.1<br>(20.4–30.9) | NA                  | 27.0<br>(22.8–32.0) | NA                  | 388        | 20.8<br>(15.7–27.5) | NA                  | 35<br>(30.0–40.8)   | NA                  |
| 3–11 mo of age                         | 241     | 27.6<br>(22.2–34.4) | 1.17<br>(0.97–1.42) | 33.6<br>(30.9–36.4) | 1.19<br>(0.99–1.43) | 145          | 31.2<br>(25.2–38.6) | 1.31<br>(0.99–1.74) | 32.8<br>(26.8–40.1) | 1.21<br>(0.88–1.67) | 86         | 26.7<br>(23.4–30.5) | 0.85<br>(0.72–1.01) | 38.9<br>(35.1–43.1) | 1.09<br>(0.86–1.39) |
| 1st reported episode                   | 464     | 23.1<br>(17.5–30.4) | 1.18<br>(0.87–1.59) | 23.6<br>(18.8–29.6) | 0.71<br>(0.60–0.84) | 308          | 26<br>(20.3–33.2)   | 1.29<br>(0.94–1.77) | 22.4<br>(17.3–29.1) | 0.71<br>(0.63–0.80) | 105        | 17.8<br>(12.7–24.8) | 0.89<br>(0.55–1.45) | 30.8<br>(25.7–36.9) | 0.84<br>(0.68–1.04) |
| 1st reported episode in 3–11 mo of age | 111     | 24.9<br>(21.0–29.6) | 1.14<br>(0.78–1.67) | 32<br>(30.0–34.2)   | 1.07<br>(0.83–1.38) | 76           | 30.5<br>(29.3–31.7) | 1.32<br>(0.91–1.92) | 20.2<br>(9.7–41.8)  | 1.07<br>(0.71–1.61) | 27         | -<br>(0.37–0.91)    | 0.58<br>(0.37–0.91) | 36.8<br>(20.9–64.7) | 0.95<br>(0.51–1.78) |
| Recurrent AOM                          | 208     | 19.7<br>(15.3–25.4) | 0.76<br>(0.61–0.97) | 26.3<br>(21.7–31.9) | 1.4<br>(1.00–1.96)  | 77           | 20.3<br>(15.0–27.4) | 0.86<br>(0.59–1.26) | 37.2<br>(30.1–46.1) | 1.56<br>(1.19–2.05) | 129        | 19.7<br>(14.8–26.2) | 0.77<br>(0.61–0.98) | 36.6<br>(26.3–50.9) | 1.15<br>(0.75–1.76) |
| Otorrhea                               | 223     | 29.9<br>(22.1–40.3) | 1.34<br>(0.94–1.92) | 30.2<br>(21.9–41.5) | 0.97<br>(0.69–1.38) | 100          | 25.8<br>(17.0–39.2) | 0.98<br>(0.59–1.62) | 33.1<br>(23.3–47.1) | 1.28<br>(0.92–1.78) | 105        | 28.8<br>(17.8–46.4) | 1.66<br>(1.23–2.25) | 26.1<br>(18.4–37.1) | 0.63<br>(0.47–0.85) |
| Severe symptoms                        | 273     | 32.9<br>(25.7–42.1) | 1.42<br>(1.01–2.01) | 25.2<br>(17.9–35.4) | 0.8<br>(0.58–1.10)  | 125          | 37.5<br>(30.6–46.0) | 1.47<br>(0.96–2.27) | 17<br>(10.1–28.6)   | 0.63<br>(0.43–0.91) | 135        | 28.3<br>(20.1–39.9) | 1.51<br>(0.92–2.47) | 33.8<br>(22.4–50.9) | 0.91<br>(0.63–1.32) |
| Severe OS status                       | 372     | 25.7<br>(21.4–30.7) | 1.5<br>(0.95–2.36)  | 33.3<br>(27.4–40.5) | 1.35<br>(1.06–1.71) | 217          | 27.9<br>(23.4–33.1) | 1.31<br>(0.81–2.11) | 30<br>(23.2–38.8)   | 1.41<br>(1.11–1.81) | 134        | 24.1<br>(21.0–27.8) | 3.58<br>(1.34–9.61) | 42.2<br>(40.5–43.9) | 1.46<br>(0.93–2.29) |
| History of previous antibiotics        | 310     | -                   | 1.18<br>(0.97–1.43) | 32.4<br>(28.7–36.5) | 1.15<br>(0.94–1.40) | 129          | 31.6<br>(26.1–38.3) | 1.21<br>(0.94–1.56) | 27.5<br>(19.1–39.7) | -                   | 170        | -                   | -                   | -                   | 1.06<br>(0.82–1.37) |
| Treatment failure                      | 143     | -                   | 1.22<br>(1.04–1.42) | 26.8<br>(20.0–35.9) | 0.81<br>(0.47–1.40) | 42           | 31.7<br>(27.0–37.2) | 1.07<br>(0.80–1.45) | 22.1<br>(10.0–48.5) | 0.69<br>(0.35–1.39) | 93         | -                   | 1.63<br>(1.32–2.01) | 27.1<br>(25.5–28.9) | 0.75<br>(0.51–1.11) |

