

Otite media acuta in età pediatrica

Linea guida regionale

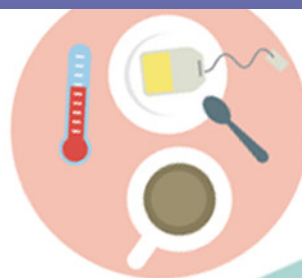
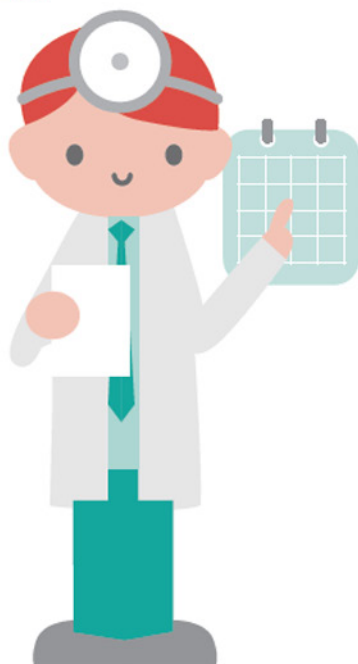
QUANDO È MEGLIO ASPETTARE 2-3 GIORNI

Quando il pediatra sospetta che l'antibiotico non serva può suggerire di

attendere 2 o 3 giorni

perché ritiene che la malattia possa **guarire anche senza questi farmaci.**

Il pediatra ti dirà come alleviare i sintomi durante questi giorni di attesa.



Rischio infettivo

Otite media acuta in età pediatrica

Linea guida regionale

La redazione del volume è a cura di

- Simona Di Mario** Servizio Assistenza distrettuale, medicina generale,
pianificazione e sviluppo dei servizi sanitari, Direzione
generale Sanità e politiche sociali
- Carlo Gagliotti** Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna
- Maria Luisa Moro** Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna

In copertina

immagini tratte dalla campagna 2014-2015 promossa dal Servizio sanitario regionale della Regione Emilia-Romagna per l'uso responsabile di antibiotici *Antibiotici. È un peccato usarli male*

La collana Dossier è curata dall'Area di programma Sviluppo delle professionalità per l'assistenza e la salute dell'Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna

responsabile Corrado Ruozi

redazione e impaginazione Federica Sarti

Stampa Bologna, maggio 2015

Copia del volume può essere richiesta a

Federica Sarti - Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna
viale Aldo Moro 21 - 40127 Bologna
e-mail fsarti@regione.emilia-romagna.it

oppure può essere scaricata dal sito Internet

<http://assr.regione.emilia-romagna.it/it/servizi/pubblicazioni/dossier/doss254>

Chiunque è autorizzato per fini informativi, di studio o didattici, a utilizzare e duplicare i contenuti di questa pubblicazione, purché sia citata la fonte.

Comitato tecnico-scientifico regionale "Progetto ProBA 2014"

- Stefano Alboresi** pediatra di famiglia, Azienda USL di Bologna
- Sergio Amarri** pediatra ospedaliero, Azienda ospedaliera di Reggio Emilia
- Mara Asciano** pediatra di comunità, Azienda USL della Romagna - Rimini
- Filippo Bernardi** pediatra ospedaliero
Azienda ospedaliero-universitaria di Bologna
- Vincenzo Calabrese** specialista ORL ospedaliero, Azienda USL di Rimini
- Sergio Capobianco** pediatra di famiglia, Azienda USL di Parma
- Tiziano Dall'Osso** pediatra di famiglia, Azienda USL di Bologna
- Chiara Di Girolamo** epidemiologa
Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna
- Simona Di Mario** pediatra, Servizio Assistenza distrettuale, medicina generale, pianificazione e sviluppo dei servizi sanitari, Direzione generale Sanità e politiche sociali
- Icilio Dodi** pediatra ospedaliero
Azienda ospedaliero-universitaria di Parma
- Alfredo Ferrari** pediatra di famiglia, Azienda USL di Modena
- Sara Forti** pediatra ospedaliero
Azienda ospedaliero-universitaria di Bologna
- Carlo Gagliotti** epidemiologo
Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna
- Giuseppe Gregori** pediatra di famiglia, Azienda USL di Piacenza
- Massimo Magnani** specialista ORL ospedaliero, Azienda USL di Cesena
- Federico Marchetti** pediatra ospedaliero, Azienda USL di Ravenna
- Franco Mazzini** pediatra di famiglia, Azienda USL di Cesena
- Maria Luisa Moro** epidemiologa
Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna
- Maria Grazia Pascucci** pediatra, Servizio Sanità pubblica, Direzione generale Sanità e politiche sociali
- Lamberto Reggiani** pediatra di famiglia, Azienda USL di Imola
- Domenico Saggese** specialista ORL ospedaliero,
Azienda ospedaliero-universitaria di Bologna
- Anna Tomesani** pediatra,
Dipartimento Cure primarie, Azienda USL di Bologna

Il documento è stato rivisto e condiviso dai seguenti esperti

- Aldo Agnetti** Direttore Scuola di specializzazione di pediatria di Parma
- Maurizio Bonati** Responsabile Laboratorio per la salute materno infantile, Dipartimento di salute pubblica, IRCCS Istituto di ricerche farmacologiche Mario Negri, Milano
- Vincenzo Calia** pediatra di famiglia, Azienda USL Roma C
- Antonio Clavenna** Responsabile Unità di farmacoepidemiologia, Laboratorio per la salute materno infantile, Dipartimento di salute pubblica, IRCCS Istituto di ricerche farmacologiche Mario Negri, Milano
- Vincent Couloigner** professore di otorinolaringoiatria, Hopital Pediatric de Paris
- Daniele De Brasi** pediatra, Azienda ospedaliera pediatrica Santobono Pausilipon, Napoli
- Vittorio De Micheli** Responsabile Servizio di epidemiologia, Azienda USL di Alessandria
- Lorenzo Iughetti** Direttore Scuola di specializzazione di pediatria, Azienda ospedaliero-universitaria di Modena
- Marcello Lanari** Direttore UOC pediatria-neonatologia, Azienda USL di Imola
- Anna Maria Marata** farmacologa clinica, Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna
- Paola Marchisio** professore associato di pediatria, Università di Milano
- Annalisa Pantosti** Dipartimento di malattie infettive, parassitarie ed immunomediata, Istituto superiore di sanità, Roma
- Lorenzo Pignataro** professore ordinario di otorinolaringoiatria, Università di Milano
- Paolo Siani** Direttore UOC pediatria, Azienda ospedaliera pediatrica Santobono Pausilipon, Napoli
- Alberto G. Ugazio** Coordinatore Dipartimento di medicina pediatrica, IRCCS Bambin Gesù, Roma

Si ringraziano Luigi Palestini e Vanessa Vivoli, Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna, per la conduzione dei focus group con i genitori.

Indice

Sommario	7
<i>Abstract</i>	8
Glossario epidemiologico statistico	9
Glossario microbiologico clinico	15
Riassunto delle raccomandazioni	17
1. Introduzione	21
1.1. Razionale	21
1.2. Obiettivo	23
1.3. A chi si rivolge	23
1.4. Popolazione <i>target</i>	24
2. Metodologia	25
2.1. Strategia di ricerca delle prove di efficacia	25
2.2. Livello delle prove di efficacia e grado delle raccomandazioni	26
3. Epidemiologia e prevenzione	29
Quesito 1. Quali misure preventive possono essere implementate per ridurre l'incidenza di OMA e OMAR nella popolazione pediatrica?	30
4. Diagnosi	39
Quesito 2. In un bambino con otalgia quali sono gli strumenti anamnestici e diagnostici che possono indirizzare correttamente la diagnosi?	39
5. Trattamento	41
Quesito 3. In un bambino con OMA quali alternative esistono alla prescrizione immediata di antibiotici?	42
Quesito 4. In un bambino con OMA che necessita di antibiotico qual è la molecola di prima scelta da utilizzare?	46
Quesito 5. In un bambino con OMA che necessita di antibiotico quale deve essere il dosaggio, il numero di somministrazioni e la durata della terapia?	49
Quesito 6. Quali terapie di supporto possono essere utili nella gestione di un bambino con OMA?	53

(continua)

6. Otiti medie acute ricorrenti - OMAR	55
Quesito 7. Come gestire le otiti medie acute ricorrenti?	55
7. Altri aspetti della gestione delle otiti medie acute	59
Quesito 8. Quando è necessario inviare a un secondo livello di cura un bambino con OMA?	59
Quesito 9. Che cosa e come comunicare ai genitori di un bambino con OMA?	60
8. Implementazione della linea guida e monitoraggio	63
8.1. Strumenti	63
8.2. Monitoraggio	63
Referenze	65
Allegati	75
Allegato 1. Campagna informativa sull'uso responsabile degli antibiotici	77
Allegato 2. Aspetti della linea guida non condivisi con i revisori esterni	79
Allegato 3. Focus group con i genitori	83
Allegato 4. Modulo di dichiarazione di interessi	89
Allegato 5. Strategia di ricerca della letteratura	91
Allegato 6. Curve di crescita dell'Organizzazione mondiale della sanità per i bambini prevalentemente alimentati con latte materno	93
Allegato 7. Sensibilità, specificità, valore predittivo positivo, valore predittivo negativo	95
Allegato 8. Dati regionali di antibioticoresistenza	99

Sommario

La linea guida regionale *Otite media acuta in età pediatrica* aggiorna le raccomandazioni del 2007 (Di Mario *et al.*, 2007) per la gestione di una fra le patologie più comuni in età pediatrica, causa di ripetute visite in ambulatorio, di accesso in Pronto soccorso e di prescrizione spesso inappropriata di antibiotici.

Le novità di questa edizione riguardano l'approccio terapeutico, semplificato in due fasi:

- immediata prescrizione di amoxicillina a dosaggio più elevato (75 mg/Kg/die) per contrastare efficacemente anche gli eventuali pneumococchi a resistenza intermedia;
- in caso di non risposta, utilizzo dell'associazione amoxicillina-acido clavulanico.

Questa semplificazione è stata introdotta tenendo conto dei dati regionali di antibioticoresistenza e per aumentare l'adesione dei professionisti alle raccomandazioni, che mirano a ridurre le prescrizioni di antibiotici in generale e dell'associazione amoxicillina-clavulanato in particolare.

La struttura della linea guida è stata rinnovata: con una barra verticale rossa sono evidenziate le novità rispetto alla precedente edizione (Di Mario *et al.*, 2007) e alla linea guida pubblicata dall'American Academy of Pediatrics (la più conosciuta dai pediatri); con una barra verticale verde sono segnalati i contenuti di interesse pratico per i professionisti.

Inoltre, nell'ottica di aumentare la fruibilità del documento, sono state inserite tabelle con i dosaggi dei farmaci indicati e strumenti pratici per il *counselling* e la prevenzione. Infine, con l'ottica di produrre un materiale agile, le tabelle sulle evidenze degli studi utilizzati per formulare le raccomandazioni sono state scorporate dal documento cartaceo e sono disponibili *online* sul sito web dell'Agenzia sanitaria e sociale dell'Emilia-Romagna.¹

Il testo è stato prodotto secondo la metodologia GRADE da un gruppo di professionisti della Regione ed è stato rivisto da un panel di esperti.

¹ <http://assr.regione.emilia-romagna.it/it/servizi/pubblicazioni/dossier/doss254>
(ultimo accesso maggio 2015)

Abstract

Acute otitis media in childhood. Regional guideline

This guideline on acute otitis media (AOM) in childhood updates the guideline published by Emilia-Romagna region in 2007. AOM is a frequent condition in childhood, causing repeated clinical visits, emergency department visits, and inappropriate prescriptions of antibiotics.

Changes from 2007 guideline refer to antibiotic treatment strategy, simplified in a two steps approach:

- *prescription of high dose amoxicillin (75 mg/Kg/die) to cure also partially resistant *Streptococcus pneumoniae*;*
- *in case of failure, escalation to amoxicillin-clavulanate.*

This approach, that takes into account regional data on antibiotic resistance, allows for a better compliance with treatment to reduce antibiotic prescriptions especially of amoxicillin-clavulanate.

The structure of the guideline is also renewed: a red vertical bar highlights changes from the previous version of the regional guideline and differences from the guideline produced by the American Academy of Pediatrics (well known by Italian paediatricians), a green vertical bar indicates contents of practical interest for health professionals.

To increase the usability of the guideline, tables with doses of the recommended drugs and tools for counselling and prevention are also included.

Finally, to make the main document concise and user friendly, the tables of evidence of selected studies are available only as online material.²

The guideline, based on the GRADE methodology, was developed by a multi-professional group of regional experts and was externally revised.

² <http://assr.regione.emilia-romagna.it/it/servizi/pubblicazioni/dossier/doss254>
(last access May 2015)

Glossario epidemiologico statistico

Bias

il *bias* (distorsione) è un errore sistematico presente in uno studio che si ripercuote sui suoi risultati, determinando uno scarto tra risultati ottenuti e quelli che si sarebbero dovuti ottenere in assenza di *bias*.

Evento

esito dicotomico (ad esempio vivo/morto, migliorato/peggiolato).

Falso negativo

è il caso di un soggetto portatore della condizione/malattia indagata, ma che presenta un risultato negativo al test diagnostico effettuato per rilevarne la presenza.

Falso positivo

è il caso di un soggetto non portatore della condizione/malattia indagata in uno studio, ma che presenta un risultato positivo del test diagnostico effettuato per rilevarne la presenza.

Gruppo di controllo

in uno studio controllato [vedi *Studio clinico controllato randomizzato*] il gruppo di controllo è costituito dai pazienti che vengono confrontati con quelli che ricevono il trattamento sperimentale.

Incidenza

frequenza di nuovi eventi all'interno di una popolazione definita, in un periodo di tempo definito.

Intervallo di confidenza (limiti di confidenza)

generalmente espresso al 95% e indicato come IC95%, viene usato nella presentazione dei risultati per esprimere il grado di incertezza nella stima della frequenza dell'esito o della misura di associazione che si vuole quantificare. L'intervallo di confidenza può essere definito come il *range* di valori entro cui è contenuto, con una probabilità del 95%, il valore reale che si vuole stimare nella popolazione a cui si è interessati. Se in uno studio gli intervalli di confidenza attorno alla stima puntuale (espressa come incidenza, prevalenza, differenza del rischio assoluto, rischio relativo, *odds ratio*) sono molto ampi, questo indica che lo studio non fornisce una stima precisa della frequenza dell'evento o della relazione trattamento/risultato o esposizione/malattia. In questi casi bisogna sempre considerare con molta cautela i risultati dello studio.

Metanalisi

in una revisione sistematica [vedi *Revisione sistematica*] è la combinazione quantitativa dei dati provenienti da diversi studi, utilizzando specifiche tecniche statistiche. Questa combinazione non avviene sommando i risultati dei singoli studi come se fossero un unico esperimento, ma salvaguardando l'individualità delle stime ottenute nel singolo studio e dando a queste stime un peso proporzionale alla numerosità del campione (gli studi più

grandi hanno un peso maggiore degli studi più piccoli). La conduzione di una metanalisi deve essere supportata da un protocollo dettagliato che precisi obiettivi, criteri di inclusione e di esclusione degli studi, metodi per la valutazione della loro qualità, criteri per l'estrazione dei dati, metodi statistici utilizzati.

Numero di casi da trattare - per un beneficio (*number needed to treat*, NNT)

misura indiretta dell'efficacia di un intervento. Indica il numero di pazienti che devono ricevere uno specifico intervento (diagnostico o terapeutico) perché uno di loro ne tragga beneficio. Più piccolo è il valore di NNT, maggiore è l'efficacia di quell'intervento e viceversa.

Numero di casi da trattare - per un esito avverso (*number needed to harm*, NNH)

misura indiretta della nocività di un intervento. Indica il numero di pazienti che devono ricevere uno specifico intervento (diagnostico o terapeutico) prima che uno di loro sperimenti un effetto avverso. Più grande è il valore di NNH, minore è la pericolosità di quell'intervento e viceversa.

Odds

termine intraducibile in italiano mutuato dal mondo delle scommesse. Esprime il rapporto tra le probabilità che si verifichino due possibili esiti/condizioni espressi con variabili di tipo binario. Esempi di variabili binarie sono: maschi/femmine, esposti/non esposti, malati/non malati, positivi/negativi a un test, presenza/assenza di una complicanza.

Odds ratio (OR)

misura di effetto o di associazione relativa (per esempio di un test diagnostico, di una terapia, di un fattore di rischio). L'OR è il rapporto fra gli *odds* [vedi *Odds*] della variabile binaria rilevata su due popolazioni di soggetti che si vogliono comparare e indica, per esempio, il rapporto tra esposti e non esposti, rispetto alla probabilità del verificarsi di un evento oggetto di studio. In concreto, se il valore dell'OR è superiore a 1 significa che la probabilità che si verifichi l'evento misurato tra gli esposti è superiore rispetto a quella dei non esposti. Se il valore è pari a 1 significa che non vi è differenza nella probabilità che si verifichi l'evento studiato tra esposti e non esposti; se l'OR è inferiore a 1 significa che l'esposizione riduce il rischio che si verifichi l'evento rispetto alla non esposizione. Negli studi caso-controllo [vedi *Studi caso-controllo*] l'*odds ratio* fornisce una stima del rischio relativo [vedi *Rischio relativo*], che in questo tipo di studi non può essere misurato direttamente.

Prevalenza

frequenza di eventi all'interno di una popolazione definita, in un certo momento. Include sia i nuovi eventi che gli eventi pre-esistenti.

Raccomandazione forte

una raccomandazione positiva (fare) o negativa (non fare) che, sulla base delle prove di efficacia, della rilevanza clinica dell'esito considerato, del bilancio rischi/benefici e della fattibilità della raccomandazione è "sicuramente da fare" o "sicuramente da non fare".

Raccomandazione debole

una raccomandazione positiva (fare) o negativa (non fare) che, sulla base delle prove di efficacia, della rilevanza clinica dell'esito considerato, del bilancio rischi/benefici e della fattibilità della raccomandazione è "probabilmente da fare" o "probabilmente da non fare".

Rapporto di verosimiglianza (RV o *likelihood ratio*, LR)

rapporto fra probabilità. Si definisce RV positivo il rapporto tra la probabilità che il test risulti positivo nei malati rispetto alla probabilità che risulti positivo nei sani (viceversa per il RV negativo). Se un test con un RV positivo molto alto risulta positivo, indica che è molto probabile (verosimile) che la persona risultata positiva al test abbia veramente la malattia sotto studio. Se un test con RV negativo molto inferiore a 1 risulta negativo, indica che è molto improbabile (non verosimile) che la persona risultata negativa al test abbia invece la malattia sotto studio. Il RV è una caratteristica intrinseca dei test, come la sensibilità e la specificità, e non cambia al variare delle prevalenze della condizione studiata.

Revisione sistematica

valutazione critica comparata di tutta la letteratura disponibile su un determinato argomento. Il termine sistematico si riferisce al fatto che la revisione deve essere pianificata come un vero e proprio studio preparando un protocollo che espliciti obiettivi della revisione, modalità di ricerca, reperimento, valutazione critica e sintesi di tutti gli studi eleggibili per la revisione. Nell'ambito di una revisione sistematica può (se sussistono le condizioni di similarità tra tipi di pazienti, trattamenti indagati ed esiti considerati) venire realizzata una metanalisi [vedi *Metanalysis*].

Rischio relativo (*relative risk*, RR)

rapporto tra l'incidenza di un evento negli individui esposti a un determinato fattore di rischio/trattamento e quella negli individui non esposti. Anche usato come sinonimo di *risk ratio* o *rate ratio*. Esprime il numero di volte in più o in meno che un evento/malattia si verifica in un gruppo rispetto all'altro. Un RR >1 indica che nel gruppo degli esposti/trattati il rischio del verificarsi dell'evento è superiore rispetto al gruppo di controllo. Un RR di 1 indica che il rischio che si verifichi l'evento nei 2 gruppi è uguale. Un RR <1 indica che il rischio nel gruppo degli esposti/trattati è inferiore rispetto al gruppo di controllo.

Sensibilità

riferita a un test diagnostico corrisponde alla probabilità che quel test dia un risultato positivo in tutti i soggetti nei quali è presente la malattia. Un test molto sensibile risulterà positivo in un numero molto alto di casi nei quali la malattia è effettivamente presente (ci saranno quindi pochi falsi negativi); un test poco sensibile risulterà positivo in un numero molto basso di casi nei quali la malattia è effettivamente presente (ci saranno quindi molti falsi negativi).

Specificità

riferita a un test diagnostico corrisponde alla probabilità che quel test dia un risultato negativo nei casi in cui la malattia è assente. Un test molto specifico risulterà negativo in un numero molto alto di casi nei quali la malattia effettivamente non è presente (ci saranno quindi pochi falsi positivi); un test poco specifico risulterà negativo in un numero molto basso di casi nei quali la malattia effettivamente non è presente (ci saranno quindi molti falsi positivi).

Statisticamente significativo

in uno studio indica una bassa probabilità che la misurazione dell'associazione stimata nel campione osservato sia dovuta al caso. Convenzionalmente si fa riferimento come valore soglia al livello di significatività del 5% ($p < 0,05$), che significa che la probabilità che il risultato osservato sia dovuto al caso si presenterebbe una volta su 20 (5%). Il livello di significatività scelto come soglia può essere anche inferiore e dipenderà dal grado di certezza con cui si vuole escludere che l'associazione stimata sia attribuibile al caso.

Studio caso-controllo

studio non sperimentale [vedi *Studio sperimentale*] in cui si compara un gruppo di persone che hanno manifestato l'evento/malattia che si vuole studiare e un gruppo di persone che non hanno manifestato lo stesso evento/malattia. I due gruppi vengono confrontati rispetto alla presenza/assenza di fattori di rischio che potrebbero essere correlati a quell'evento/malattia. I vantaggi degli studi caso-controllo sono la relativa rapidità di esecuzione e il costo non elevato. Questo tipo di disegno rende possibile studiare fattori di rischio che, per motivi etici o anche solo organizzativi, non è possibile assegnare sperimentalmente all'interno di uno studio prospettico. È inoltre lo studio più indicato quando si vogliono studiare eventi/malattie rare.

Studio clinico controllato e randomizzato (*randomized clinical trial*, RCT)

studio prospettico sperimentale [vedi *Studio sperimentale*] nel quale i partecipanti sono reclutati e assegnati in modo casuale (random) a un gruppo sperimentale che riceve un intervento di cui si vuole valutare l'efficacia e un gruppo di controllo che riceve il trattamento standard, nessun trattamento o un placebo (nel caso più semplice; in realtà i gruppi di intervento e di controllo potrebbero anche essere più di uno). Si tratta del disegno di studio più affidabile in quanto riesce meglio degli altri ad eliminare i fattori di confondimento (*confounder*) e a garantire la confrontabilità fra gruppi.

Studio di coorte

studio non sperimentale [vedi *Studio sperimentale*] condotto su un gruppo di soggetti (coorte) che hanno in comune una o più caratteristiche (esposizione a un fattore protettivo o di rischio che si vuole studiare). Lo studio di coorte può essere sia retrospettivo sia prospettico ma parte sempre dalla individuazione di un gruppo di soggetti che hanno una caratteristica comune e li segue nel tempo per vedere se essi differiscono in termini di frequenza di sviluppo (incidenza) di una malattia/condizione.

Studio sperimentale

studio in cui lo sperimentatore assegna in modo attivo i soggetti studiati all'esposizione a (o all'eliminazione di) un fattore di rischio, oppure a un certo trattamento (diagnostico o terapeutico) di cui si vuole studiare l'efficacia o valutare gli effetti collaterali, confrontandoli poi con un gruppo di controllo costituito da persone non esposte a quello stesso fattore. Un esempio di studio sperimentale è lo studio clinico controllato e randomizzato [vedi *Studio clinico controllato e randomizzato*].

Survey

studio non sperimentale [vedi *Studio sperimentale*] descrittivo di tipo trasversale in cui si fotografa una situazione di interesse (prevalenza di un evento/malattia/comportamento) in una definita popolazione. Come per gli altri studi descrittivi, nelle *survey* si può ricorrere alla raccolta e analisi di dati pre-esistenti (flussi di dati, registri) o basarsi sulla raccolta *ad hoc* di dati (interviste o osservazioni) su una determinata popolazione.

Valore predittivo negativo (VPN)

è la probabilità di non avere una determinata malattia/condizione nel caso in cui il test risulti negativo. Dipende non solo dalle caratteristiche del test (come la sensibilità e la specificità) ma anche da quanto è frequente la malattia/condizione studiata. Più la condizione è rara più il VPN aumenterà, cioè se il test risulta negativo è molto probabile che il paziente veramente non abbia la condizione/malattia studiata (ci sono pochi falsi negativi rispetto al numero elevato di veri negativi).

Valore predittivo positivo (VPP)

è la probabilità di avere una determinata malattia/condizione nel caso in cui il test risulti positivo. Dipende non solo dalle caratteristiche del test (come la sensibilità e la specificità) ma anche da quanto è frequente la malattia/condizione studiata. Più la condizione è frequente più il VPP aumenterà, cioè se il test risulta positivo è molto probabile che il paziente abbia veramente la condizione/malattia studiata (ci sono pochi falsi positivi rispetto al numero elevato dei veri positivi)

Vero negativo

è la persona che non è affetta da una malattia e nella quale il test diagnostico risulta negativo.

Vero positivo

è la persona che è affetta da una malattia e nella quale il test diagnostico risulta positivo.

Glossario microbiologico clinico

Amoxicillina

antibiotico semisintetico ad ampio spettro simile ad ampicillina ma, a differenza di questa, resistente all'acidità gastrica; questa caratteristica consente ad amoxicillina di raggiungere livelli sierici più elevati dopo somministrazione orale.

Haemophilus influenzae (H. influenzae)

sinonimo: emofilo; usati indifferentemente nella linea guida. Una specie di *Haemophilus* (batterio gram-negativo a forma di cocco-bacillo o bacillo) che colonizza le mucose dell'uomo. In tale specie si distinguono i ceppi capsulati (a-f) - responsabili (soprattutto il tipo b) delle forme invasive come meningiti, batteriemie, polmoniti settiche, epiglottiti, celluliti e artriti settiche - e i ceppi non capsulati (non tipizzabili) che sono responsabili della gran parte delle forme non invasive (tra cui l'otite media acuta).

Haemophilus influenzae tipo b (*HiB*)

un tipo capsulato di *H. influenzae*. Prima dell'introduzione della vaccinazione era uno dei principali agenti eziologici della meningite in età pediatrica.

MEF (*middle ear fluid*)

fluido dell'orecchio medio. Analizzabile tramite timpanocentesi per identificare i germi eventualmente presenti, e negli studi di farmacocinetica, per determinare la concentrazione di farmaco che raggiunge l'orecchio medio.

MIC (*minimal inhibitory concentration*)

concentrazione minima inibitoria. Determinata in vitro tramite diluizioni successive, è la concentrazione minima di un antibiotico, o in generale di un antimicrobico, in grado di inibire la crescita di un germe.

Moraxella catharralis (M. catharralis)

sinonimo: moraxella; usati indifferentemente nella linea guida. Una specie batterica di cocchi gram-negativi a bassa virulenza che colonizzano il naso-faringe e, raramente, causano meningite, batteriemia, empiema, pericardite e polmonite.

OMA

otite media acuta.

OME

otite media essudativa.

OMAR

otite media acuta ricorrente.

Streptococcus

un genere batterico di cocchi gram-positivi che si presentano in coppie o catene. Esistono molte specie di streptococchi commensali dell'uomo o degli animali; alcune di queste possono essere altamente patogene.

Streptococcus pneumoniae (S. pneumoniae)

sinonimo: pneumococco; usati indifferentemente nella linea guida. Una specie batterica di cocchi gram-positivi che si può trovare come colonizzatore del naso-faringe di individui sani, soprattutto di bambini. Può causare infezioni delle alte (otiti) e basse (polmoniti) vie respiratorie e infezioni sistemiche (sepsi, meningiti).

Vaccinazione antiemofilo di tipo b (anti-HiB)

vaccino contenente antigeni polisaccaridici dell'*Haemophilus influenzae* di tipo b, che previene le infezioni invasive causate da questo microrganismo. Il vaccino contiene antigeni polisaccaridici coniugati a molecole *carrier*.

Vaccinazione antinfluenzale

vaccini utilizzati per prevenire le infezioni da virus della famiglia *Orthomyxoviridae*. Includono sia vaccini con virus ucciso sia vaccini con virus attenuato. La composizione di questi vaccini viene modificata ogni anno in risposta alle mutazioni antigeniche dei ceppi di virus influenzale e alle variazioni in prevalenza dei diversi ceppi. Il vaccino è di solito bivalente o trivalente e contiene uno o due ceppi di virus influenzale A e un ceppo di virus influenzale B.

Vaccinazione antipneumococcica

vaccino utilizzato per prevenire le infezioni invasive da *Streptococcus pneumoniae*. Ne esistono due tipologie: i vaccini polisaccaridici (vaccino 23-valente) e i vaccini polisaccaridici coniugati (7, 10 and 13-valente); questi ultimi contengono antigeni capsulari coniugati a proteine *carrier* e sono caratterizzati da maggiore immunogenicità nei bambini piccoli.

Riassunto delle raccomandazioni

Prevenzione

RACCOMANDAZIONE FORTE	<p>Per proteggere il bambino dal rischio di sviluppare OMA e OMAR si raccomanda:</p> <ul style="list-style-type: none">• l'allattamento al seno prolungato ed esclusivo per 6 mesi• la non esposizione al fumo di sigaretta• che il bambino si lavi le mani con acqua e sapone dopo l'uso del bagno, prima di mangiare e quando le mani sono evidentemente sporche
OPINIONE DEL PANEL	<p>È utile informare i genitori, anche tramite materiale scritto, delle risorse disponibili nel territorio (Aziende sanitarie, Enti locali, settore del volontariato/gruppi di auto-mutuo-aiuto) a sostegno dell'allattamento al seno e per la cessazione della dipendenza da tabacco.</p> <p>È utile diffondere il materiale per il lavaggio delle mani.</p>
RACCOMANDAZIONE DEBOLE	<p>Si suggerisce di limitare l'utilizzo di ciuccio, biberon e bottiglie push & pull dal momento che aumenta il rischio di sviluppare OMA e OMAR.</p>
RACCOMANDAZIONE FORTE	<p>La vaccinazione antinfluenzale non ha efficacia dimostrata nella prevenzione delle OMA.</p> <p>La profilassi con xilitolo non viene raccomandata di <i>routine</i> per l'assenza di prove di efficacia sufficientemente solide e per la difficoltà di somministrazione alle dosi studiate.</p>

Diagnosi

RACCOMANDAZIONE DEBOLE	<p>La diagnosi di OMA può essere posta solo in presenza di tutti i seguenti criteri:</p> <ul style="list-style-type: none"> • esordio acuto dei segni e sintomi • rilevazione all'otoscopia dei segni di infiammazione dell'orecchio medio • rilevazione dell'essudato endotimpanico <p>Nessuno <i>score</i> clinico è stato dichiarato superiore agli altri o validato come strumento diagnostico: non se ne raccomanda l'uso.</p>
-----------------------------------	---

Trattamento

RACCOMANDAZIONE FORTE	<p>In assenza di patologie acute gravi (come asma, broncopolmonite) e di condizioni di rischio (sindrome di Down, fibrosi cistica, immunodeficienza, anomalie craniofacciali, diabete mellito non compensato), in presenza di una famiglia affidabile e potendo garantire il <i>follow up</i>, si raccomanda di implementare la strategia di vigile attesa in tutti i bambini con OMA di età superiore all'anno, a meno che non presentino sintomi gravi o otorrea.</p> <p>A giudizio del curante la strategia di vigile attesa può essere applicata anche in bambini con età fra 6 e 12 mesi con condizioni generali non preoccupanti.</p> <p>La vigile attesa si associa a una riduzione del rischio di ricorrenza.</p> <p>Componenti della strategia della vigile attesa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • somministrazione di analgesici • non somministrazione dell'antibiotico per 48-72 ore dall'esordio dei sintomi, a meno che i sintomi non peggiorino • informazioni scritte ai genitori • controllo dopo 48-72 ore • somministrazione dell'antibiotico se dopo 48-72 ore i sintomi non si risolvono o peggiorano
----------------------------------	---

RACCOMANDAZIONE FORTE	<p>Si raccomanda di somministrare un antidolorifico in tutti i casi di OMA nelle prime 48 ore dall'esordio.</p> <p>Si raccomanda di iniziare con paracetamolo (15-20 mg/Kg ogni 6-8 ore). Se il dolore persiste oltre 2 ore dall'inizio della terapia analgesica, si suggerisce di sostituire il paracetamolo con ibuprofene (10 mg/Kg ogni 6-8 ore).</p> <p>Si raccomanda di non protrarre la terapia a dosaggi elevati oltre le 48 ore.</p>
----------------------------------	---

RACCOMANDAZIONE FORTE	<p>Per la terapia dell'OMA si raccomanda come antibiotico di prima scelta amoxicillina.</p> <p>Gli antibiotici efficaci nei confronti dei batteri che producono beta-lattamasi (tra cui amoxicillina associata ad acido clavulanico) non sono indicati nelle OMA causate da <i>Streptococcus pneumoniae</i> e non andrebbero quindi usati in prima battuta perché aumentano il rischio di effetti collaterali e hanno un maggiore costo.</p>
RACCOMANDAZIONE DEBOLE	<p>In caso di pregressa e accertata reazione allergica di tipo I alle penicilline si suggerisce di utilizzare macrolidi o cotrimoxazolo; la percentuale di resistenze a questi antibiotici in Emilia-Romagna impone un attento <i>follow up</i>.</p> <p>Se la precedente reazione allergica non era di tipo I, è possibile utilizzare una cefalosporina attiva contro <i>Streptococcus pneumoniae</i>, come cefuroxime axetil o cefpodoxime.</p>
RACCOMANDAZIONE FORTE	<p>Si raccomanda di utilizzare amoxicillina alla posologia di 75 mg/Kg/die in tre somministrazioni per:</p> <ul style="list-style-type: none">• 5 giorni nei bambini di età uguale o superiore a 2 anni• 8-10 giorni nei bambini con meno di 2 anni <p>In caso di una buona risposta clinica e se si hanno problemi di <i>compliance</i>, dopo almeno 48 ore di trattamento si può completare il ciclo utilizzando amoxicillina al dosaggio di 90 mg/Kg/die in due somministrazioni.</p>
RACCOMANDAZIONE FORTE	<p>In caso di mancata risposta clinica dopo 48-72 ore di amoxicillina o di ricidiva (da 13 a 30 giorni dal primo episodio), si raccomanda l'uso dell'associazione amoxicillina-acido clavulanico al dosaggio di 75 mg/Kg/die (riferito alla componente di amoxicillina) in tre somministrazioni per l'intera durata del trattamento.</p>
RACCOMANDAZIONE FORTE	<p>Si raccomanda di non utilizzare antistaminici, mucolitici, decongestionanti, gocce otologiche in quanto inefficaci nelle OMA e non privi di effetti collaterali.</p>
RACCOMANDAZIONE DEBOLE	<p>I lavaggi nasali con soluzione fisiologica possono facilitare la rimozione del muco e favorire la guarigione.</p> <p>È necessario spiegare a chi si prende cura del bambino come eseguirli.</p>

Otite media acuta ricorrente (OMAR)

RACCOMANDAZIONE FORTE

Nei casi di OMAR **non si dovrebbe** abitualmente **somministrare la profilassi antibiotica**: i rischi per l'individuo e la collettività superano i benefici - limitati al periodo di profilassi - nella gran parte dei casi.

RACCOMANDAZIONE FORTE

Non si dovrebbero abitualmente **utilizzare i drenaggi transtimpanici**; si tratta di un intervento di non dimostrata efficacia nelle OMAR, non migliora la qualità di vita del bambino e della sua famiglia e può avere effetti avversi.

RACCOMANDAZIONE FORTE

Per la terapia dell'episodio acuto in un bambino con OMAR si raccomanda di utilizzare:

- **amoxicillina** (75 mg/Kg/die in tre somministrazioni) se non si è fatto uso di questa molecola nei 30 giorni precedenti
- **amoxicillina-acido clavulanico** (75 mg/Kg/die in tre somministrazioni, riferito alla componente di amoxicillina) se si è fatto uso di amoxicillina nei 30 giorni precedenti
- in caso di non risposta a queste molecole, **ceftriaxone** IM (50 mg/Kg/dose una volta al giorno per 3 giorni)

Nel sospetto di una complicanza è utile un approfondimento diagnostico e l'eventuale invio al secondo livello.

Altri aspetti della gestione delle otiti medie acute

OPINIONE DEL PANEL

Si consiglia di inviare il bambino con **urgenza** in ospedale in caso di sospetta complicanza come la **paralisi del facciale** e la **mastoidite**.

Si consiglia di inviare il bambino all'otorinolaringoiatra per una **valutazione dell'udito** in caso di:

- persistenza di essudato nell'orecchio medio per più di 3 mesi
- sospetta riduzione dell'udito per più di 3 mesi

RACCOMANDAZIONE FORTE

Si raccomanda di fornire sistematicamente ai genitori di bambini con OMA l'**informazione** relativa a prevenzione, storia naturale dell'infezione, vigile attesa, uso degli antidolorifici, terapia antibiotica e *follow up*, e di verificarne la comprensione.

L'uso di materiale scritto può aumentare l'adesione alle scelte terapeutiche proposte e soddisfare le attese dei genitori.

1. Introduzione

1.1. Razionale

Le ragioni espresse nel 2007 per istituire un gruppo di lavoro regionale sulla gestione delle otiti medie acute (OMA) in età pediatrica sono tutt'ora valide: le OMA sono una patologia frequente fra i bambini, causa di ripetute visite in ambulatorio, di accesso in Pronto soccorso e di prescrizione spesso inappropriata di antibiotici.

L'eccessivo uso di antibiotici è un problema che si associa a:

- effetti collaterali
- induzione di visite ambulatoriali e accessi in Pronto soccorso inappropriati
- aumento delle resistenze batteriche agli antibiotici

In particolare l'aumento delle resistenze dei batteri agli antibiotici di uso comune è un pericolo per il singolo e per la comunità, favorendo l'uso di antibiotici ad ampio spettro, più costosi e che inducono a loro volta ulteriori resistenze (Vodicka *et al.*, 2013).

Negli Stati Uniti è stato possibile valutare l'impatto nella pratica clinica delle linee guida dell'American Academy of Pediatrics (AAP) pubblicate nel 2004 (Coco *et al.*, 2010; Vernacchio *et al.*, 2007): a fronte di una riduzione degli episodi di otite media acuta giunti in ambulatorio e delle prescrizioni di antibiotici per questa patologia, si rileva ancora una scarsa adesione dei medici alle raccomandazioni contenute nella linea guida americana. Anche la quota di casi di OMA gestiti con la strategia di vigile attesa è inferiore all'atteso.

Il sistema regionale di rilevazione dell'utilizzo degli antibiotici in età pediatrica permette di valutare le modifiche del tasso di prescrizioni e di trattamenti antibiotici occorse in un decennio, comparando i dati precedenti e successivi alla pubblicazione della prima edizione della linea guida regionale *Otite media acuta in età pediatrica* (Di Mario *et al.*, 2007), ma non consente di identificare la quota di antibiotici prescritti specificatamente per questa patologia, non essendo attivo alcun flusso di dati in cui sia registrata la diagnosi clinica per la quale la prescrizione viene effettuata.

Alcune considerazioni possono comunque essere fatte sulla base dei dati disponibili.

In Emilia-Romagna nel 2004 il tasso di prescrizione di antibiotici era pari a 1.192 per 1.000 bambini-anno (0-14 anni) e il tasso di trattamento (insieme di prescrizioni comprese nell'arco di 10 giorni) era pari a 1.055 per 1.000 bambini-anno (Gagliotti *et al.*, 2006), con un picco evidente nel gruppo 1-6 anni, che coincide con il picco di frequenza dell'otite media acuta e delle comuni patologie infettive respiratorie. Nel 2013 questi dati sono rispettivamente pari a 1.063 prescrizioni per 1.000 bambini-anno e 935 trattamenti per 1.000 bambini-anno (Gagliotti *et al.*, 2014), evidenziando quindi un lieve calo rispetto agli anni precedenti (*Tabella 1*).