Values in shaded cells are statistically significant. Pooled study proportions (%) and RR were computed using GEE model. GEE indicates generalized estimating equations; N, number of episodes; NA, not applicable.

# OMA TERAPIA

## ➤ Vigile attesa vs terapia antibiotica immediata

Lieberthal, AAP 2013

### Key Action Statement 3D

#### *Nonsevere AOM in Older Children*

The clinician should either prescribe antibiotic therapy or offer observation with close follow-up based on joint decision-making with the parent(s)/caregiver for AOM (bilateral or unilateral) in children 24 months or older without severe signs or symptoms (ie, mild otalgia

for less than 48 hours, temperature less than 39°C [102.2°F]). When observation is used, a mechanism must be in place to ensure follow-up and begin antibiotic therapy if the child worsens or fails to improve within 48 to 72 hours of onset of symptoms. (Evidence Quality: Grade B, Rec Strength: Recommendation)

**TABLE 4** Recommendations for Initial Management for Uncomplicated AOM<sup>a</sup>

| Age         | Otorrhea With AOM <sup>a</sup> | Unilateral or Bilateral AOM <sup>a</sup> With Severe Symptoms <sup>b</sup> | Bilateral AOM <sup>a</sup> Without Otorrhea  | Unilateral AOM <sup>a</sup> Without Otorrhea              |
|-------------|--------------------------------|--|--|---|
| 6 mo to 2 y | Antibiotic therapy             | Antibiotic therapy   | Antibiotic therapy                           | Antibiotic therapy or additional observation              |
| ≥2 y        | Antibiotic therapy             | Antibiotic therapy   | Antibiotic therapy or additional observation | Antibiotic therapy or additional observation <sup>c</sup> |

<sup>a</sup> Applies only to children with well-documented AOM with high certainty of diagnosis (see Diagnosis section).

<sup>b</sup> A toxic-appearing child, persistent otalgia more than 48 h, temperature  $\geq 39^{\circ}\text{C}$  ( $102.2^{\circ}\text{F}$ ) in the past 48 h, or if there is uncertain access to follow-up after the visit.

<sup>c</sup> This plan of initial management provides an opportunity for shared decision-making with the child's family for those categories appropriate for additional observation. If observation is offered, a mechanism must be in place to ensure follow-up and begin antibiotics if the child worsens or fails to improve within 48 to 72 h of AOM onset.

**Raccomandazione 19.** Considerato il rapporto fra il beneficio in termini di riduzione del dolore e di febbre e il rischio di effetti collaterali, una terapia antibiotica immediata è sempre raccomandata nei soggetti con otite media acuta di età inferiore a 2 anni con otite bilaterale, nei soggetti con sintomatologia grave, in quelli con otorrea da perforazione spontanea, in quelli con storia di ricorrenza [I/A]

**Raccomandazione 20.** La gravità dell'episodio deve essere tenuta in considerazione, pur in assenza di dati di evidenza sulla superiorità di un punteggio clinico rispetto ad altri [VI/B]

**Raccomandazione 21.** Nei soggetti con sintomatologia grave, di età inferiore a 2 anni, nei quali, espletate tutte le procedure diagnostiche, non ci sia ancora certezza di OMA, il trattamento antibiotico è ragionevolmente consigliabile [VI/B]