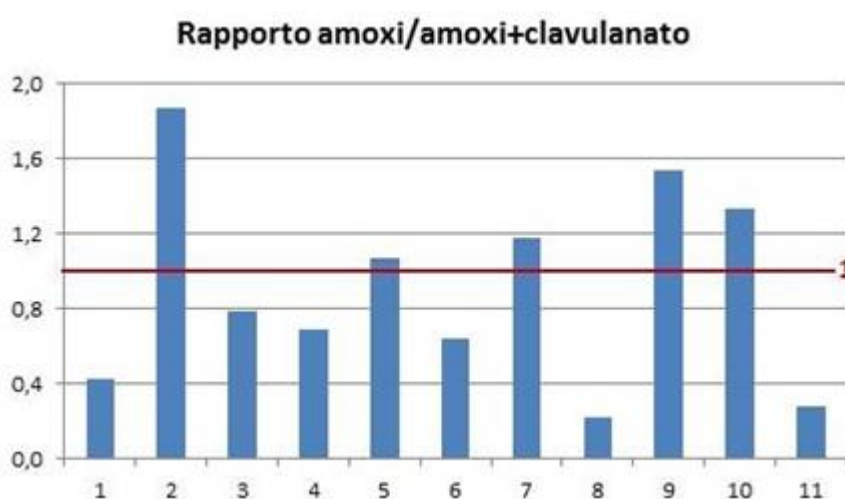
Tabella 1. Tasso di prescrizioni e trattamenti (per 1.000 bambini-anno) in età pediatrica (0-14 anni) in Emilia-Romagna, 2004-2013

	2004	2013	Differenza assoluta
Tasso di prescrizioni	1.192	1.063	-129
Tasso di trattamenti	1.055	935	-120

Non è noto se questo calo sia associato a una gestione delle OMA più appropriata; è però possibile osservare che la scelta del tipo di antibiotico in età pediatrica è ancora molto sbilanciata. In Emilia-Romagna amoxicillina, antibiotico di prima scelta nella gran parte delle infezioni batteriche in età pediatrica comprese le OMA, è ancora poco prescritta rispetto all'associazione amoxicillina-acido clavulanico: il rapporto fra le due molecole (amoxicillina/amoxicillina-acido clavulanico) in termini di prescrizione è pari a 0,77 con ampie variazioni fra Aziende sanitarie: solo 5 delle 11 Aziende³ della Regione hanno un rapporto amoxicillina/amoxicillina-acido clavulanico superiore a 1 (*Figura 1*).

A titolo di confronto, nei Paesi europei caratterizzati da un più basso tasso di prescrizioni di antibiotici in età pediatrica (300-500 prescrizioni/1.000 bambini-anno) e livelli di antibioticoresistenza decisamente meno preoccupanti di quelli presenti in Emilia-Romagna il rapporto è inverso: si prescrive amoxicillina in quantità doppia o tripla rispetto all'associazione amoxicillina-acido clavulanico (Lass *et al.*, 2013).

Figura 1. Rapporto fra prescrizioni di amoxicillina e prescrizioni di amoxicillina-acido clavulanico in età pediatrica (0-14 anni) in Emilia-Romagna, per Azienda, dati 2013



³ I dati, riferiti al 2013, considerano l'Azienda USL Romagna suddivisa in 4 Aziende: Ravenna, Forlì, Cesena e Rimini.

1.2. Obiettivo

Obiettivo di questa linea guida è migliorare la gestione degli episodi di otite media acuta in età pediatrica riducendo l'utilizzo eccessivo e inappropriato degli antibiotici e aumentando le conoscenze delle famiglie in relazione a questa condizione.

Per l'impatto che la profilassi antibiotica - spesso prescritta in corso di otiti medie acute ricorrenti (OMAR) - ha sullo sviluppo delle resistenze dei batteri agli antibiotici, oltre ad affrontare i problemi legati al trattamento degli episodi di OMA e OMAR, la linea guida si propone di fornire anche raccomandazioni relative alla profilassi degli episodi di otite media acuta ricorrente.

In particolare questa linea guida risponde ai seguenti quesiti clinici.

- Quesito 1. Quali misure preventive possono essere implementate per ridurre l'incidenza di OMA e di OMAR nella popolazione pediatrica?
- Quesito 2. In un bambino con otalgia quali sono gli strumenti anamnestici e diagnostici che possono indirizzare correttamente la diagnosi?
- Quesito 3. In un bambino con OMA quali alternative esistono alla prescrizione immediata di antibiotici?
- Quesito 4. In un bambino con OMA che necessita di antibiotico qual è la molecola di prima scelta da utilizzare?
- Quesito 5. In un bambino con OMA che necessita di antibiotico quale deve essere il dosaggio, il numero di somministrazioni e la durata della terapia?
- Quesito 6. Quali terapie di supporto possono essere utili nella gestione di un bambino con OMA?
- Quesito 7. Come gestire le otiti medie acute ricorrenti?
- Quesito 8. Quando è necessario inviare a un secondo livello di cura un bambino con OMA?
- Quesito 9. Che cosa e come comunicare ai genitori di un bambino con OMA?

1.3. A chi si rivolge

Questa linea guida si rivolge ai professionisti che assistono i bambini, quindi pediatri di libera scelta, pediatri ospedalieri - in particolare quelli che operano nei Dipartimenti di emergenza -, otorinolaringoiatri, pediatri di comunità, medici di medicina generale che possono avere in carico pazienti di età uguale o superiore ai sei anni, medici di guardia medica, infermieri pediatrici.

Una campagna informativa sull'uso appropriato degli antibiotici predisposta specificatamente per i cittadini sarà inoltre realizzata tramite i professionisti e le scuole nel periodo di diffusione di questa linee guida (*Allegato 1*).

1.4. Popolazione *target*

In questa linea guida vengono fornite indicazioni basate su prove di efficacia per la gestione dei casi di OMA non complicata in pazienti in età pediatrica (fino ai 14 anni) senza altre patologie di base.

La linea guida non è quindi applicabile a bambini immunodepressi o con malformazioni congenite del massiccio facciale, sindrome di Down, fibrosi cistica, diabete, o nei casi di otite essudativa, otite media cronica o OMA complicata.

2. Metodologia

La linea guida, sviluppata da un gruppo multidisciplinare (pediatri, otorinolaringoiatri ed epidemiologi) della Regione Emilia-Romagna, rappresenta l'aggiornamento di una precedente linea guida del 2007 (Di Mario *et al.*, 2007). Il gruppo di professionisti coinvolti è responsabile di:

- identificare i quesiti clinici rilevanti nella gestione e trattamento dell'otite media acuta;
- cercare e valutare le prove di efficacia identificate;
- formulare e votare le raccomandazioni;
- collaborare all'implementazione delle raccomandazioni.

La linea guida - elaborata all'interno del progetto ProBA (Progetto Bambini e Antibiotici) promosso dall'Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna⁴ sulla base di prove di efficacia - è stata valutata da un gruppo di revisori esterni; i suggerimenti dei revisori non accolti perché in contrasto con gli studi identificati o con le decisioni prese dal gruppo di lavoro regionale sono riportati e commentati in un Allegato (*Allegato 2*).

Sono stati condotti focus group e interviste con un gruppo di genitori per condividere l'iniziativa, raccogliere il giudizio dei genitori sulla fattibilità delle raccomandazioni principali e capirne i bisogni informativi su questa patologia, così comune in età pediatrica (*Allegato 3*).

Conflitto di interessi: formalmente interpellati (vedi modulo della dichiarazione in *Allegato 4*), i componenti del gruppo di lavoro hanno dichiarato l'assenza di conflitto di interessi.

2.1. Strategia di ricerca delle prove di efficacia

La linea guida si basa su una revisione sistematica della letteratura pubblicata successivamente all'elaborazione del documento del 2007 (nuovi limiti temporali 1/5/2007-31/7/2013, strategia di ricerca in *Allegato 5*) per rispondere ai quesiti clinici individuati dal gruppo di lavoro; una seconda ricognizione della letteratura per valutare le più recenti pubblicazioni è stata svolta prima della stesura definitiva delle linee guida nel luglio 2014.

Come per le precedente versione si segue il principio di saturazione teoretica (Khan, Coomarasamy, 2004; Lilford *et al.*, 2001): si parte dall'identificazione di linee guida, che vengono poi selezionate sulla base di criteri di qualità (Grilli, 2002). Le linee guida utilizzate come riferimento nella stesura di questo documento sono:

- National Institute for Health and Clinical Excellence. Centre for Clinical Practice. *Respiratory tract infections - antibiotic prescribing. Prescribing of antibiotics for self-limiting respiratory tract infections in adults and children in primary care* (Clinical guideline, n. 69). Londra (UK), luglio 2008, ribadita nel 2012 (NICE, 2008)

⁴ http://assr.regione.emilia-romagna.it/it/aree_attivita/rischio-infettivo/progetti/progetto-proba (ultimo accesso maggio 2015)

- Canadian Pediatric Society. Forgie S, Zhanel G, Robinson J; Canadian Pediatric Society. Infectious Diseases and Immunization Committee. Management of acute otitis media. *Paediatr Child Health*, 14 (7): 457-460, 2009 (Can Ped Soc, 2009)
- British Columbia Medical Services Commission. *Otitis media: acute otitis media (AOM) & otitis media with effusion (OME)*. Victoria (BC), gennaio 2010 (BCMA, 2010)
- Società italiana di pediatria. Principi N, Marchisio P, Bellussi L. *Otite media acuta: dalla diagnosi alla prevenzione. Linee guida italiane sulla diagnosi e prevenzione dell'otite media acuta*. Febbraio 2010 (SIP, 2010)
- American Academy of Pediatrics. Lieberthal AS, Carroll AE, Chonmaitree T, Ganiats TG, Hoberman A, Jackson MA, Joffe MD, Miller DT, Rosenfeld RM, Sevilla XD, Schwartz RH, Thomas PA, Tunkel DE. The diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics*, 131: e964-e999, 2013 (AAP, 2013)

Si prosegue poi con l'identificazione di studi primari e secondari (a partire da quelli caratterizzati da maggiore validità, come le revisioni sistematiche di studi controllati randomizzati - RCT - e singoli RCT), per aggiornare le evidenze contenute nelle linee guida di riferimento e dare risposte ai quesiti clinici identificati dal gruppo di lavoro ma non affrontati nelle linee guida considerate.

Per la descrizione degli studi inclusi nella linea guida si è proceduto come segue:

- per gli studi tratti dalle linee guida di riferimento si rimanda al testo delle linee guida stesse;
- per gli studi aggiuntivi identificati sulla base della ricerca bibliografica sopra descritta sono state sviluppate tabelle di evidenza che ne riassumono le principali caratteristiche e risultati.⁵

Questa linea guida è il risultato del processo di aggiornamento della precedente linea guida del 2007. La linea guida verrà aggiornata qualora compaiano sostanziali novità che ne alterino la validità; ogni aggiornamento significativo del documento sarà segnalato sul sito dell'Agenzia sanitaria e sociale regionale.⁶

2.2. Livello delle prove di efficacia e grado delle raccomandazioni

Coerentemente con la precedente versione, si è fatto riferimento ai principi adottati dal gruppo di lavoro del GRADE - *Grades of Recommendation Assessment, Development and Evaluation* (Atkins *et al.*, 2004), che includono la semplicità (due gradi di raccomandazioni, forte o debole) e la trasparenza delle valutazioni alla base dell'attribuzione del livello delle prove di efficacia e del bilancio fra i benefici e i rischi. L'aspetto caratterizzante del GRADE è che esso non assume una corrispondenza diretta ed esclusiva fra il disegno dello studio, il livello di prova di efficacia e il grado di raccomandazione. In questa linea guida, nell'attribuire il livello delle evidenze e il

⁵ <http://assr.regione.emilia-romagna.it/it/servizi/pubblicazioni/dossier/doss254>
(ultimo accesso maggio 2015)

⁶ <http://assr.regione.emilia-romagna.it/> (ultimo accesso maggio 2015)

grado delle raccomandazioni, si è utilizzata una versione semplificata del GRADE (Guyatt *et al.*, 2006) che prevede:

- l'uso di tre livelli per definire la qualità delle prove di efficacia;
- la definizione di raccomandazione forte (che corrisponde a "sicuramente da fare" o "sicuramente da non fare") e raccomandazione debole ("probabilmente da fare" o "probabilmente da non fare").

Sempre per coerenza con la precedente versione delle linee guida e per non complicare la lettura delle raccomandazioni si è deciso di non riportare la cosiddetta "direzione della raccomandazione" (positiva o negativa), che viene però chiaramente esplicitata nel testo della raccomandazione (si raccomanda di fare: direzione positiva; si raccomanda di non fare: direzione negativa).

Il livello delle prove di efficacia (qualità alta, media, bassa) viene attribuito a partire dal disegno dello studio (RCT: qualità elevata; studio osservazionale: qualità bassa).

Si considerano inoltre la presenza di limitazione nel disegno e nella conduzione degli studi, incoerenza nei risultati tra studi diversi sullo stesso quesito (*inconsistency*), incertezze sulla diretta trasferibilità dei risultati (*directness*), imprecisione o dati insufficienti (*sparse data*), possibilità di pubblicazione selettiva dei dati (*publication/reporting bias*), tutti fattori negativi che possono ridurre la qualità delle prove di efficacia; per esempio un RCT con due o più limiti può essere classificato come prova di efficacia di qualità bassa. Al contrario la presenza di una associazione molto forte, di un effetto dose-risposta, di *bias* che vanno nella direzione di sottostimare la forza dell'associazione sono tutti fattori positivi che incrementano la qualità delle prove di efficacia; per esempio uno studio osservazionale in presenza di due o più di queste caratteristiche può essere classificato come prova di efficacia di qualità elevata. Prove di efficacia derivanti da opinione di esperti vengono sempre classificate come bassa qualità.

Il grado della raccomandazione (forte o debole) è un giudizio finale basato sulla valutazione di diverse componenti il cui valore è esplicitato contestualmente alla raccomandazione (Guyatt *et al.*, 2006). In questa linea guida si è deciso di presentare il livello delle prove di efficacia nel paragrafo che correda la raccomandazione e che descrive le componenti che hanno portato al giudizio finale. Queste componenti sono:

- livello delle prove di efficacia (disegno dello studio, coerenza dei risultati, validità esterna, forza dell'associazione, gradiente dose-risposta, previsione della presenza e direzione di eventuali *bias*, numerosità delle osservazioni);
- rilevanza clinica dell'esito considerato;
- bilancio rischi/benefici;
- fattibilità della raccomandazione.

Infine per ogni raccomandazione viene riportato il risultato della votazione dei componenti del panel regionale (D'accordo xx/xx).

La struttura della linea guida è stata rinnovata: con una barra verticale rossa sono evidenziate le novità rispetto alla precedente edizione (Di Mario *et al.*, 2007) e alla linea guida pubblicata dall'American Academy of Pediatrics (la più conosciuta dai pediatri); con una barra verticale verde sono segnalati i contenuti di interesse pratico per i professionisti.

Inoltre, nell'ottica di aumentare la fruibilità del documento, sono state inserite tabelle con i dosaggi dei farmaci indicati e strumenti pratici per il *counselling* e la prevenzione. Infine, per ridurre le dimensioni del documento e renderne più facile la consultazione, le tabelle sulle evidenze degli studi utilizzati per formulare le raccomandazioni sono state scorporate dal documento cartaceo e sono disponibili *online* sul sito web dell'Agenzia sanitaria e sociale dell'Emilia-Romagna.⁷

⁷ <http://assr.regione.emilia-romagna.it/it/servizi/pubblicazioni/dossier/doss254>
(ultimo accesso maggio 2015)

3. Epidemiologia e prevenzione

L'otite media acuta è una delle patologie pediatriche più frequenti: si stima che circa l'85% dei bambini abbia almeno un episodio di OMA e che il 46% ne avrà almeno tre entro i primi tre anni di vita (Teele *et al.*, 1989). Il picco di frequenza si registra entro i due anni (Kliegman *et al.*, 2011). La maggiore frequenza di OMA nei bambini più piccoli è dovuta al fatto che le tube di Eustachio, che mettono in comunicazione l'orecchio medio con il rinofaringe, sono più orizzontali, più brevi e più beanti nei bambini piccoli; queste caratteristiche favoriscono il reflusso delle secrezioni presenti nel rinofaringe e l'infezione locale.

Nel 20-30% dei casi l'otite media acuta è causata da virus; sulla base del quadro clinico non è facile differenziare queste dalle OMA causate da batteri. Nei casi di origine batterica i tre germi più comunemente isolati sono: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* non tipizzabile e *Moraxella catharralis* (BCMA, 2010).

Al contrario di *S. pneumoniae*, sia *H. influenzae* non tipizzabile sia *M. catharralis* sono caratterizzati da una elevata tendenza alla guarigione spontanea (50% e 80% dei casi rispettivamente) e dalla capacità di causare infiammazione dell'orecchio medio di minore gravità; è quindi principalmente *Streptococcus pneumoniae* il germe da considerare nel delineare una strategia terapeutica in caso di OMA (Klein, 1994; Liu *et al.*, 2013; Palmu *et al.*, 2004).

Uno studio retrospettivo su banche dati ha valutato l'incidenza in Italia degli episodi di OMA e OMAR nei bambini di età 0-6 anni nel periodo 2003-2007, prima dell'utilizzo diffuso del vaccino antipneumococco (Marchisio *et al.*, 2012). Dati contenuti nelle cartelle cliniche informatizzate raccolte da 108 pediatri di libera scelta che aderiscono alla rete Pedianet rilevano un'incidenza di OMA pari a 16,8 episodi/100 bambini anno (15,9 è l'incidenza di episodi acuti e 0,9 l'incidenza di episodi ricorrenti), più bassa di quella del resto di Europa (Liese *et al.*, 2014), con un picco nella fascia di età 3-4 anni, più tardiva rispetto a quella comunemente rilevata in altri studi.

Non è chiaro se l'introduzione del vaccino antipneumococco coniugato (eptavalente prima e 13-valente poi) abbia modificato il quadro eziologico: alcune osservazioni depongono per una sostanziale stabilità della quota di OMA batteriche dovute a *S. pneumoniae*, evidenziando il fenomeno del *type replacement*, cioè i sierotipi isolati dopo l'introduzione dei vaccini sono in larga parte quelli non coperti dai vaccini utilizzati. Negli Stati Uniti uno studio di prevalenza su bambini di età compresa fra 6 e 23 mesi con otite media acuta ha indicato che la quota di *Streptococcus pneumoniae* isolati da tampone nasofaringeo era 49% nel 1999, prima dell'introduzione del vaccino antipneumococco (417 bambini studiati), e 50% nel 2012, dopo l'introduzione del vaccino 13-valente (228 bambini studiati) (Martin *et al.*, 2014). Anche in Francia i dati relativi a 1.807 bambini di età compresa fra 4 e 30 mesi prima dell'introduzione della vaccinazione (periodo 1993-2000) indicano una prevalenza di *S. pneumoniae* isolati da tampone nasofaringeo pari a 57,9%, praticamente identico alla prevalenza di 58,1% registrata in 2.598 bambini dopo l'introduzione del vaccino eptavalente (periodo 2006-2009) (Cohen *et al.*,

2012). In Olanda la quota di *Streptococcus pneumoniae* isolati da tampone nasofaringeo prima dell'introduzione della vaccinazione eptavalente e a distanza di 4,5 anni in bambini di 24 mesi e nei loro genitori (circa 330 bambini e altrettanti genitori) rimane costante: 66% prima e 64% dopo nei bambini, 17% prima e 20% dopo nei genitori; alla scomparsa dei ceppi contenuti nel vaccino si associa infatti l'aumento di altri ceppi (Spijkerman *et al.*, 2012). Nella stessa popolazione si rileva un aumento significativo della quota di *Haemophilus influenzae* (da 52 a 76% nei bambini, da 23 a 40% nei genitori), di *Moraxella catharralis* (da 59 a 80% nei bambini, da 10 a 22% nei genitori) isolati, mentre *Staphylococcus aureus* aumenta significativamente solo nei bambini a 11 mesi (da 5 a 14%) ma non a 24 mesi, e nei genitori (da 20 a 34%).

Studi in cui la ricerca dei germi è stata condotta sul liquido dell'orecchio medio (MEF) raccolto nel corso di episodi di otorrea danno risultati discordanti, probabilmente a causa dei diversi criteri di selezione dei bambini osservati. Uno studio prospettico multicentrico condotto in Germania anni dopo l'introduzione della vaccinazione antipneumococcica su una popolazione di bambini (2 mesi-5 anni) assistiti negli ambulatori di pediatria ha dimostrato che su 963 MEF e 877 tamponi nasofaringei la quota di episodi di otorrea sterili (di presumibile origine virale) è pari a 65%; per il resto si isola *S. pneumoniae* (9,1%), *H. influenzae* (6,5%), *M. catharralis* (0,8%), *S. pyogenes* (11,7%), *S. aureus* (10,1%) con una distribuzione sovrapponibile a quella registrata prima dell'introduzione del vaccino antipneumococcico (van der Linden *et al.*, 2014). Uno studio retrospettivo italiano su un periodo di osservazione di 11 anni condotto in un centro ospedaliero universitario di audiologia su 458 bambini (età media 28 mesi) per un totale di 705 campioni di MEF indica che solo nel 31% dei casi l'otorrea è presumibilmente virale (nessun germe isolato) e che *Haemophilus influenzae* è il germe prevalente (51% degli isolati), seguito da *Streptococcus pneumoniae* (19%), *Streptococcus pyogenes* (17%), *Staphylococcus aureus* (11%); confrontando gli isolati nel periodo pre- e post-diffusione della vaccinazione antipneumococcica si registra una riduzione statisticamente significativa della quota di *S. pneumoniae* e un aumento non statisticamente significativo di quella di *H. influenzae* isolati (Marchisio *et al.*, 2013).

Quesito 1.

Quali misure preventive possono essere implementate per ridurre l'incidenza di OMA e OMAR nella popolazione pediatrica?

Le linee guida consultate (AAP, 2013; BCMA, 2010; Can Ped Soc, 2009; SIP, 2010) hanno identificato, sulla base di molteplici studi osservazionali sia retrospettivi che prospettici, i seguenti fattori protettivi modificabili per la prevenzione di OMA e OMAR:

- allattamento al seno prolungato ed esclusivo per i primi sei mesi;
- non esposizione del bambino al fumo di sigaretta;
- ridotto utilizzo del ciuccio;
- non utilizzo del biberon in posizione supina.

Studi primari e secondari a ulteriore sostegno di queste raccomandazioni sono presentati di seguito, suddivisi per intervento preventivo considerato.

Allattamento al seno

Una revisione sistematica di studi di coorte condotta dall'American Academy of Pediatrics ha rilevato che il rischio di OMA nei bambini che sono stati allattati esclusivamente al seno per almeno 3 mesi è dimezzato rispetto ai bambini che sono stati alimentati esclusivamente con latte artificiale (OR aggiustato 0.50; IC95% 0,36-0,70); similmente l'allattamento al seno esclusivo per 6 mesi e oltre riduce significativamente il rischio successivo di OMAR quando comparato alla stessa modalità di allattamento esclusivo di durata inferiore a 6 mesi (OR aggiustato di OMAR negli allattati per meno tempo: 1.95; IC95% 1,06-3,59) (AAP, 2012). La coerenza degli studi, la plausibilità biologica, l'effetto dose-risposta (più è prolungato ed esclusivo l'allattamento al seno, maggiori sono i benefici riscontrati) aumentano la validità delle prove di efficacia.

A sostegno della raccomandazione sull'allattamento si riporta in Allegato 6 uno strumento ancora poco diffuso: le curve per la valutazione della crescita basate sullo standard dei bambini allattati al seno (WHO, 2009). Può capitare infatti che l'allattamento al seno esclusivo venga precocemente interrotto con l'integrazione di latte artificiale nell'errata convinzione che il bambino stia crescendo poco; può invece trattarsi della normale crescita del lattante nutrito al seno, che ha una curva diversa e meno ripida di quella dei bambini nutriti in prevalenza con latte artificiale, la cui crescita è rappresentata nelle curve non WHO comunemente in uso fra i pediatri.

Una copia cartacea delle curve di crescita verrà inoltre distribuita ai pediatri di libera scelta della Regione Emilia-Romagna insieme alla versione breve della linea guida.

Lavaggio delle mani

Si stima che l'80% delle comuni infezioni vengano diffuse attraverso le mani. Il lavaggio con acqua e sapone delle mani dei bambini e delle persone che se ne prendono cura è il modo migliore per prevenire la diffusione di infezioni delle vie respiratorie.⁸ Per la prevenzione delle infezioni in comunità è necessario lavare le mani con acqua e sapone (lavaggio sociale) per almeno 20 secondi, strofinando energicamente le mani, sciacquando con abbondante acqua per evitare che i residui di sapone irritino la cute e asciugando accuratamente con una salviettina usa e getta. Il lavaggio dovrebbe avvenire prima di mangiare, dopo essere stato in bagno e quando le mani sono evidentemente sporche.

Una revisione sistematica di 67 studi di diverso disegno pubblicati fra il 1980 e il 2010 ha valutato l'efficacia di metodi non farmacologici nel ridurre la diffusione di infezioni respiratorie (Jefferson *et al.*, 2011). Fra gli studi riportati, 7 osservazionali di tipo caso-controllo e di bassa qualità hanno rilevato un dimezzamento del rischio di infezione in presenza di frequente lavaggio delle mani con acqua e sapone (OR 0.54; IC95% 0,44-0,67); un *trial* controllato di alta qualità ha rilevato nei bambini fino a 24 mesi di vita una riduzione significativa delle infezioni respiratorie grazie al lavaggio delle mani (RR 0.90; IC95% 0,83-0,97). Un'altra revisione sistematica di 16 studi di diverso disegno pubblicati fra il 1997 e il 2011 ha confermato l'effetto

⁸ Per approfondimenti si veda il sito canadese *Do Bugs Need Drugs?*
<http://www.dobugsneeddrugs.org/> (ultimo accesso maggio 2015)

protettivo del lavaggio delle mani nel ridurre le infezioni respiratorie, soprattutto nei bambini che frequentano la scuola e i centri per l'infanzia (Warren-Gash *et al.*, 2013). Prove indirette dell'efficacia del lavaggio delle mani e di campagne che promuovono questa pratica sono state raccolte in Svezia nel corso della pandemia influenzale del 2009: si è registrata una significativa riduzione dell'utilizzo di antibiotici in tutte le fasce di età, compresa quella dei bambini fra 0-6 anni (da 330 prescrizioni/1.000 bambini nel 2008 a 298 prescrizioni/1.000 bambini nel 2009 in questa fascia di età), associata a un calo delle assenze scolastiche del 12% e delle assenze dal lavoro dei genitori per assistere i bambini malati del 7%. Una possibile spiegazione è che le ripetute campagne di promozione del lavaggio delle mani condotte in occasione della pandemia abbiano contribuito a tale riduzione (STRAMA, 2009).

Fumo di sigaretta

L'associazione fra esposizione a fumo di sigaretta e patologie dell'orecchio medio è nota da tempo (Strachan, Cook, 1998). Una recente metanalisi ha confermato in particolare l'associazione con un aumentato rischio di OMAR, con una stima pari a OR 1.39; IC95% 1,02-1,89 (Zhang *et al.*, 2014). Evitare l'esposizione al fumo di sigaretta si associa inoltre ad altri vantaggi per la salute di tutta la famiglia e va quindi raccomandato sempre.

Studi condotti fra il 2009 e il 2013 in Scozia hanno misurato la presenza di particolato fine (PM 2.5, lo stesso prodotto dai gas di scarico degli autoveicoli) qualora ci sia una persona che fuma dentro casa: il livello è 31 mcg/m³, contro i 3 mcg/m³ nelle case in cui nessuno fuma. Considerando che la mortalità per malattie cardiovascolari aumenta del 5-10% ogni 10 mcg/m³ di incremento di particolato fine, è evidente la necessità di evitare di fumare in ambienti chiusi in cui siano presenti altre persone (come le case o le automobili) (Semple *et al.*, 2014).

RACCOMANDAZIONE FORTE

Per proteggere il bambino dal rischio di sviluppare OMA e OMAR si raccomanda:

- l'**allattamento al seno** prolungato ed esclusivo per 6 mesi
- la **non** esposizione al **fumo di sigaretta**
- che il **bambino si lavi le mani** con acqua e sapone dopo l'uso del bagno, prima di mangiare e quando le mani sono evidentemente sporche

Raccomandazione basata su studi osservazionali di diversa qualità, coerenti nei risultati, trasferibili alla popolazione di interesse. Gli interventi preventivi proposti sono fattibili e utili anche per la promozione del benessere generale del bambino e della sua famiglia. Il bilancio rischi/benefici è a favore dell'implementazione della raccomandazione.

D'accordo 18/18

Per facilitare l'implementazione della precedente raccomandazione si suggerisce ai professionisti di dotarsi di una lista delle risorse presenti nel territorio attive nel settore della promozione dell'allattamento al seno (Spazi mamme e ambulatori dell'allattamento presenti nei Consultori e in alcuni Punti nascita) e del sostegno per la cessazione della dipendenza dal tabacco (Centri antifumo aziendali, ambulatori tabagismo, piattaforme *online*,⁹ iniziative quali *Scommetti che smetti?*) i cui dettagli sono reperibili nella Guida ai Servizi della Regione Emilia-Romagna¹⁰ e nel sito dei Consultori.¹¹

In Emilia-Romagna¹² è inoltre attiva una rete di gruppi di auto-mutuo-aiuto (gruppi AMA) che collabora con le Aziende sanitarie anche su questi temi; i riferimenti sono reperibili agli indirizzi:

- <http://mami.org> - per il sostegno all'allattamento
- <http://www.automutuoiuto.it/>
<http://www.amalo.it/cerca-gruppi-regione/5/Emilia-Romagna/> - per i gruppi di fumatori

Materiale sul lavaggio delle mani rivolto ai bambini è disponibile sul sito della Regione http://salute.regione.emilia-romagna.it/documentazione/materiale-informativo/locandine/A3_CMYK_locandina_sapone.pdf

**OPINIONE
DEL PANEL**

È **utile informare i genitori**, anche tramite materiale scritto, delle **risorse disponibili nel territorio** (Aziende sanitarie, Enti locali, settore del volontariato/gruppi di auto-mutuo-aiuto) a sostegno dell'allattamento al seno e per la cessazione della dipendenza da tabacco.

È utile diffondere il materiale per il lavaggio delle mani.

Raccomandazione basata sul parere del gruppo. Gli interventi preventivi proposti sono fattibili e utili. Il bilancio rischi/benefici è a favore dell'implementazione della raccomandazione.

D'accordo 18/18

Utilizzo del ciuccio

Studi osservazionali rilevano l'associazione fra uso del ciuccio e episodi e ricorrenze di otite media acuta, proporzionalmente alla durata e costanza di uso del succhiotto (Sexton, Natale, 2009). Fra i più recenti e robusti, vi è uno studio olandese di coorte prospettico su 476 bambini di età compresa fra 1 e 4 anni (*Utrecht Health Project*): al momento dell'arruolamento 216 bambini utilizzavano il ciuccio e 260 no; dopo un *follow up* medio di 2,9 anni, il rischio di OMA -

⁹ <http://www.exsmokers.eu/it-it/icoach> (ultimo accesso maggio 2015)

¹⁰ <http://salute.regione.emilia-romagna.it/> [digitare "Centri antifumo" e "Ambulatori tabagismo" nel box "Guida ai servizi" in alto a sinistra] (ultimo accesso maggio 2015)

¹¹ http://www.consultoriemiliaromagna.it/prestazioni_dei_consultori_familiari.html (ultimo accesso maggio 2015)

¹² Tutti gli indirizzi indicati sono stati verificati a maggio 2015.

corretto per altri fattori di rischio - è risultato simile nei due gruppi (35% negli utilizzatori di ciuccio e 32% nei non utilizzatori) mentre il rischio di ricorrenze era significativamente più elevato negli utilizzatori, con un aumento assoluto del rischio del 90% (Rovers *et al.*, 2008).

Scoraggiare l'uso del ciuccio per prevenire gli episodi di OMA e OMAR non è in contrasto con la letteratura relativa alla possibile associazione fra uso del ciuccio nei lattanti e prevenzione degli episodi di SIDS (*sudden infants death syndrome* - sindrome della morte improvvisa del lattante): la fascia di età in cui si hanno più frequenti casi di OMA è successiva al primo anno di vita, mentre la SIDS si verifica prima dell'anno.

Ai fini della prevenzione della SIDS, oltre alle classiche raccomandazioni (mettere il bambino a dormire in posizione supina su un materasso rigido, non lasciare giochi nella culla o coperte non fissate che possano coprire la testa del bambino, mantenere la temperatura della stanza dove dorme il bambino fra i 18 e i 20°C, non esporlo al fumo di sigaretta), l'American Academy of Pediatrics aggiunge di

prendere in considerazione l'uso del ciuccio per prevenire i casi di SIDS. In bambini allattati al seno, posporre l'uso a 4-6 settimane di vita. Non reinserirlo in bocca se cade durante il sonno. Non forzare il bambino se lo rifiuta (Mitchell *et al.*, 2012; Task Force on Sudden Infant Death Syndrome, Moon, 2011; Young *et al.*, 2012).

Le spiegazioni possibili per l'associazione fra uso del ciuccio e aumento degli episodi di OMA e OMAR sono: aumentato reflusso delle secrezioni nasofaringee nell'orecchio medio con il conseguente ingresso di patogeni, modifiche della struttura dell'arcata dentale con conseguente disfunzione delle tube di Eustachio (Niemelä *et al.*, 1994, 1995).

Meccanismi simili sono stati invocati per spiegare la possibile associazione fra rischio di OMA e OMAR e la pratica del *bottle propping*, cioè utilizzo del biberon tenendo il bambino disteso supino e l'uso di bottiglie di acqua del tipo *push & pull*: queste due pratiche sono state valutate solo in sporadici studi (Brown, Magnuson, 2000; Torretta *et al.*, 2013).

**RACCOMANDAZIONE
DEBOLE**

Si suggerisce di **limitare** l'utilizzo di **ciuccio, biberon e bottiglie push & pull** dal momento che aumenta il rischio di sviluppare OMA e OMAR.

Raccomandazione basata su studi di coorte e caso-controllo di diversa qualità, con minori divergenze nei risultati, trasferibili alla popolazione di interesse. La fattibilità degli interventi preventivi proposti è da valutarsi caso per caso; in particolare si dovrà tenere conto del diverso atteggiamento rispetto all'utilizzo del ciuccio e del biberon nel bambino alimentato artificialmente rispetto all'allattato al seno. Il bilancio rischi/benefici relativo all'uso del ciuccio dipende anche dall'attitudine dei genitori rispetto a questo oggetto. I dati della letteratura indicano una possibile utilità del ciuccio solo nel bambino entro l'anno di vita, nel caso si tratti di grave prematuro o nato in famiglia con precedenti casi di SIDS, mentre in tutti gli altri casi i dati indicano che i rischi derivanti dall'uso del ciuccio superano i benefici. Sono limitate le evidenze relative al bottle propping e alle bottiglie push & pull.

D'accordo 17/18

La vaccinazione antinfluenzale non ha mostrato sostanziali benefici in termini di prevenzione delle otiti medie acute. Un *trial* trova una possibile riduzione degli episodi acuti in bambini con OMAR senza precedente perforazione della membrana timpanica (Marchisio *et al.*, 2009): 90 bambini ricevono il vaccino inattivato intramuscolare e 90 bambini non ricevono alcun trattamento. L'efficacia vaccinale riportata è pari a 33,8%. L'assenza di un gruppo di controllo cieco al trattamento, oltre al mancato riferimento dell'intervallo di confidenza della stima dell'effetto, rendono difficilmente interpretabile questo risultato.

Metanalisi di RCT arrivano a risultati non coerenti. Una prima revisione sistematica di 21 RCT pubblicati fra il 1968 e il 2003 valuta l'efficacia della vaccinazione antinfluenzale su bambini sani; l'efficacia contro le OMA risulta pari a 51% (IC95% 21-70) (Manzoli *et al.*, 2007). Gli autori sottolineano la paucità dei dati per i bambini con meno di due anni di età.

Due successive metanalisi sono state pubblicate da un unico gruppo di autori: la prima valuta l'efficacia del vaccino vivo attenuato rispetto al placebo (6 *trial*) e rispetto al vaccino trivalente inattivo (2 *trial*) nel ridurre gli episodi di OMA associati a influenza (Block *et al.*, 2011); la seconda, che ha utilizzato gli stessi *trial* inclusi nella prima, valuta l'efficacia rispetto a tutti gli episodi di OMA, indipendentemente dalla contemporanea presenza di influenza (Heikkinen *et al.*, 2013). In entrambi i casi non si tratta di una revisione sistematica della letteratura ma della selezione di 8 *trial* condotti dalle ditte produttrici dei vaccini testati. Il vaccino attenuato risulta più efficace del placebo (efficacia vaccinale 85%; IC95% 78-90) e del vaccino inattivo (efficacia 54%; IC95% 27-72) nel ridurre le OMA associate a influenza; l'effetto è meno evidente nei bambini con meno di due anni (Block *et al.*, 2011). Quando si considerano tutti gli episodi di OMA l'efficacia del vaccino si riduce notevolmente (efficacia 12%; IC95% 2-22) fino a diventare non significativa durante il secondo anno di vaccinazione (efficacia 6%; IC95%: -12-22) (Heikkinen *et al.*, 2013).

Una revisione sistematica che ha incluso 17 RCT, 19 studi di coorte e 11 studi caso-controllo conferma la mancanza di prove di efficacia per i bambini con meno di due anni e non rileva alcun effetto significativo della vaccinazione nella prevenzione delle OMA (Jefferson *et al.*, 2012); sottolinea inoltre il possibile rischio di distorsione dei dati dovuto alla presenza di studi finanziati dalle ditte.

Questa raccomandazione si differenzia da quella contenuta nelle linee guida della American Academy of Pediatrics e della Società italiana di pediatria (AAP, 2013; SIP, 2010). Negli Stati Uniti la vaccinazione antinfluenzale è raccomandata in tutti i bambini, in Italia invece unicamente nei bambini a rischio (come quelli affetti da patologie croniche o immunodepressione). L'assenza di prove di efficacia a favore della vaccinazione antinfluenzale per prevenire i casi di OMA e OMAR è riportata anche nella linea guida italiana della SIP (SIP, 2010), che però ne raccomanda l'uso.

In questo momento raccomandare la vaccinazione antinfluenzale in tutti i bambini in Italia non sarebbe coerente con il vigente Piano nazionale vaccini (PNV 2012-2014).

La vaccinazione antipneumococcica, il cui ruolo nella prevenzione delle otiti medie acute era discusso nella precedente versione delle linee guida (Di Mario *et al.*, 2007), quando ancora non era diffusamente utilizzata in Italia, non è qui oggetto di raccomandazione. Questa vaccinazione è infatti inserita nel calendario vaccinale nazionale per la prevenzione delle infezioni invasive; la

copertura negli anni è progressivamente aumentata, fino a raggiungere nel 2013 in Emilia-Romagna il 94,1% della popolazione pediatrica (Paolucci *et al.*, 2014). L'efficacia marginale della vaccinazione antipneumococcica nella prevenzione delle OMA è discussa in una revisione sistematica che, per problemi di eterogeneità degli studi inclusi, non è giunta a una stima sintetica di efficacia (Fortanier *et al.*, 2014).

L'utilizzo dello xilitolo sotto forma di sciropo, gomma da masticare o caramelle è stato studiato da un unico gruppo di ricercatori finlandesi che ha condotto 4 RCT: tre *trial* (Hautalahti *et al.*, 2007; Uhari *et al.*, 1996, 1998) includevano bambini sani, il quarto studiava bambini con infezioni respiratorie acute in atto (Tapiainen *et al.*, 2002). I quattro *trial*, anche se eterogenei, sono stati differentemente combinati in due metanalisi: in entrambe lo xilitolo risulta efficace nel ridurre il rischio di OMA (Azarpazhooh *et al.*, 2011; Danhauer *et al.*, 2010). Le due metanalisi concludono però prudenzialmente che, anche se l'intervento appare efficace, il fatto che gli studi siano prodotti da un unico gruppo di ricercatori non permette di escludere la presenza di un *bias* di selezione. Il *follow up* medio è inoltre breve (3 mesi) e la posologia in 5 dosi risulta difficile da proporre.

Un successivo *trial* randomizzato condotto negli Stati Uniti su 326 bambini con precedenti OMA ripetute, utilizzando 15 grammi di xilitolo in tre dosi al giorno ha rilevato la mancanza di un effetto protettivo (HR 0.88; IC95% 0,61-1,3) (Vernacchio *et al.*, 2014).

Sulla base di queste considerazioni l'American Academy of Pediatrics nelle sue linee guida (AAP, 2013) discute l'intervento ma non lo raccomanda, ritenendolo poco praticabile e ancora non supportato da sufficienti prove di efficacia.

**RACCOMANDAZIONE
FORTE**

La **vaccinazione antinfluenzale non ha efficacia dimostrata nella prevenzione delle OMA.**

La profilassi con **xilitolo non viene raccomandata** di *routine* per l'assenza di prove di efficacia sufficientemente solide e per la difficoltà di somministrazione alle dosi studiate.

Raccomandazione basata su studi di moderata ed elevata qualità, coerenti nei risultati, trasferibili alla popolazione di interesse. La vaccinazione anti-influenzale è inserita nel Piano nazionale vaccini solo per i bambini a rischio. La profilassi con xilitolo non è efficace in meno di cinque dosi giornaliere e anche i dati di efficacia su questo dosaggio difficilmente praticabile sono di dubbia validità.

D'accordo 18/18

Modifiche rispetto alle precedenti linee guida regionali

In questo aggiornamento della linea guida la raccomandazione debole relativa alla frequenza dell'asilo nido

In caso di frequenti episodi di otite media acuta, e solo laddove le condizioni della famiglia lo permettano, la frequenza dell'asilo potrebbe essere sconsigliata o temporaneamente sospesa dal momento che questa aumenta il rischio di sviluppare otite media acuta

è stata eliminata.