# OMA TERAPIA

- Venekamp *Cochrane Database Syst Rev* 2015
- 13 RCT antibiotico VS placebo

Comparison 1. Antibiotics versus placebo

| Outcome or subgroup title                           | No. of studies | No. of participants | Statistical method               | Effect size       |
|---|----------------|---------------------|----------------------------------|-------------------|
| <b>1 Pain</b>                                       | 13             |                     | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)  | Subtotals only    |
| 1.1 Pain at 24 hours                                | 6              | 1394                | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)  | 0.89 [0.78, 1.01] |
| 1.2 Pain at 2 to 3 days                             | 7              | 2320                | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)  | 0.70 [0.57, 0.86] |
| 1.3 Pain at 4 to 7 days                             | 8              | 1347                | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)  | 0.76 [0.63, 0.91] |
| 1.4 Pain at 10 to 12 days                           | 1              | 278                 | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)  | 0.33 [0.17, 0.66] |
| <b>2 Vomiting, diarrhoea or rash</b>                | 8              | 2107                | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)  | 1.38 [1.19, 1.59] |
| <b>3 Abnormal tympanometry</b>                      | 8              |                     | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)  | Subtotals only    |
| 3.1 2 to 4 weeks                                    | 7              | 2138                | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)  | 0.82 [0.74, 0.90] |
| 3.2 6 to 8 weeks                                    | 3              | 953                 | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)  | 0.88 [0.78, 1.00] |
| 3.3 3 months  | 3              | 809                 | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)  | 0.97 [0.76, 1.24] |
| <b>4 Tympanic membrane perforation</b>              | 5              | 1075                | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)  | 0.37 [0.18, 0.76] |
| <b>5 Contralateral otitis (in unilateral cases)</b> | 4              | 906                 | Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI) | 0.49 [0.25, 0.95] |
| <b>6 Late AOM recurrences</b>                       | 6              | 2200                | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)  | 0.93 [0.78, 1.10] |

# OMA TERAPIA

| Studio                                 | Tipo   | Popolazione                  | Risultati   |
|--|--|------------------------------|---|
| Tapiainen,<br><i>JAMA Pediatr</i> 2014 | Randomizzato, doppio<br>cieco, placebo-<br>controllo | 84 bambini<br>6 mesi-15 anni | Scomparsa essudato p<0.05<br>Normalizzazione timpanogramma p<0.05 |

Table 2. Effect of Antimicrobial Treatment on the Duration of Middle Ear Effusion

| Outcome Value <sup>a</sup>                                       | Time to Outcome, Mean (95% CI), d         |                           | P Value         |
|--|---|---------------------------|-----------------|
|  | Amoxicillin-Clavulanate Group<br>(n = 42) | Placebo Group<br>(n = 42) |                 |
| Normal tympanometry finding <sup>b</sup>                         | 18.9 (12.1-25.8)                          | 32.6 (25.0-40.2)          | .02             |
| Age, y   |   |                           |                 |
| <2   | 31.5 (13.1-49.9)                          | 39.7 (21.3-58.1)          | NA <sup>c</sup> |
| 2-<4   | 19.9 (7.4-32.5)                           | 40.1 (28.3-52.0)          | NA <sup>c</sup> |
| 4-<6   | 12.9 (3.5-22.2)                           | 32.6 (18.0-47.1)          | NA <sup>c</sup> |
| ≥6   | 14.4 (1.9-27.0)                           | 15.6 (4.7-26.4)           | NA <sup>c</sup> |
| Normal otoscopy finding  | 24.7 (19.2-30.1)                          | 34.4 (28.0-40.7)          | .02             |
| Improved tympanometry finding <sup>d</sup>                       | 13.7 (8.2-19.3)                           | 28.2 (20.4-36.0)          | .001            |
| Left ear   | 7.3 (2.9-11.6)                            | 18.2 (10.8-25.7)          | .02             |
| Right ear  | 10.8 (5.7-16.0)                           | 19.0 (11.7-26.4)          | .05             |
| Improved tympanometry<br>or normal otoscopy finding <sup>e</sup> | 11.4 (7.1-15.7)                           | 22.9 (16.2-29.5)          | .002            |

Abbreviation: NA, not applicable.

<sup>a</sup> Log-rank (Mantel-Cox) test was used for the comparisons.

<sup>b</sup> Two A curves on at least 2 consecutive measurement days from both ears.

<sup>c</sup> Statistical testing in subgroups not performed because the sample size (power) was calculated only for the whole study group.

<sup>d</sup> Two non-B curves were required on at least 2 consecutive measurement days. The non-B curve group includes both A curve tympanograms and C curve tympanograms (tympanic peak pressure < -200 daPa).

<sup>e</sup> Shortest time used for analysis.

# Courter, *Ann Pharmacother* 2010

- Metanalisi del 2010
- **Macrolidi** (azitromicina o claritromicina) VS **standard** (amoxicillina o amoxicillina-clavulanico)
- 10 RCT (N= 2766 bambini dai 6 mesi ai 15 anni).
- Outcome: valutazione del fallimento clinico a 10 e 16 giorni dopo la diagnosi.
  
- Risultati
- > rischio di fallimento RR 1.31 [95% CI 1.07 to 1.60]; p = 0.008
- < effetti collaterali RR 0.74 [95% CI 0.60 to 0.90]; p = 0.003