Diversi studi rilevano un effetto protettivo della frequenza precoce del nido rispetto allo sviluppo di patologie croniche come il diabete di tipo 1 (Kaila, Taback, 2001), l'obesità (Lumeng *et al.*, 2005), alcune patologie oncoematologiche (Urayama *et al.*, 2010). Un razionale biologico dell'associazione fra più frequenti patologie infettive, tipicamente correlate alla precoce frequenza del nido, e una riduzione del rischio di sviluppare patologie croniche è noto da tempo (Bach, 2002). La frequenza precoce del nido non sembra inoltre associarsi a maggiore rischio di problemi del comportamento, come rileva uno studio di coorte prospettico condotto in Norvegia (Zachrisson *et al.*, 2013).

Una revisione narrativa di questi studi è disponibile anche in italiano (Tamburlini, 2013a, 2013b). Sulla base di questi studi il bilancio rischi/benefici della frequenza precoce del nido è quindi favorevole.

4. Diagnosi

La diagnosi di otite media acuta si basa sul rilievo contemporaneo di tre aspetti (AAP, 2013; SIP, 2010):

- esordio improvviso dei seguenti segni e sintomi: otalgia, febbre, otorrea, vomito, irritabilità, pianto, inappetenza, letargia, toccarsi ripetutamente l'orecchio. Nei bambini con meno di due anni sono più frequenti i segni aspecifici di malattia (irritabilità, pianto, vomito e inappetenza);
- flogosi della membrana timpanica: all'otoscopia tradizionale si rilevano membrana intensamente iperemica o giallo-grigiastra ed estroflessione delle membrane;
- presenza di essudato nell'orecchio medio: otorrea con membrana timpanica perforata oppure, all'otoscopia pneumatica, ridotta mobilità della membrana.

L'aspetto anamnestico è quindi importante per identificare il momento di esordio dei segni e sintomi (SIP, 2010). La presenza di essudato in assenza di segni e sintomi di flogosi acuta (come otalgia, febbre, iperemia e estroflessione della membrana timpanica) depongono per una otite media essudativa. I due quadri non sono sempre nettamente separati; a seguito della risoluzione di una OMA può persistere la presenza di essudato in orecchio medio, anche fino a 3 mesi.

Sensibilità e specificità dell'otoscopia tradizionale nella diagnosi di OMA sono variamente quantificate negli studi (AAP, 2013): ne migliorano l'affidabilità l'uso di uno strumento con capacità di illuminazione adeguata e la rimozione del cerume dal canale uditivo quando questo impedisce la visualizzazione della membrana timpanica. L'uso dell'otoscopia pneumatica migliorerebbe la capacità di identificare la presenza di essudato nell'orecchio medio; questo strumento è però scarsamente diffuso nella realtà dell'Emilia-Romagna.

Si è quindi proceduto alla ricerca di prove di efficacia a sostegno dell'uso di eventuali score clinico-anamnestici atti ad aumentare l'accuratezza della diagnosi.

Quesito 2.

In un bambino con otalgia quali sono gli strumenti anamnestici e diagnostici che possono indirizzare correttamente la diagnosi?

Non sono stati identificati studi di validazione di *score* clinici per la diagnosi di otite media acuta, ma solo alcuni studi di punteggi che ne valutano l'evoluzione (Casey *et al.*, 2011; Shaikh *et al.*, 2009). Il lavoro di Shaikh, condotto su 264 bambini con diagnosi di OMA (età media 12,5 mesi), ha misurato la capacità della scala OMA-SOS (*severity of symptoms*; gravità dei sintomi di otite media acuta) di valutare l'evoluzione dell'episodio. La scala si basa sulla presenza di 7 segni e sintomi: otalgia, toccarsi l'orecchio, irritabilità, gioco ridotto, appetito ridotto, difficoltà a dormire, febbre riferita dai genitori. La risoluzione dell'episodio si associa a una riduzione media dello *score* di 2,8 punti in due visite successive; non viene fornito alcun dato sull'accuratezza

dello *score* in comparazione alla valutazione clinica dell'otoscopista (Shaikh *et al.*, 2009). L'altro studio condotto su 330 bambini con OMA (età media 13 mesi) ha valutato l'accuratezza di uno *score* clinico di 10 punti rispetto alla valutazione dell'otoscopista esperto (Casey *et al.*, 2011): lo *score* ha una sensibilità di 87%, specificità 98%, valore predittivo positivo 91%, valore predittivo negativo 97% di valutare l'evoluzione dopo la cura (*Allegato 7*) e si basa sul rilievo di temperatura corporea, otalgia, irritabilità, valutazione della membrana timpanica (iperemia, mobilità e posizione) oltre che del colore dell'effusione e della presenza di otorrea.

Anche lo *score* a cui fanno riferimento le linee guida italiane (SIP 2010) non è uno *score* diagnostico (Dagan *et al.*, 1998; Le Saux *et al.*, 2005).

In conclusione non esistono *score* diagnostici validati ma un insieme di molte definizioni differenti, nessuna delle quali di provata superiorità rispetto alle altre.

**RACCOMANDAZIONE
DEBOLE**

La **diagnosi** di OMA può essere posta solo in presenza di tutti i seguenti criteri:

- esordio acuto dei segni e sintomi
- rilevazione all'otoscopia dei segni di infiammazione dell'orecchio medio
- rilevazione dell'essudato endotimpanico

Nessuno *score* clinico è stato dichiarato superiore agli altri o validato come strumento diagnostico: non se ne raccomanda l'uso.

*Raccomandazione basata su studi di validazione di moderata qualità, coerenti nei risultati e trasferibili alla popolazione di interesse. L'utilizzo dell'otoscopia pneumatica, pur universalmente riconosciuto come essenziale per porre la diagnosi di otite media acuta, non è diffuso in Italia come in molti altri Paesi. Considerando che in questa linea guida viene fortemente raccomandata l'implementazione della strategia di vigile attesa, l'accuratezza della diagnosi, universalmente ritenuta problematica, assume un valore non assoluto: l'otoscopia pneumatica non viene quindi inserita fra gli strumenti diagnostici irrinunciabili. Al contrario diventa cruciale la valutazione dell'evoluzione dei sintomi nel periodo della vigile attesa. **D'accordo 18/18***

5. Trattamento

Dal momento che un terzo circa delle OMA è di origine virale e un altro terzo guarisce spontaneamente pur essendo causato da batteri, da anni viene proposta a livello nazionale e internazionale la strategia di vigile attesa nella gestione del bambino con OMA (van Buchem *et al.*, 1981).

La vigile attesa

- non somministrare l'antibiotico per 48-72 ore dal momento della diagnosi, a meno che i sintomi non peggiorino
- somministrare sempre l'analgesico (paracetamolo o ibuprofene) per il controllo del dolore e non solo "al bisogno"
- fornire informazioni anche scritte ai genitori o a chi si prende cura del bambino sull'evoluzione e gestione dell'OMA
- garantire un controllo dopo 48-72 ore
- somministrare l'antibiotico se dopo 48-72 ore i sintomi non si sono risolti o sono peggiorati

Criteri di esclusione all'applicazione della vigile attesa sono:

- età inferiore ai 6 mesi;
- concomitante presenza di una malattia acuta grave (come asma, broncopolmonite);
- presenza di otorrea (secrezione abbondante che fuoriesce dall'orecchio, secondaria alla perforazione della membrana timpanica);
- presenza di patologie di base a rischio quali sindrome di Down, fibrosi cistica, immunodeficienze, anomalie craniofacciali, diabete mellito non compensato;
- l'inaffidabilità della famiglia.

In tutti gli studi l'otorrea viene considerata come criterio di esclusione dalla vigile attesa: l'efficacia del trattamento antibiotico (guarigione clinica) è in questi casi maggiore, il trattamento riduce il rischio di cronicizzazione e timpanosclerosi (Rovers *et al.*, 2006). L'eziologia dell'otite media acuta in questi casi è più frequentemente da *Streptococcus pneumoniae* (Rovers *et al.*, 2006).

Quesito 3.

In un bambino con OMA quali alternative esistono alla prescrizione immediata di antibiotici?

In aggiunta all'ampia letteratura sulla vigile attesa riportata nelle precedenti linee guida regionali (Di Mario *et al.*, 2007) che dimostra efficacia, sicurezza e applicabilità della strategia nella gestione della gran parte dei casi di otite media acuta in età pediatrica, anche nel contesto degli ambulatori pediatrici italiani (Marchetti *et al.*, 2005), sono stati reperiti alcuni nuovi *trial* sull'implementazione della strategia di vigile attesa e sulle sue possibili conseguenze cliniche.

Implementazione della strategia di vigile attesa

Un RCT condotto nei Pronto soccorso degli ospedali pubblici del Bronx su bambini di età compresa fra 2 e 12 anni con OMA ha valutato l'impatto di due differenti strategie per l'attuazione della vigile attesa: a 117 bambini viene consigliata la vigile attesa per 2-3 giorni e a 115 bambini in aggiunta allo stesso consiglio viene consegnata una prescrizione di antibiotico da usare al bisogno. L'89% dei soggetti arruolati ha completato lo studio. La soddisfazione delle famiglie è risultata elevata in entrambi i gruppi (rispettivamente 91% e 95% nel gruppo senza e con prescrizione). In nessun caso si sono avute complicanze. Il ricorso all'antibiotico è stato significativamente più elevato nel gruppo che riceveva la prescrizione (47% *versus* 19%) (Chao *et al.*, 2008).

Un ulteriore *trial* di ampie dimensioni condotto nel Regno Unito ha incluso 889 bambini di età superiore ai 3 anni con un'infezione respiratoria in atto (rinite, faringite, OMA, influenza, sinusite o bronchite), visitati in ambulatorio, randomizzati a ricevere una delle seguenti quattro modalità di prescrizione ritardata - nuovo contatto per ottenere la prescrizione, prescrizione post-datata, ritiro della prescrizione in ambulatorio, prescrizione consegnata al genitore da usare a sua discrezione - o nessuna prescrizione di antibiotico. La risoluzione dei sintomi, la presenza di complicanze e l'uso di antibiotici in questi 5 gruppi (una delle quattro prescrizioni ritardate e nessuna prescrizione) sono stati comparati con quelli di un gruppo di bambini che riceveva immediatamente l'antibiotico (Little *et al.*, 2014). Ha preso l'antibiotico il 26% dei bambini nel gruppo "nessuna prescrizione", fra il 33 e il 39% dei bambini nei 4 gruppi di vigile attesa, e il 97% dei bambini nel gruppo "prescrizione immediata". La gravità dei sintomi rilevata in 2^a e 4^a giornata non si differenzia significativamente nei gruppi così come la frequenza di complicanze. Ricevere una prescrizione immediata aumenta inoltre l'errata convinzione che gli antibiotici siano sempre efficaci nelle otiti medie acute; questa idea è infatti presente nel 93% dei genitori di bambini che ricevono la prescrizione immediata contro un *range* compreso fra 66 e 74% negli altri gruppi di confronto.

Conseguenze cliniche della strategia di vigile attesa

Una revisione sistematica Cochrane aggiornata nel 2013 conferma l'efficacia della strategia di vigile attesa (Venekamp *et al.*, 2013). I 4 *trial* (1.007 bambini, studi pubblicati fra il 2001 e il 2007) indicano che la vigile attesa non aumenta il rischio di dolore in 3^a-7^a giornata (RR 0.75; IC95% 0,50-1,12), perforazione della membrana timpanica (valutata solo in uno studio), ricorrenze (RR 1.41; IC95% 0,74-2,69) rispetto al gruppo con trattamento antibiotico immediato. D'altro canto nel gruppo che riceve l'antibiotico si registra un aumento di eventi avversi come vomito, diarrea e *rash* cutaneo (RR 1.71; IC95% 1,24-2,36).

Uno studio controllato finlandese condotto su bambini di età compresa fra 6 e 35 mesi con diagnosi stringente di OMA (basata su otoscopia pneumatica e timpanometria) ha valutato la risposta all'antibiotico quando usato immediatamente (161 bambini) e quando usato in seconda battuta, dopo una vigile attesa (53 bambini su 160 di quelli nel gruppo vigile attesa) (Tähtinen *et al.*, 2012). La quasi totalità dei bambini (rispettivamente 89 e 94% nel gruppo trattamento immediato e nel gruppo trattamento ritardato) utilizzano analgesia e sperimentano un miglioramento dei sintomi (rispettivamente 96 e 91%). I giorni di assenza da scuola dei bambini e dal lavoro dei genitori è mediamente un giorno in più nel gruppo con trattamento ritardato, ma la differenza non è statisticamente significativa. Il vantaggio della vigile attesa è confermato dalla mancanza di conseguenze negative e dal fatto che nella gran parte dei casi (67%) il trattamento antibiotico non è stato necessario.

A distanza di 3 anni e mezzo da un RCT condotto in Olanda su 240 bambini con otite media acuta di età fra 6 mesi e 2 anni randomizzati a ricevere amoxicillina o placebo, i genitori dei partecipanti - ancora in cieco rispetto al gruppo di trattamento - hanno riferito quante ricorrenze di OMA avevano avuto i loro figli e a quanti interventi di chirurgia otorinolaringoiatrica gli stessi erano stati sottoposti nel periodo successivo al *trial*. Hanno fornito l'informazione 168 genitori su 240 (70%): il numero di ricorrenze era significativamente più elevato nel gruppo che aveva ricevuto amoxicillina (63 *versus* 43%) mentre il ricorso a visite di secondo livello (30% nei due gruppi) e alla chirurgia del tratto orecchio-naso-gola (21 *versus* 30%) non differiva in maniera statisticamente significativa nei due gruppi (Bezáková *et al.*, 2009).

Sulla base delle nuove evidenze non si modifica quindi la raccomandazione relativa alla vigile attesa contenuta nella precedente linea guida (Di Mario *et al.*, 2007).

La raccomandazione del gruppo di lavoro dell'Emilia-Romagna si differenzia in parte da quella contenuta nelle linee guida della American Academy of Pediatrics, che suggerisce - unica fra le linee guida selezionate - di iniziare subito la terapia antibiotica nei bambini di età compresa fra 6 e 24 mesi con otite media acuta bilaterale. Le linee guida americane basano questa raccomandazione su una metanalisi di dati individuali ottenuti dai *database* originali degli studi inclusi (Rovers *et al.*, 2006). La metanalisi conclude che febbre e dolore in 3^a-7^a giornata sono più frequenti in bambini con meno di due anni di età e otite bilaterale; il trattamento di questi bambini si assocerebbe quindi a un beneficio maggiore (NNT 4, bisogna trattare 4 bambini per avere un beneficio in più). I limiti della metanalisi sono di avere ottenuto i dati solo da 6 dei 10 *trial* inclusi. Inoltre, come riportato dagli stessi autori, i sintomi registrati in 3^a giornata sono comunque lievi e quindi il valore dell'NNT va interpretato alla luce di questo aspetto.

Uno studio osservazionale su 232 bambini di età fra 6 e 35 mesi con otite media acuta (98 bilaterale e 134 unilaterale) osserva che la gravità dei sintomi è comparabile in caso di OMA unilaterale e bilaterale; quindi per giudicare la gravità dell'OMA è più utile la valutazione complessiva dei sintomi e l'aspetto otoscopico delle membrane rispetto al dato della bilateralità (Uitti *et al.*, 2013).

Sulla base di quanto riportato, considerando che nessuno studio mette in correlazione la natura batterica dell'OMA con l'esordio bilaterale e che le linee guida della American Academy of Pediatrics si caratterizzano in generale per un approccio molto cauto, il gruppo di lavoro regionale ritiene non necessario inserire il criterio dell'età associato alla bilateralità fra i criteri di esclusione alla vigile attesa, lasciando al clinico - similmente a quanto suggerito dalle linee guida inglesi (NICE, 2008) - la valutazione complessiva delle condizioni generali del bambino.

**RACCOMANDAZIONE
FORTE**

In assenza di patologie acute gravi (come asma, broncopolmonite) e di condizioni di rischio (sindrome di Down, fibrosi cistica, immunodeficienza, anomalie craniofacciali, diabete mellito non compensato), in presenza di una famiglia affidabile **e potendo garantire il *follow up***, si raccomanda di implementare la **strategia di vigile attesa** in tutti i bambini con OMA di **età superiore all'anno**, a meno che non presentino sintomi gravi o otorrea.

A giudizio del curante la strategia di vigile attesa può essere applicata anche in bambini con età fra 6 e 12 mesi con condizioni generali non preoccupanti.

La vigile attesa si associa a una riduzione del rischio di ricorrenza.

Componenti della strategia della vigile attesa:

- somministrazione di analgesici
- non somministrazione dell'antibiotico per 48-72 ore dall'esordio dei sintomi, a meno che i sintomi non peggiorino
- informazioni scritte ai genitori
- controllo dopo 48-72 ore
- somministrazione dell'antibiotico se dopo 48-72 ore i sintomi non si risolvono o peggiorano

Raccomandazione basata su studi di elevata qualità, coerenti nei risultati e trasferibili alla popolazione di interesse. L'implementazione della vigile attesa è un intervento di salute pubblica rilevante sia per il singolo (meno ricorrenze, meno effetti collaterali) sia per la comunità (minore diffusione delle resistenze antibiotiche). L'intervento è fattibile e ha un bilancio rischi/benefici favorevole.

D'accordo 18/18

Le linee guida sono concordi nel raccomandare per la gestione del bambino con otalgia la pronta e ripetuta somministrazione di antidolorifici (AAP, 2013; BCMA, 2010; NICE, 2008; SIP, 2010). Mentre infatti la terapia antibiotica non ha un effetto immediato e rilevante nel ridurre il dolore che si accompagna a un episodio di otite media acuta (AAP, 2013; Glasziou *et al.*, 2004), antidolorifici come il paracetamolo o l'ibuprofene sono in grado di alleviare efficacemente la sintomatologia dolorosa.

L'antidolorifico non va dato "al bisogno", ma regolarmente ogni 6-8 ore nelle prime 48 ore. Il paracetamolo (farmaco da utilizzare in prima battuta) va somministrato a dosaggio più elevato di quello antipiretico per ottenere un effetto analgesico (15-20 mg/Kg ogni 6-8 ore; non superare i 60 mg/Kg/die, dose giornaliera totale massima 4 grammi). Dopo le prime 48 ore, se ancora necessario, il paracetamolo dovrà essere utilizzato al dosaggio antipiretico (10 mg/Kg ogni 6-8 ore) per evitare fenomeni di accumulo (Marzuillo *et al.*, 2014; Rajanayagam *et al.*, 2015).

In caso di persistenza del dolore dopo uso di paracetamolo, sostituire con ibuprofene: 10 mg/Kg ogni 6-8 ore, non superare i 40 mg/Kg/die, dose giornaliera totale massima 1,2 grammi) (BCMA, 2010; Minute *et al.*, 2012). Chiare indicazioni devono essere date ai genitori sul corretto dosaggio di tali farmaci. L'alternanza di o l'associazione fra paracetamolo e ibuprofene non è raccomandata.

Tabella 2. Dosaggio degli analgesici da utilizzare per le prime 48 ore di trattamento

Età	Peso	Paracetamolo 15-20 mg/Kg/dose *	Ibuprofene 10 mg/Kg/dose * **
6 mesi	8 Kg	5-7 ml/dose	4 ml/dose
12 mesi	10 Kg	6-8 ml/dose	5 ml/dose
24 mesi	12 Kg	8-10 ml/dose	6 ml/dose
36 mesi	14 Kg	9-12 ml/dose	7 ml/dose
48 mesi	16 Kg	10-13 ml/dose	8 ml/dose
	18 Kg	11-15 ml/dose	9 ml/dose
	20 Kg	13-17 ml/dose	10 ml/dose
60 mesi	22 Kg	14-18 ml/dose	11 ml/dose
	24 Kg	15-20 ml/dose	12 ml/dose

Legenda

- * 1 ml di sospensione di paracetamolo = 24 mg di principio attivo
1 ml di sospensione di ibuprofene = 20 mg di principio attivo
- ** È stata recentemente commercializzata una formulazione di ibuprofene a concentrazione doppia (200 mg/5 ml, quindi 1 ml di sospensione = 40 mg di principio attivo): in caso di utilizzo di questa formulazione, si raccomanda di dimezzare la dose rispetto a quanto indicato in tabella

**RACCOMANDAZIONE
FORTE**

Si raccomanda di somministrare un **antidolorifico** in tutti i casi di OMA **nelle prime 48 ore dall'esordio**.

Si raccomanda di iniziare con paracetamolo (15-20 mg/Kg ogni 6-8 ore). Se il dolore persiste oltre 2 ore dall'inizio della terapia analgesica, si suggerisce di sostituire il paracetamolo con ibuprofene (10 mg/Kg ogni 6-8 ore).

Si raccomanda di non protrarre la terapia a dosaggi elevati oltre le 48 ore.

Raccomandazione basata su studi di elevata qualità, coerenti nei risultati e trasferibili alla popolazione di interesse. L'intervento è fattibile e ha un bilancio rischi/benefici favorevole. L'analgesia tempestiva aumenta le possibilità di successo della vigile attesa e il minore ricorso alla terapia antibiotica.

D'accordo 18/18

Terapia antibiotica

In assenza di una risoluzione dei sintomi dopo 48-72 ore di adeguata terapia analgesica, o nel caso si abbia otorrea o un peggioramento dello stato clinico generale si inizierà una terapia antibiotica, secondo le modalità di seguito riportate.

Quesito 4.

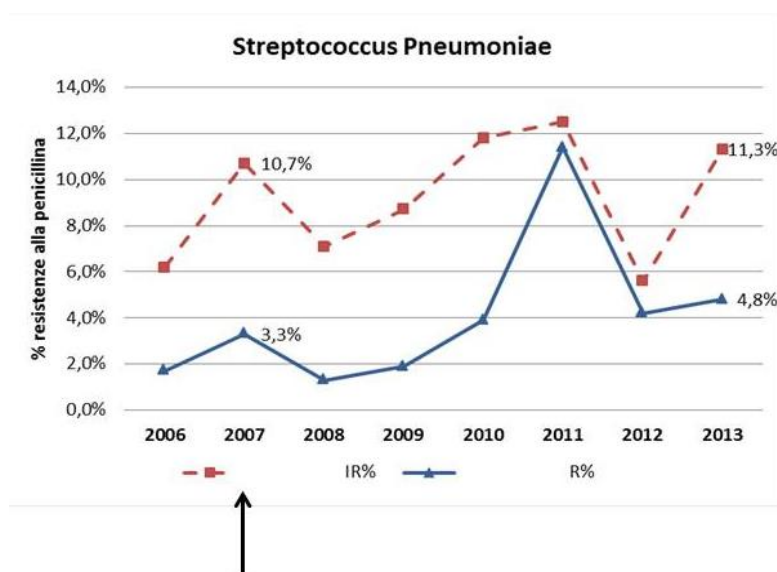
In un bambino con OMA che necessita di antibiotico qual è la molecola di prima scelta da utilizzare?

Le linee guida indicano l'amoxicillina come farmaco di prima scelta nell'otite media acuta (AAP, 2013; BMCA, 2010; Can Ped Soc, 2009; SIP, 2010). La scelta della molecola è guidata dalla necessità di essere attivi in primo luogo contro lo *Streptococcus pneumoniae*; l'ampia diffusione della vaccinazione contro pneumococco non sembra infatti averne modificato la prevalenza in corso di OMA (vedi *Capitolo 3. Epidemiologia e prevenzione*).

Uno studio condotto in Olanda ha verificato l'efficacia della terapia con amoxicillina negli episodi di OMA pediatrici a livello di popolazione (Uijen *et al.*, 2011). Nel periodo compreso fra il 2002 e il 2008, 135 medici di medicina generale partecipanti alla rete *Netherlands Information Network of General Practice* - LINH hanno fornito dati relativi a circa 60.000 ragazzi di età compresa fra 0 e 17 anni, di cui il 28% nella fascia 0-4 anni. L'incidenza della diagnosi di otite media acuta si è mantenuta stabile nel periodo di osservazione (circa 150 casi per 1.000 nella fascia di età 0-4 anni), l'antibiotico è stato usato in meno del 50% degli episodi di OMA e in una elevata percentuale (fra 80 e 90%) si trattava di amoxicillina. L'efficacia di questa strategia (vigile attesa e trattamento con amoxicillina) è dimostrata dal basso tasso di invio al secondo livello (specialista pediatra o otorinolaringoiatra), costante nel tempo, che ha riguardato solo l'1-2% dei bambini.

I dati sulla sensibilità dello *Streptococcus pneumoniae* isolato dai materiali respiratori in Emilia-Romagna (Gagliotti *et al.*, 2014) supportano la raccomandazione di utilizzare come prima scelta l'amoxicillina, dal momento che le resistenze alle penicilline in Regione risultano essere stabili nel tempo (Figura 2) e contenute (11,3% di resistenze a penicillina di cui 4,8% di alto livello). Considerato che lo *S. pneumoniae* non sviluppa resistenze ai betalattamici tramite la produzione di beta-lattamasi bensì tramite la modifica delle proteine leganti le penicilline (Rosenblut *et al.*, 2006), l'aggiunta degli inibitori delle beta-lattamasi - quali l'acido clavulanico - all'amoxicillina non trova alcun sostegno razionale.

Figura 2. Antibioticoresistenza di *Streptococcus pneumoniae* alla penicillina. Colture di materiali respiratori, Emilia-Romagna, popolazione pediatrica, dati 2013



Note

La linea rossa tratteggiata rappresenta le resistenze intermedie - IR; la linea blu continua rappresenta le resistenze di alto livello - R. La freccia verticale indica l'anno di pubblicazione delle linee guida regionali sulla gestione delle otiti medie acute (Di Mario *et al.*, 2007).

RACCOMANDAZIONE FORTE	<p>Per la terapia dell'OMA si raccomanda come antibiotico di prima scelta amoxicillina.</p> <p>Gli antibiotici efficaci nei confronti dei batteri che producono beta-lattamasi (tra cui amoxicillina associata ad acido clavulanico) non sono indicati nelle OMA causate da <i>Streptococcus pneumoniae</i> e non andrebbero quindi usati in prima battuta perché aumentano il rischio di effetti collaterali e hanno un maggiore costo.</p>
------------------------------	---

Raccomandazione basata su studi di elevata qualità, coerenti nei risultati e trasferibili alla popolazione di interesse. L'utilizzo della molecola appropriata è aspetto clinicamente rilevante nella gestione dei casi di otite non risolti dopo vigile attesa. L'intervento è fattibile e ha un bilancio rischi/benefici favorevole.

D'accordo 18/18

Negli Stati Uniti circa il 10% dei pazienti riferisce una storia di allergia ai betalattamici, ma dopo attenta valutazione oltre il 90% di questi non viene confermato (Joint Task Force on Practice Parameters *et al.*, 2010). È necessario quindi verificare i casi di allergia riferiti.

In caso di pregressa e accertata reazione allergica di I tipo o immediata (orticaria o anafilassi) le linee guida raccomandano di utilizzare un macrolide, come claritromicina o azitromicina (BCMA, 2010; Can Ped Soc, 2009; SIP, 2010) o il cotrimoxazolo (BCMA, 2010). Se invece la reazione allergica non è di tipo immediato si raccomanda l'uso di una cefalosporina di II (BCMA, 2010; Can Ped Soc, 2009) o di III generazione (SIP, 2010). Si distinguono le linee guida statunitensi che sottolineano la rarità della *cross* reattività fra penicilline e cefalosporine, precedentemente stimata al 10% ma che, sulla base di una metanalisi, dovrebbe attestarsi a meno del 2% (Pichichero, Casey, 2007) e che quindi raccomandano negli allergici alle penicilline l'utilizzo di una cefalosporina di II o III generazione (AAP, 2013).

I dati di quattro studi sulla sensibilità di *Streptococcus pneumoniae* a diverse cefalosporine sono stati analizzati congiuntamente (Dagan et al., 2007): nessuna cefalosporina, tranne ceftriaxone intramuscolare in tre dosi, è in grado di eradicare *S. pneumoniae* se resistente. Per i ceppi sensibili tutte le cefalosporine di II generazione si equivalgono, tranne cefaclor che mostra una capacità contenuta di eradicare *Streptococcus pneumoniae*; per i ceppi a resistenza intermedia migliore attività battericida è mostrata da cefuroxime axetil e cefpodoxime. Si ricorda inoltre che cefaclor, secondo una nota informativa dell'AIFA, si associa con una frequenza maggiore rispetto ad altri antibiotici somministrati per via orale a episodi di orticaria, angioedema e *shock* anafilattico (AIFA, 2007).

Le linee guida canadesi riprendono il tema della possibile sovrastima dell'allergia alla penicillina e della *cross* reattività fra penicillina e cefalosporine, suggerendo di sottoporre a un test - una volta risolto l'episodio infettivo - i soggetti che riferiscono pregressa reazione allergica di tipo I alle penicilline (BCMA, 2010).

I macrolidi, indicati nei pazienti veramente allergici, potrebbero nella realtà regionale essere non sempre efficaci nelle infezioni da *Streptococcus pneumoniae*: il tasso di resistenza degli pneumococchi all'eritromicina (generalizzabile agli altri macrolidi) è infatti del 35,8% in Regione (Gagliotti *et al.*, 2014). La resistenza di *S. pneumoniae* al cotrimoxazolo è stimata, sulla base delle nuove linee guida laboratoristiche EUCAST (EUCAST, 2013), a 17,9% (*Allegato 8*), reinserendo questa molecola fra quelle utilizzabili nei pazienti allergici alle penicilline. In ogni caso, un attento *follow up* si rende necessario quando si utilizzino queste molecole, per la possibilità di non risposta.

**RACCOMANDAZIONE
DEBOLE**

In caso di pregressa e **accertata reazione allergica di tipo I** alle penicilline si suggerisce di utilizzare **macrolidi** o **cotrimoxazolo**; la percentuale di resistenze a questi antibiotici in Emilia-Romagna impone un attento *follow up*.

Se la precedente reazione allergica **non era di tipo I**, è possibile utilizzare una **cefalosporina** attiva contro *Streptococcus pneumoniae*, come cefuroxime axetil o cefpodoxime.

Raccomandazione basata su studi di moderata qualità, parzialmente coerenti nei risultati e trasferibili alla popolazione di interesse. L'intervento è fattibile, anche se richiede un monitoraggio più attento e ha un bilancio rischi/benefici favorevole.

D'accordo 17/18

Quesito 5.

In un bambino con OMA che necessita di antibiotico quale deve essere il dosaggio, il numero di somministrazioni e la durata della terapia?

Le linee guida consultate differiscono parzialmente nel dosaggio e numero di somministrazioni di amoxicillina raccomandate. Si va da un dosaggio di 80-90 mg/Kg/die in due somministrazioni (AAP, 2013; Can Ped Soc, 2009), a 50 mg/Kg/die in due-tre somministrazioni (SIP, 2010); la linea guida della British Columbia differenzia invece l'indicazione distinguendo i bambini con e senza fattori di rischio per possibile presenza di *Streptococcus pneumoniae* resistente (frequenza dell'asilo e assunzione di antibiotici nei tre mesi precedenti): per i primi si raccomanda un dosaggio di 80-90 mg/Kg/die in tre somministrazioni, per i secondi 40-45 mg/Kg/die sempre in tre somministrazioni (BMCA, 2010). Infine la linea guida canadese specifica che la somministrazione in due dosi giornaliere è efficace unicamente quando vengano utilizzati dosaggi elevati di amoxicillina; in caso di utilizzo dei dosaggi standard (40-50 mg/Kg/die) è raccomandata la suddivisione in tre dosi (Can Ped Soc, 2009) (Tabella 3).

Tabella 3. Confronto fra linee guida selezionate relativamente a dosaggio, numero di somministrazioni e durata della terapia

	Linea guida			
	Can Ped Soc 2009	BCMA 2010	SIP 2010	AAP 2013
Terapia	amoxicillina 75-90 mg/Kg/die in 2 somministrazioni	<i>Asilo o antibiotico nei 3 mesi precedenti:</i> amoxicillina 80-90 mg/Kg/die in 3 somministrazioni	amoxicillina 50 mg/Kg/die in 2-3 somministrazioni	amoxicillina 80-90 mg/Kg/die in 2 somministrazioni
	Se dosaggio 40-50 mg/Kg/die: necessarie le 3 somministrazioni	<i>No asilo e no antibiotico nei 3 mesi precedenti:</i> amoxicillina 40-45 mg/Kg/die in 3 somministrazioni		
Durata	5 giorni 10 giorni se: b <2 anni b con OMAR fallimento al primo trattamento in caso di perforazione	b <2 anni: 10 giorni b ≥2 anni: 5 giorni	b <2 anni: 10 giorni b ≥2 anni: 5 giorni	b <2 anni: 10 giorni b 2-5 anni: 7 giorni b >5 anni: 5-7 giorni

La raccomandazione canadese trova supporto in diversi studi di farmacocinetica e farmacodinamica che suggeriscono che per elevati dosaggi (80-90 mg/Kg/*die*) le due somministrazioni giornaliere sono sufficienti a mantenere la concentrazione di antibiotico nel sangue e nell'orecchio medio sopra la concentrazione minima inibitoria (MIC) per un tempo sufficiente a esplicare l'attività battericida nei confronti di *Streptococcus pneumoniae*, anche quando parzialmente resistente.

Uno studio condotto in un periodo di 11 anni in Israele ha valutato, tramite la doppia timpanocentesi (al momento della diagnosi e dopo 4-6 giorni dall'inizio della terapia antibiotica) la persistenza di *Streptococcus pneumoniae* nell'orecchio medio dopo la somministrazione di differenti dosaggi di antibiotici in oltre 4.000 bambini con OMA (Dagan *et al.*, 2007). Lo studio rileva che l'80% di *S. pneumoniae* non sensibili alla penicillina risponde alle alte dosi (90 mg/Kg/*die*) e il 65-70% risponde alle dosi standard (45 mg/ Kg/*die*) anche quando date in due somministrazioni. L'aumento delle dosi di amoxicillina si associa infatti a maggiore concentrazione di farmaco nel MEF - liquido dell'orecchio medio (Pichichero, Reed, 2009): è quanto conclude una revisione sistematica che osserva un assorbimento intestinale migliore quando il farmaco viene assunto a stomaco vuoto (più elevata concentrazione di amoxicillina nel sangue e nel MEF).

L'efficacia dell'amoxicillina quando assunta in due somministrazioni ad alte o basse dosi è stata valutata anche in uno studio spagnolo a partire dai dati sulle MIC di 373 *Streptococcus pneumoniae* isolati da MEF, lavaggio broncoalveolare, sangue (Isla *et al.*, 2011). Utilizzando un modello matematico (simulazione Monte Carlo) viene valutata la capacità di eradicare *S. pneumoniae* sensibile, resistente e a intermedia resistenza di 40/80/90/100 mg/Kg di amoxicillina divisa in due o tre dosi. La capacità di amoxicillina a elevato dosaggio (80-90 mg/Kg/*die*) di eradicare pneumococco in due somministrazioni non è minore dell'amoxicillina a dosaggio standard (45-50 mg/Kg/*die*) in tre somministrazioni. La massima capacità di eradicazione si ha per dosaggi elevati in tre somministrazioni. Sulla base di questi dati, nell'intento di semplificare l'approccio del curante e migliorare la *compliance* delle famiglie il panel ha concordato di modificare - rispetto alle precedenti linee guida regionali (Di Mario *et al.*, 2007) - la raccomandazione relativa al dosaggio e al numero di somministrazioni di amoxicillina per la terapia di otite media acuta.

Rispetto alla precedente versione delle linee guida, in cui si ipotizzava una strategia in tre fasi (iniziare con un dosaggio standard di amoxicillina, in caso di mancata risposta passare al dosaggio elevato e infine, in caso di non risposta, all'associazione amoxicillina-acido clavulanico), si inizia subito con un dosaggio più alto di amoxicillina, per aumentare le possibilità di eradicare gli pneumococchi a resistenza intermedia. Dopo le prima 48 ore, in caso di buona risposta clinica e se utile per l'organizzazione familiare, si suggerisce il passaggio alle due somministrazioni utilizzando gli alti dosaggi (*Tabella 4*). Questa scelta, supportata dalle prove di efficacia identificate, serve a facilitare l'adesione alla terapia per quei bambini che, clinicamente migliorati, possono tornare in comunità.

Per quanto riguarda la durata del trattamento antibiotico le linee guida selezionate indicano nei bambini dai 2 anni di età una terapia di 5 giorni (BMCA 201; Can Ped Soc, 2009; SIP, 2010) o di 5-7 giorni (AAP, 2013); per i bambini di età inferiore raccomandano di prolungare la terapia a 10 giorni.

La precedente versione della linea guida regionale prevedeva tre somministrazioni giornaliere per l'intera durata del trattamento (5-7 giorni) in tutti i bambini indipendentemente dall'età. Alla luce delle modifiche apportate al numero di somministrazioni giornaliere di antibiotico, la durata è stata differenziata in base all'età: per i bambini di età superiore ai due anni si raccomanda la terapia breve (5 giorni) mentre per i bambini di età inferiore quella prolungata (8-10 giorni).

RACCOMANDAZIONE FORTE

Si raccomanda di utilizzare amoxicillina alla posologia di **75 mg/Kg/die in tre somministrazioni** per:

- 5 giorni nei bambini di età uguale o superiore a 2 anni
- 8-10 giorni nei bambini con meno di 2 anni

In caso di una buona risposta clinica e se si hanno problemi di *compliance*, dopo almeno 48 ore di trattamento si può completare il ciclo utilizzando amoxicillina al dosaggio di 90 mg/Kg/die in due somministrazioni.

Raccomandazione basata su studi di elevata qualità, coerenti nei risultati e trasferibili alla popolazione di interesse. L'intervento è rilevante per i professionisti e i pazienti. La somministrazione in tre dosi è sempre necessaria all'inizio della terapia, essendo l'unica che garantisce la guarigione ed eradicazione dello Streptococcus pneumoniae. In presenza di una buona risposta, sulla base delle prove di efficacia identificate, il passaggio alle alte dosi in due somministrazioni sembra adeguato e con buon rapporto rischi/benefici.

D'accordo 17/18

Tabella 4. Dosaggio e numero di somministrazione di amoxicillina* in base a peso e età del bambino

Età	Peso	Amoxicillina (sospensione orale al 5%)			
		Terapia iniziale 3 somministrazioni 75 mg/Kg/die		Dopo 48 ore, se buona risposta 2 somministrazioni 90 mg/Kg/die	
		ml	totale mg/die	ml	totale mg/die
6 mesi	8 Kg	4 ml/dose	600	7 ml/dose	720
12 mesi	10 Kg	5 ml/dose	750	9 ml/dose	900
24 mesi	12 Kg	6 ml/dose	900	11 ml/dose	1.080
36 mesi	14 Kg	7 ml/dose	1.050	13 ml/dose	1.260
48 mesi	16 Kg	8 ml/dose	1.200	14 ml/dose	1.440
	18 Kg	9 ml/dose	1.350	16 ml/dose	1.620
	20 Kg	10 ml/dose	1.500	18 ml/dose	1.800
60 mesi	22 Kg	11 ml/dose	1.650	20 ml/dose	1.980
	24 Kg	12 ml/dose	1.800	22 ml/dose	2.160

Legenda

* 1 ml di amoxicillina = 50 mg di principio attivo

In assenza di miglioramento a 48-72 ore dall'inizio della terapia antibiotica (AAP, 2013; BCMS, 2010; SIP, 2010), verificata l'adesione della famiglia alle indicazioni del curante e se la diagnosi di OMA continua a essere ragionevolmente certa, si deve sospettare un'infezione da *Haemophilus influenzae* non tipizzabile resistente ad amoxicillina. In Emilia-Romagna questo germe ha una prevalenza di resistenza ad amoxicillina attorno a 18% e di resistenza ad amoxicillina-clavulanato pari a 3% (Gagliotti *et al.*, 2014), dato in linea con i risultati di uno studio italiano sulla colonizzazione da emofilo che mostrano che una parte delle resistenze ad amoxicillina non è dovuta alla produzione di beta-lattamasi e che i ceppi di *H. influenzae* beta-lattamasi negativi ampicillino resistenti - BLNAR sono in aumento (Cerqueti M, dati non pubblicati).

In questi casi, coerentemente con le linee guida consultate (BCMA, 2010; Can Ped Soc, 2009), si raccomanda di utilizzare l'associazione amoxicillina-acido clavulanico al dosaggio (riferito alla componente amoxicillina) di 75 mg/Kg/die in tre somministrazioni per 5-7 giorni (Tabella 5). Dosaggi più elevati (90 mg/Kg/die) nella formulazione attualmente disponibile in Italia con rapporto amoxicillina-acido clavulanico 7:1 non sono raccomandati per l'aumentato rischio di effetti collaterali per eccesso di clavulanato (diarrea, problemi intestinali). Le uniche linee guida che indicano una dose massima di clavulanato sono quelle canadesi (non più di 10 mg/Kg/die). Negli Stati Uniti e in alcuni Paesi europei è disponibile una formulazione dell'associazione con rapporto 14:1. In maniera empirica si può raggiungere un dosaggio elevato di amoxicillina evitando le alte dosi di clavulanato, somministrando contemporaneamente due diversi antibiotici: amoxicillina (45 mg/Kg/die) e amoxicillina-clavulanato nella formulazione disponibile in Italia (45 mg/Kg/die). L'associazione amoxicillina-clavulanato va sempre somministrata in tre dosi giornaliere, a meno che non si usino i dosaggi elevati (90 mg/Kg/die).

Tabella 5. Dosaggio di amoxicillina-acido clavulanico in base a peso ed età del bambino

Età	Peso	Amoxicillina-acido clavulanico (sospensione orale rapporto 7:1) 75 mg/Kg/die * in 3 somministrazioni	
		dose ml	tot mg/die di clavulanato
6 mesi	8 Kg	2,5 ml/dose	86
12 mesi	10 Kg	3,0 ml/dose	107
24 mesi	12 Kg	4,0 ml/dose	128
36 mesi	14 Kg	4,5 ml/dose	150
48 mesi	16 Kg	5,0 ml/dose	171
	18 Kg	5,5 ml/dose	193
	20 Kg	6,0 ml/dose	214
60 mesi	22 Kg	7,0 ml/dose	235
	24 Kg	7,5 ml/dose	257

Legenda

* riferito alla componente amoxicillina

La linea guida statunitense si distingue consigliando, unica fra quelle consultate, di utilizzare in prima battuta l'associazione amoxicillina-acido clavulanico se alla diagnosi di otite media acuta si associa un quadro clinico di congiuntivite purulenta, nell'ipotesi di una maggiore probabilità che l'agente eziologico sia *Haemophilus influenzae* (AAP, 2013): le prove di efficacia su cui si basa questa raccomandazione sono scarse (Bingen *et al.*, 2005; Bodor, 1989).

È stato identificato solo uno studio aggiuntivo recente sull'argomento (Sugita *et al.*, 2014): in Giappone su un campione di 110 bambini di età compresa fra 4 e 51 mesi con quadro clinico di congiuntivite purulenta e OMA si isola *Haemophilus influenzae* non tipizzabile nel 62% delle secrezioni oculari e nel 44% dei campioni di MEF. In un terzo dei casi non si isola alcun germe dall'orecchio medio; la secrezione oculare risulta negativa nell'8% dei casi. Degli 85 campioni di *H. influenzae* isolati, la metà (42 campioni) è contemporaneamente presente nell'orecchio medio e nell'occhio.

In assenza di robuste prove di efficacia a sostegno della raccomandazione statunitense e in assenza di dati sulla frequenza dell'associazione clinica OMA-congiuntivite purulenta, si ritiene ragionevole non inserire questa raccomandazione.

**RACCOMANDAZIONE
FORTE**

In caso di **mancata risposta clinica** dopo 48-72 ore di amoxicillina o di **recidiva** (da 13 a 30 giorni dal primo episodio), si raccomanda l'uso dell'associazione **amoxicillina-acido clavulanico** al dosaggio di 75 mg/Kg/die (riferito alla componente di amoxicillina) in tre somministrazioni per l'intera durata del trattamento.

Raccomandazione basata su studi di moderata qualità, coerenti nei risultati e applicabili alla popolazione studiata. Riguarda una percentuale minore dei bambini con otite media acuta, soprattutto in presenza di una elevata adesione alle raccomandazioni regionali. Fattibile e con buon rapporto rischi/benefici.

D'accordo 18/18

Quesito 6.

Quali terapie di supporto possono essere utili nella gestione di un bambino con OMA?

Mentre la terapia analgesica deve sempre essere raccomandata nei bambini con diagnosi di OMA (vedi *Quesito 3*), antistaminici, mucolitici, decongestionanti e gocce otologiche non sono raccomandati in quanto inefficaci e non privi di effetti collaterali (BCMA, 2010; SIP, 2010).

**RACCOMANDAZIONE
FORTE**

Si raccomanda di **non** utilizzare **antistaminici, mucolitici, decongestionanti, gocce otologiche** in quanto inefficaci nelle OMA e non privi di effetti collaterali.

Raccomandazione basata su studi di elevata e moderata qualità, tutti coerenti nei risultati e trasferibili alla popolazione di interesse. Il bilancio rischi/benefici è sfavorevole all'utilizzo dei farmaci descritti. L'applicabilità di questa raccomandazione dipende dall'esperienza e familiarità

dei genitori con questi presidi terapeutici, da quanto hanno fatto in occasione di precedenti episodi di otite e dal tipo di messaggi che hanno ricevuto o ricevono dai diversi professionisti a questo riguardo. Un adeguato ascolto e valorizzazione delle preoccupazioni dei genitori, una spiegazione dettagliata unitamente a una buona analgesia sono cruciali per aumentare l'applicabilità di questa raccomandazione.

D'accordo 16/18

Il gruppo di lavoro ha ritenuto utile inserire fra le misure di supporto il lavaggio nasale con soluzione fisiologica per la rimozione del muco dal rinofaringe. Esistono infatti alcune prove indirette dell'efficacia e della mancanza di effetti collaterali di questa misura, che si è dimostrata efficace negli episodi di rinite allergica e sinusite cronica (Garavello *et al.*, 2005; Papsin, McTavish, 2003), anche se una revisione sistematica successiva non identifica un numero sufficiente di studi randomizzati per poter fornire raccomandazioni forti (Kassel *et al.*, 2010). È necessario spiegare a chi si prende cura del bambino come eseguire i lavaggi nasali (anche utilizzando immagini o filmati) e illustrare le diverse opzioni con relativi costi.

L'aloterapia, anche nota come utilizzo delle camere del sale, è stata testata in un unico studio su 45 bambini di età compresa fra 4 e 12 anni, con ipertrofia adenoidea e/o tonsillare (Gelardi *et al.*, 2013). In questo studio la riduzione dell'ipertrofia non è significativamente diversa nei due gruppi né a 10 giorni né a 3 mesi; nella valutazione a 10 giorni migliorano invece i due esiti secondari riduzione della perdita dell'udito e miglioramento della timpanometria; ogni differenza si azzerava nel *follow up* a 3 mesi. Sulla base di queste scarse informazioni non è possibile raccomandare l'aloterapia; qualora il medico decida di prenderla in considerazione, si consiglia di valutarne i costi e discuterli con la famiglia anche in relazione ai dubbi benefici.

RACCOMANDAZIONE DEBOLE

I lavaggi nasali con **soluzione fisiologica** possono facilitare la rimozione del muco e favorire la guarigione.
È necessario spiegare a chi si prende cura del bambino come eseguirli.

Raccomandazione basata su prove di efficacia indirette (studi su pazienti con sinusite cronica o rinite allergica), coerenti nei risultati e trasferibile alla popolazione di interesse. Il bilancio rischi/benefici è favorevole, il costo limitato quando si usino le soluzioni più economiche, la pratica è fattibile nel contesto dell'Emilia-Romagna.

D'accordo 18/18

6. Otitis medie acute ricorrenti OMAR

Quesito 7.

Come gestire le otiti medie acute ricorrenti?

Fra le linee guida consultate solo quella statunitense fornisce raccomandazioni relative alla prevenzione e cura delle otiti medie acute ricorrenti (AAP, 2013).

Si parla di OMAR in presenza di tre o più episodi distinti di otite media acuta in sei mesi o di quattro o più episodi in dodici mesi. L'incidenza di OMAR è scarsamente riportata in letteratura, ma dovrebbe attestarsi attorno al 12%, con una naturale tendenza alla risoluzione spontanea nel tempo (Alho, 1997; Alho *et al.*, 1996). La difficoltà nel valutare l'incidenza di OMAR è legata alla limitata capacità di identificare correttamente i singoli episodi di OMA e al rischio conseguente di sovradiagnosi.

Fattori di rischio modificabili per OMAR sono l'utilizzo del ciuccio, una breve durata dell'allattamento al seno (AAP, 2013; Eidelman, 2012; Ip *et al.*, 2009; Salah *et al.*, 2013), l'esposizione al fumo di sigaretta (AAP, 2013) e il pregresso utilizzo di antibiotici.

L'utilizzo di antibiotici per un precedente episodio di otite media acuta si associa a maggiore rischio di ricorrenze nel futuro: in Olanda 168 dei 240 bambini che all'età di 6 mesi-2 anni erano stati randomizzati a ricevere un trattamento antibiotico o un placebo per un episodio di OMA sono stati rivalutati a distanza di 3 anni e mezzo; i genitori erano ancora ciechi al gruppo di trattamento a cui erano stati allocati (Bezáková *et al.*, 2009). Mentre lo studio non rileva differenze significative nei due gruppi in termini di frequenza di invio del bambino a visita di secondo livello né di necessità di intervento chirurgico otorinolaringoiatrico, la frequenza di ricorrenze di otite media acuta è significativamente più elevata nel gruppo che aveva ricevuto l'antibiotico (63 vs 43%; riduzione assoluta del rischio 20%; IC95% 5-35).

L'uso responsabile degli antibiotici potrebbe quindi innescare processi virtuosi di riduzione degli episodi di ricorrenze e conseguente minore utilizzo degli antibiotici stessi. Su questi meccanismi intervengono anche caratteristiche culturali. In Olanda e Finlandia, coerentemente con le linee guida nazionali, l'uso di antibiotici in corso di OMA è rispettivamente pari a 38 e 94% (Tähtinen *et al.*, 2009). Un questionario ha valutato l'attitudine rispetto alle OMA da parte di 1.151 genitori di bambini che frequentano il nido o la scuola materna: i genitori finlandesi riferiscono che i loro figli hanno episodi di otite media acuta con una frequenza superiore agli olandesi, vengono trattati più spesso con antibiotici nel corso di questi episodi, più raramente sperimentano la vigile attesa, eseguono più visite da uno specialista otorinolaringoiatra (*Tabella 6*). A queste pratiche si associa un'attitudine diversa fra i genitori dei due Paesi: fra i genitori finlandesi si riscontra maggiore fiducia nella capacità dell'antibiotico di risolvere gli episodi di otite media acuta, ma anche maggiore preoccupazione per il fenomeno dell'aumento dell'antibioticoresistenza.

Tabella 6. Confronto fra genitori olandesi e finlandesi di bambini in età prescolare: attitudine e pratiche rispetto alle otiti medie acute

	Finlandia	Olanda
Suo figlio almeno una volta nella vita ha		
avuto OMA	83%	49%
ricevuto antibiotici per OMA	99%	78%
sperimentato la vigile attesa per OMA	13%	59%
eseguito visita otorinolaringoiatrica per OMA	68%	26%
ricevuto analgesico per OMA	80%	86%
riceve analgesico <i>di routine</i> in caso di OMA	21%	12%
Lei		
ritiene che l'antibiotico nella OMA sia necessario	85%	55%
ha discusso con il medico sull'antibioticoresistenza	37%	34%
pensa che l'antibioticoresistenza possa essere un problema per OMA	20%	2%
è preoccupato per l'antibiotico resistenza	88%	65%

Un unico studio italiano ha valutato l'efficacia del probiotico orale *Streptococcus salivarius K12* (Bactoblis), ritenuto un antagonista di batteri patogeni, nel prevenire le otite medie acute ricorrenti e le faringotonsilliti ricorrenti: la qualità dello studio è bassa (campione piccolo - 82 bambini - dei quali non sono descritti i criteri di inclusione ed esclusione, gruppo di controllo non riceve alcun placebo, confronto non eseguito fra gruppo di intervento e gruppo di controllo) (Di Pierro *et al.*, 2012). Sulla base delle attuali prove di efficacia non è quindi possibile raccomandare l'uso dei probiotici orali nella prevenzione delle OMAR.

La profilassi antibiotica (utilizzo di basse dosi per periodi prolungati) per la prevenzione delle otite medie acute ricorrenti è stata valutata in diversi *trial* con risultati discordanti. Una metanalisi del 2006, con ricerca bibliografica successivamente aggiornata al 2010 senza che questo abbia richiesto una modifica delle conclusioni (Leach, Morris, 2006), ha identificato 5 *trial* (329 bambini) in cui l'esito considerato era la percentuale di ricorrenze di OMA in corso di profilassi antibiotica. Il tasso di ricorrenze nel gruppo trattamento è pari a 4,2%, nel gruppo placebo 10,2% (RR 0.45; IC95% 0,20-1,01). Si stima che sarebbe necessario somministrare la profilassi a 5 bambini per un anno per evitare un caso di otite media acuta (AAP, 2013). Il limitato beneficio, l'aumentato rischio di effetti avversi sul singolo bambino, l'aumento dell'antibioticoresistenza sia nel singolo che nella comunità, la difficoltà di *compliance* comune a tutte le terapie protratte, rendono questa misura non raccomandabile.

**RACCOMANDAZIONE
FORTE**

Nei casi di OMAR **non si dovrebbe** abitualmente **somministrare la profilassi antibiotica**: i rischi per l'individuo e la collettività superano i benefici - limitati al periodo di profilassi - nella gran parte dei casi.

Raccomandazione basata su studi di elevata e moderata qualità, coerenti nei risultati e trasferibili alla popolazione di interesse. Il bilancio rischi/benefici è generalmente a sfavore dell'implementazione della profilassi. Questa raccomandazione è applicabile nel contesto dell'Emilia-Romagna.

D'accordo 18/18

La linea guida statunitense considera possibile - ma non raccomanda - l'utilizzo dei drenaggi transtimpanici in caso di otite media acuta ricorrente (AAP, 2013). Le prove di efficacia sono infatti scarse e contrastanti (McDonald *et al.*, 2008). Rischi correlati all'intervento, anche se limitati, sono descritti e occorrono sia nel breve sia nel lungo termine (spostamento del tubicino nell'orecchio medio, perforazione cronica, timpanosclerosi).

Un RCT ha comparato l'efficacia del tubicino, con o senza adenoidectomia, rispetto al controllo nel migliorare la qualità della vita del bambino con OMAR e della sua famiglia (Kujala *et al.*, 2012): nessuno dei parametri considerati (preoccupazione della famiglia, stress emotivo, sofferenza fisica, limitazione delle attività, perdita dell'udito, alterazioni del linguaggio) migliora nei gruppi di intervento rispetto al controllo.

**RACCOMANDAZIONE
FORTE**

Non si dovrebbero abitualmente **utilizzare i drenaggi transtimpanici**; si tratta di un intervento di non dimostrata efficacia nelle OMAR, non migliora la qualità di vita del bambino e della sua famiglia e può avere effetti avversi.

Raccomandazione basata su studi di elevata e moderata qualità, parzialmente coerenti nei risultati e trasferibili alla popolazione di interesse. Il bilancio rischi/benefici è generalmente a sfavore dell'utilizzo dei tubicini, peraltro scarsamente utilizzati nella realtà regionale per le OMAR (a differenza che negli Stati Uniti). Questa raccomandazione è applicabile nel contesto dell'Emilia-Romagna.

D'accordo 18/18

In caso di episodi ripetuti di otite media acuta, la terapia del singolo episodio non si differenzia da quella precedentemente descritta. Un fattore determinante ai fini della scelta della molecola è l'intervallo di tempo trascorso dall'ultimo utilizzo di amoxicillina: se inferiore ai 30 giorni il rischio di resistenza è maggiore e si raccomanda quindi di utilizzare in prima battuta l'associazione con l'acido clavulanico.

**RACCOMANDAZIONE
FORTE**

Per la terapia dell'episodio acuto in un bambino con OMAR si raccomanda di utilizzare:

- **amoxicillina** (75 mg/Kg/die in tre somministrazioni) se non si è fatto uso di questa molecola nei 30 giorni precedenti
- **amoxicillina-acido clavulanico** (75 mg/Kg/die in tre somministrazioni, riferito alla componente di amoxicillina) se si è fatto uso di amoxicillina nei 30 giorni precedenti
- in caso di non risposta a queste molecole, **ceftriaxone** IM (50 mg/Kg/dose una volta al giorno per 3 giorni)

Nel sospetto di una complicanza è utile un approfondimento diagnostico e l'eventuale invio al secondo livello.

Raccomandazione basata su studi di elevata e moderata qualità, coerenti nei risultati e trasferibili alla popolazione di interesse. Il bilancio rischi/benefici è a favore della raccomandazione. Questa raccomandazione è applicabile nel contesto dell'Emilia-Romagna.

D'accordo 16/18

7. Altri aspetti della gestione delle otiti medie acute

Quesito 8.

Quando è necessario inviare a un secondo livello di cura un bambino con OMA?

Solo una delle linee guida individuate tratta l'aspetto dell'invio del bambino con OMA allo specialista otorinolaringoiatra (BMCA, 2010); non sono stati trovati altri recenti riferimenti in letteratura.

C'è l'indicazione all'invio urgente, comunque in ambiente ospedaliero, nel sospetto di complicanze quali la paralisi del facciale e la mastoidite (eventi rari, non sempre preceduti da episodi di OMA) (Thompson *et al.*, 2009; il sospetto di mastoidite si pone in presenza di febbre, otalgia persistente e pulsante, otorrea purulenta, segni di flogosi della cute sovrastante il processo mastoideo (iperemia, tensione, calore, dolore ed eventualmente fluttuazione), il padiglione auricolare è tipicamente dislocato lateralmente e in basso (BMCA, 2010).

L'invio non urgente è invece indicato in caso di necessità di valutare l'udito. Nel 40% circa degli episodi di otite media acuta nell'orecchio medio residua essudato sterile, il cui riassorbimento è lento e richiede almeno un mese di tempo (nel 10% dei casi l'essudato può perdurare fino a tre mesi). Questo generalmente non si associa a riduzione dell'udito (SIGN, 2003). Nei casi di sospetta riduzione dell'udito persistente oltre i tre mesi, il bambino dovrebbe essere inviato all'otorinolaringoiatra (BMCA, 2010; SIGN, 2003).

OPINIONE DEL PANEL

Si consiglia di inviare il bambino con **urgenza** in ospedale in caso di sospetta complicanza come la **paralisi del facciale** e la **mastoidite**.

Si consiglia di inviare il bambino all'otorinolaringoiatra per una **valutazione dell'udito** in caso di:

- persistenza di essudato nell'orecchio medio per più di 3 mesi
- sospetta riduzione dell'udito per più di 3 mesi

Quesito 9.

Che cosa e come comunicare ai genitori di un bambino con otite media acuta?

Le linee guida consultate non affrontano il tema della modalità di comunicazione con i genitori dei bambini con otite media acuta, ma si concentrano sulle indicazioni da dare ai genitori riguardo a:

- prevenzione delle OMA: allattamento al seno esclusivo per 6 mesi, evitare l'esposizione al fumo di sigaretta, lavaggio delle mani;
- strategia di vigile attesa;
- adeguata analgesia;
- evoluzione naturale della malattia;
- eventuale modalità e tempi della terapia antibiotica.

Diversi studi hanno valutato l'importanza della comunicazione medico-genitori per aumentare l'adesione alla strategia della vigile attesa, alle misure preventive e a quelle terapeutiche. Due *survey* finlandesi condotte a 5 anni di distanza hanno confermato il ruolo cruciale del medico come fonte privilegiata e affidabile di informazioni relative alla salute e all'utilizzo di farmaci (Holappa *et al.*, 2012; Närhi, 2007). Strumenti utili a migliorare la comprensione e la comunicazione sono i materiali scritti rivolti ai pazienti, che nelle stesse *survey* sono riconosciuti come fonti affidabili di informazioni in una percentuale molto prossima a quella dei medici, superiore a quella di infermieri e farmacisti (Holappa *et al.*, 2012; Närhi, 2007).

L'importanza dei materiali informativi rivolti ai pazienti è sottolineata da uno studio che valuta le strategie più utilizzate dalle ditte produttrici di farmaci (Schramm *et al.*, 2007): il pieghevole (*leaflet*) è il più frequente. Due studi condotti in Germania valutano l'efficacia di una strategia per ridurre l'uso inappropriato di antibiotici; pieghevoli e poster negli studi dei medici - associati a una buona strategia di comunicazione del curante - risultano efficaci (Altiner *et al.*, 2007), anche presso gruppi di pazienti appartenenti a minoranze etniche (Sahlan *et al.*, 2008). È importante però che il materiale sia scritto con linguaggio semplice: 321 pazienti con varia competenza alfabetica funzionale o *health literacy* (22% del campione aveva bassa *health literacy*) hanno espresso il loro gradimento rispetto a *leaflet* informativi: se il materiale non usa un linguaggio semplice non viene preso in considerazione dal paziente, neppure da quello con buona competenza alfabetica funzionale (Shaw *et al.*, 2009); in questo studio la relazione e la comunicazione diretta fra medico e paziente risultano cruciali per assicurare la comprensione e l'adesione del paziente alle indicazioni ricevute.

Un gruppo di studio regionale ha riscontrato che la cosiddetta "comunicazione efficace" (comunicazione che si conclude con una verifica tramite domande di quanto il paziente ha compreso del messaggio dato dal curante) migliora la *compliance* del paziente e riduce la richiesta di ulteriori chiarimenti e di nuove consulenze.¹³

¹³ <http://salute.regione.emilia-romagna.it/news/newsletter/2013/health-literacy-capirsi-fa-bene-alla-salute> (ultimo accesso maggio 2015)

L'attenzione dei professionisti per una comunicazione efficace, anche nei confronti della crescente quota di assistiti la cui prima lingua non sia l'italiano, può essere un aspetto da affrontare nei piani di implementazione locale, tra gruppi di pediatri e di medici di medicina generale.

**RACCOMANDAZIONE
FORTE**

Si raccomanda di fornire sistematicamente ai genitori di bambini con OMA l'**informazione** relativa a prevenzione, storia naturale dell'infezione, vigile attesa, uso degli antidolorifici, terapia antibiotica e *follow up*, e di verificarne la comprensione.

L'uso di materiale scritto può aumentare l'adesione alle scelte terapeutiche proposte e soddisfare le attese dei genitori.

Raccomandazione basata su studi di moderata qualità e opinione di esperti; clinicamente rilevante e fattibile. Il bilancio costi/benefici varia nelle diverse realtà in considerazione delle diverse modalità organizzative, dei costi e della capacità di instaurare una buona comunicazione fra la famiglia, il professionista di riferimento (PLS o MMG) ed eventualmente l'otorinolaringoiatra.

D'accordo 18/18

8. Implementazione della linea guida e monitoraggio

8.1. Strumenti

La linea guida verrà diffusa fra i professionisti delle Aziende sanitarie secondo un piano di presentazione e discussione dei documenti concordato fra Regione e Aziende sanitarie. Al presente documento si affianca un formato breve per i professionisti contenente le raccomandazioni, i dati aggiornati relativi alle resistenze in Emilia-Romagna e le tabelle con i dosaggi dei farmaci antidolorifici e antibiotici.

Una campagna rivolta specificamente ai pediatri di libera scelta, ai bambini e alle famiglie si svolgerà contemporaneamente tramite la diffusione di materiale scritto (pieghevoli) e l'affissione di poster negli ambulatori pediatrici con messaggi relativi all'uso responsabile di antibiotici. Nelle scuole i poster si concentreranno invece sull'importanza e modalità del lavaggio delle mani. Lo sviluppo di altri possibili strumenti informativi sulle misure preventive è previsto nel corso del prossimo biennio.

8.2. Monitoraggio

L'applicazione e l'efficacia delle raccomandazioni contenute nella linea guida saranno monitorate grazie al rilievo dei seguenti indicatori (calcolati in ambito regionale e per singola Azienda sanitaria):

- tasso di prescrizioni di antibiotici nella fascia di età 0-14 anni ;
- tasso di trattamenti antibiotici nella fascia di età 0-14 anni;
- distribuzione percentuale di prescrizioni di antibiotici nella fascia di età 0-14 anni suddiviso per classe di antibiotici;
- rapporto fra prescrizioni di amoxicillina e amoxicillina associata ad acido clavulanico.

In particolare ci si aspetta che l'applicazione delle raccomandazioni contenute in questa linea guida portino le seguenti modifiche:

- riduzione del tasso di prescrizioni e trattamenti antibiotici nella fascia di età 0-14 anni, soprattutto nella fascia di età compresa fra i 12 mesi e i 6 anni;
- riduzione del tasso di prescrizioni di amoxicillina associata a inibitore delle beta-lattamasi, di cefalosporine e di macrolidi nella fascia di età 0-14 anni;
- aumento del rapporto fra prescrizioni di amoxicillina e amoxicillina associata ad acido clavulanico.

Il rilievo dei dati di prescrizione è assicurato dal sistema di controllo delle prescrizioni in Emilia-Romagna, con pubblicazione annuale del rapporto regionale (Gagliotti *et al.*, 2014).

Referenze

- AAP - American Academy of Pediatrics. Section on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics*, 129: e827-e841, 2012.
- AAP - American Academy of Pediatrics; Lieberthal AS, Carroll AE, Chonmaitree T, Ganiats TG, Hoberman A, Jackson MA, Joffe MD, Miller DT, Rosenfeld RM, Sevilla XD, Schwartz RH, Thomas PA, Tunkel DE. The diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics*, 131: e964-e999, 2013.
- AIFA - *Nota informativa importante Panacef/Cefaclor: Reazioni avverse nei bambini Aggiornamento delle informazioni di sicurezza*. 12/4/2007.
<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/nota-informativa-importante-su-panacefcefaclor-17042007> (ultimo accesso aprile 2015)
- Alho OP. How common is recurrent acute otitis media? *Acta Otolaryngol Suppl*, 529: 8-10, 1997.
- Alho OP, Laara E, Oja H. What is the natural history of recurrent acute otitis media in infancy? *J Fam Pract*, 43: 258-264, 1996.
- Altiner A, Brockmann S, Sielk M, Wilm S, Wegscheider K, Abholz HH. Reducing antibiotic prescriptions for acute cough by motivating GPs to change their attitudes to communication and empowering patients: a cluster-randomized intervention study. *J Antimicrob Chemother*, 60: 638-644, 2007.
- Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT, Haugh MC, Henry D, Hill S, Jaeschke R, Leng G, Liberati A, Magrini N, Mason J, Middleton P, Mrukowicz J, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schunemann HJ, Edejer TT, Varonen H, Vist GE, Williams JW Jr, Zaza S; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*, 328: 1490, 2004.
- Azarpazhooh A, Limeback H, Lawrence HP, Shah PS. Xylitol for preventing acute otitis media in children up to 12 years of age. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2011, Nov 9; (11):CD007095.
- Bach JF. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med*, 347: 911-920, 2002.
- BCMA - British Columbia Medical Services Commission. *Otitis media: acute otitis media (AOM) & otitis media with effusion (OME)*. Victoria (BC), Gennaio 2010.
- Bezáková N, Damoiseaux RA, Hoes AW, Schilder AG, Rovers MM. Recurrence up to 3.5 years after antibiotic treatment of acute otitis media in very young Dutch children: survey of trial participants. *BMJ*, 338: b2525, 2009.
- Bingen E, Cohen R, Jourenkova N, Gehanno P. Epidemiologic study of conjunctivitis-otitis syndrome. *Pediatr Infect Dis J*, 24: 731-732, 2005.

- Block SL, Heikkinen T, Toback SL, Zheng W, Ambrose CS. The efficacy of live attenuated influenza vaccine against influenza-associated acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J*, 30: 203-207, 2011.
- Bodor FF. Systemic antibiotics for treatment of the conjunctivitis-otitis media syndrome. *Pediatr Infect Dis J*, 8: 287-290, 1989.
- Brown CE, Magnuson B. On the physics of the infant feeding bottle and middle ear sequela: ear disease in infants can be associated with bottle feeding. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 54: 13-20, 2000.
- Can Ped Soc - Canadian Paediatric Society. Infectious Diseases and Immunization Committee. Forgie S, Zhanel G, Robinson J Management of acute otitis media. *Paediatr Child Health*, 14: 457-460, 2009.
- Casey JR, Block S, Puthoor P, Hedrick J, Almudevar A, Pichichero ME. A simple scoring system to improve clinical assessment of acute otitis media. *Clin Pediatr (Phila)*, 50: 623-629, 2011.
- Chao JH, Kunkov S, Reyes LB, Lichten S, Crain EF. Comparison of two approaches to observation therapy for acute otitis media in the emergency department. *Pediatrics*, 121: e1352-e1356, 2008.
- Coco A, Vernacchio L, Horst M, Anderson A. Management of acute otitis media after publication of the 2004 AAP and AAFP clinical practice guideline. *Pediatrics*, 125: 214-220, 2010.
- Cohen R, Bingen E, Levy C, Thollot F, Boucherat M, Derx V, Varon E. Nasopharyngeal flora in children with acute otitis media before and after implementation of 7 valent pneumococcal conjugate vaccine in France. *BMC Infect Dis*, 12: 52, 2012.
- Dagan R, Leibovitz E, Greenberg D, Yagupsky P, Fliss DM, Leiberman A. Early eradication of pathogens from middle ear fluid during antibiotic treatment of acute otitis media is associated with improved clinical outcome. *Pediatr Infect Dis J*, 17: 776-782, 1998.
- Dagan R. The use of pharmacokinetic/pharmacodynamic principles to predict clinical outcome in paediatric acute otitis media. *Int J Antimicrob Agents*, 30 (Suppl 2): S127-S130, 2007.
- Danhauer JL, Johnson CE, Corbin NE, Bruccheri KG. Xylitol as a prophylaxis for acute otitis media: systematic review. *Int J Audiol*, 49: 754-761, 2010.
- Di Mario S, Gagliotti C, Asciano M, Benaglia G, Boschi G, Dodi I, Gregori G, Tamburini P, Moro ML. *Otite media acuta in età pediatrica. Linea guida regionale*. Dossier n. 154. Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna, Bologna, luglio 2007.
<http://assr.regione.emilia-romagna.it/it/servizi/pubblicazioni/dossier/doss154>
(ultimo accesso aprile 2015)
- Di Pierro F, Donato G, Fomia F, Adami T, Careddu D, Cassandro C, Albera R. Preliminary pediatric clinical evaluation of the oral probiotic *Streptococcus salivarius* K12 in preventing recurrent pharyngitis and/or tonsillitis caused by *Streptococcus pyogenes* and recurrent acute otitis media. *Int J Gen Med*, 5: 991-997, 2012.
- Eidelman AI. Breastfeeding and the use of human milk: an analysis of the American Academy of Pediatrics 2012 Breastfeeding Policy Statement. *Breastfeed Med*, 7: 323-324, 2012.

- EUCAST - European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. *Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters*. EUCAST, Version 3.1, 2013.
- Fortanier AC, Venekamp RP, Boonacker CW, Hak E, Schilder AG, Sanders EA, Damoiseaux RA. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing otitis media. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2014, Apr 2; 4:CD001480.
- Gagliotti C, Buttazzi R, Nobilio L, Tomesani A, Alboresi S, Moro ML. Uso di antibiotici sistemici e resistenze antibiotiche nella popolazione pediatrica dell'Emilia-Romagna. Rapporto. Regione Emilia-Romagna, Bologna, ottobre 2006.
<http://assr.regione.emilia-romagna.it/it/servizi/pubblicazioni/rapporti-documenti/uso-antibiotici-popolazione-pediatrica-2006> (ultimo accesso maggio 2015)
- Gagliotti C, Buttazzi R, Moro ML, Di Mario S. Uso di antibiotici e resistenze antimicrobiche in età pediatrica. Rapporto Emilia-Romagna 2013. Bologna. Agenzia sanitaria e sociale dell'Emilia-Romagna, luglio 2014.
<http://assr.regione.emilia-romagna.it/it/servizi/pubblicazioni/rapporti-documenti/uso-antibiotici-resistenze-eta-pediatrica-2013> (ultimo accesso maggio 2015)
- Garavello W, Di Bernardino F, Romagnoli M, Sambataro G, Gaini RM. Nasal rinsing with hypertonic solution: an adjunctive treatment for pediatric seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *Int Arch Allergy Immunol*, 137: 310-314, 2005.
- Gelardi M, Iannuzzi L, Greco Miani A, Cazzaniga S, Naldi L, De Luca C, Quaranta N. Double-blind placebo-controlled randomized clinical trial on the efficacy of Aerosal in the treatment of sub-obstructive adenotonsillar hypertrophy and related diseases. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 77: 1818-1824, 2013.
- Glasziou PP, Del Mar CB, Sanders SL, Hayem M. Antibiotics for acute otitis media in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2004, Issue 1. Art. No.: CD000219.
- Grilli R. *AGREE. Uno strumento per la valutazione della qualità delle linee guida*. Dossier n. 60. Agenzia sanitaria regionale dell'Emilia-Romagna, Bologna, 2002.
<http://assr.regione.emilia-romagna.it/it/servizi/pubblicazioni/dossier/doss060> (ultimo accesso aprile 2015)
- Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, Addrizzo-Harris D, Hylek EM, Phillips B, Raskob G, Lewis SZ, Schunemann H. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an American college of chest physicians task force. *Chest*, 129: 174-181, 2006.
- Hautalahti O, Renko M, Tapiainen T, Kontiokari T, Pokka T, Uhari M. Failure of xylitol given three times a day for preventing acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J*, 26: 423-427, 2007.
- Heikkinen T, Block SL, Toback SL, Wu X, Ambrose CS. Effectiveness of intranasal live attenuated influenza vaccine against all-cause acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J*, 32: 669-674, 2013.
- Holappa M, Ahonen R, Vainio K, Hämeen-Anttila K. Information sources used by parents to learn about medications they are giving their children. *Res Social Adm Pharm*, 8: 579-584, 2012.

- Ip S, Chung M, Raman G, Trikalinos TA, Lau J. A summary of the Agency for Healthcare Research and Quality's evidence report on breastfeeding in developed countries. *Breastfeed Med*, 4 (Suppl 1): S17-S30, 2009.
- Isla A, Trocóniz IF, Canut A, Labora A, Martín-Herrero JE, Pedraz JL, Gascón AR. Pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation of amoxicillin, amoxicillin/clavulanate and ceftriaxone in the treatment of paediatric acute otitis media in Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 29: 167-173, 2011.
- Jefferson T, Del Mar CB, Dooley L, Ferroni E, Al-Ansary LA, Bawazeer GA, van Driel ML, Nair S, Jones MA, Thorning S, Conly JM. Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2011, Jul 6; (7):CD006207.
- Jefferson T, Rivetti A, Di Pietrantonj C, Demicheli V, Ferroni E. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2012, Aug 15; 8:CD004879
- Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Drug allergy: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 105: 259-273, 2010.
- Kaila B, Taback SP. The effect of day care exposure on the risk of developing type 1 diabetes: a meta-analysis of case-control studies. *Diabetes Care*, 24: 1353-1358, 2001.
- Kassel JC, King D, Spurling GK. Saline nasal irrigation for acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2010, Mar 17; (3):CD006821.
- Khan KS, Coomarasamy A. Searching for evidence to inform clinical practice. *Current Obstetrics and Gynaecology*, 14: 142-146, 2004.
- Klein JO. Otitis media. *Clin Infect Dis*, 19: 823-832, 1994.
- Kliegman R, Stanton B, St. Geme J, Schor N, Behrman R. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 19th edition, 2011.
- Kujala T, Alho OP, Luotonen J, Kristo A, Uhari M, Renko M, Kontiokari T, Pokka T, Koivunen P. Tympanostomy with and without adenoidectomy for the prevention of recurrences of acute otitis media: a randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis J*, 31: 565-569, 2012.
- Lass J, Odlind V, Irs A, Lutsar I. Antibiotic prescription preferences in paediatric outpatient setting in Estonia and Sweden. *Springerplus*, 2: 124, 2013.
- Le Saux N, Gaboury I, Baird M, Klassen TP, MacCormick J, Blanchard C, Pitters C, Sampson M, Moher D. A randomized, double-blind, placebo-controlled noninferiority trial of amoxicillin for clinically diagnosed acute otitis media in children 6 months to 5 years of age. *CMAJ*, 172: 335-341, 2005.
- Leach AJ, Morris PS. Antibiotics for the prevention of acute and chronic suppurative otitis media in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2006, Oct 18; (4):CD004401.
- Liese JG, Silfverdal SA, Giaquinto C, Carmona A, Larcombe JH, Garcia-Sicilia J, Fuat A, Garces-Sanchez M, Basanta ML, Hiraldo EM, Cantarutti L, Kroeniger W, Vollmar J, Holl K, Pirçon JY, Rosenlund MR. Incidence and clinical presentation of acute otitis media in children aged <6 years in European medical practices. *Epidemiol Infect*, 142: 1778-1788, 2014.

- Lilford RJ, Richardson A, Stevens A, Fitzpatrick R, Edwards S, Rock F, Hutton JL. Issues in methodological research: perspectives from researchers and commissioners. *Health Technol Assess*, 5: 1-57, 2001.
- Little P, Moore M, Kelly J, Williamson I, Leydon G, McDermott L, Mullee M, Stuart B; PIPS Investigators. Delayed antibiotic prescribing strategies for respiratory tract infections in primary care: pragmatic, factorial, randomized controlled trial. *BMJ*, 348: g1606, 2014.
- Liu K, Kaur R, Almudevar A, Pichichero ME. Higher serum levels of interleukin 10 occur at onset of acute otitis media caused by *Streptococcus pneumoniae* compared to *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis*. *Laryngoscope*, 123: 1500-1505, 2013.
- Lumeng JC, Gannon K, Appugliese D, Cabral HJ, Zuckerman B. Preschool child care and risk of overweight in 6- to 12-year-old children. *Int J Obes (Lond)*, 29: 60-66, 2005.
- Manzoli L, Schioppa F, Boccia A, Villari P. The efficacy of influenza vaccine for healthy children: a meta-analysis evaluating potential sources of variation in efficacy estimates including study quality. *Pediatr Infect Dis J*, 26: 97-106, 2007.
- Marchetti F, Ronfani L, Nibali SC, Tamburlini G; Italian Study Group on Acute Otitis Media. Delayed prescription may reduce the use of antibiotics for acute otitis media: a prospective observational study in primary care. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 159: 679-684, 2005.
- Marchisio P, Esposito S, Bianchini S, Dusi E, Fusi M, Nazzari E, Picchi R, Galeone C, Principi N. Efficacy of injectable trivalent virosomal-adjuvanted inactivated influenza vaccine in preventing acute otitis media in children with recurrent complicated or noncomplicated acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J*, 28: 855-859, 2009.
- Marchisio P, Cantarutti L, Sturkenboom M, Girotto S, Picelli G, Dona D, Scamarcia A, Villa M, Giaquinto C; Pedianet. Burden of acute otitis media in primary care pediatrics in Italy: a secondary data analysis from the Pedianet database. *BMC Pediatrics*, 12: 185, 2012.
- Marchisio P, Bianchini S, Baggi E, Fattizzo M, Galeone C, Torretta S, Principi N, Esposito S. A retrospective evaluation of microbiology of acute otitis media complicated by spontaneous otorrhea in children living in Milan, Italy. *Infection*, 41: 629-635, 2013.
- Martin JM, Hoberman A, Paradise JL, Barbadora KA, Shaikh N, Bhatnagar S, Shope T, Block SL, Haralam MA, Kurs-Lasky M, Colborn DK, Green M. Emergence of *Streptococcus pneumoniae* serogroups 15 and 35 in nasopharyngeal cultures from young children with acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J*, 33: e286-e290, 2014.
- Marzuillo P, Guarino S, Barbi E. Paracetamol: a focus for the general pediatrician. *Eur J Pediatr*, 173: 415-425, 2014.
- McDonald S, Langton H, Nunez DA. Grommets (ventilation tubes) for recurrent acute otitis media in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2008, Oct 8; (4):CD004741.
- Minute M, Massaro M, Barbi E. Trattamento del dolore in pronto soccorso. *Pediatria d'urgenza*, 42: 143-150, 2012.
- Mitchell EA, Freemantle J, Young J, Byard RW. Scientific consensus forum to review the evidence underpinning the recommendations of the Australian SIDS and Kids Safe Sleeping Health Promotion Programme - October 2010. *J Paediatr Child Health*, 48: 626-633, 2012.

- Närhi U. Sources of medicine information and their reliability evaluated by medicine users. *Pharm World Sci*, 29: 688-694, 2007.
- NICE - National Institute for Health and Clinical Excellence. Centre for Clinical Practice. Respiratory tract infections - antibiotic prescribing. *Prescribing of antibiotics for self-limiting respiratory tract infections in adults and children in primary care* (Clinical guideline, n. 69). Londra (UK), luglio 2008, ribadita nel 2012.
- Niemelä M, Uhari M, Hannuksela A. Pacifiers and dental structure as risk factors for otitis media. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 29: 121-127, 1994.
- Niemelä M, Uhari M, Möttönen M. A pacifier increases the risk of recurrent acute otitis media in children in day care centers. *Pediatrics*, 96: 884-888, 1995.
- Palmu AA, Herva E, Savolainen H, Karma P, Mäkelä PH, Kilpi TM. Association of clinical signs and symptoms with bacterial findings in acute otitis media. *Clin Infect Dis*, 38: 234-242, 2004.
- Paolucci C, Moschella L, Pascucci MG, Finarelli AC, Bedeschi E. *Coperture vaccinali nell'infanzia e nell'adolescenza - Anno 2013*. Bologna. Servizio sanità pubblica, Direzione generale Sanità e politiche sociali, Regione Emilia-Romagna, novembre 2014.
http://salute.regione.emilia-romagna.it/documentazione/rapporti/Coperture%20vaccinali%20infa_adol_2013.pdf
(ultimo accesso maggio 2015)
- Papsin B, McTavish A. Saline nasal irrigation: Its role as an adjunct treatment. *Can Fam Physician*, 49: 168-173, 2003.
- Pichichero ME, Casey JR. Safe use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 136: 340-347, 2007.
- Pichichero ME, Reed MD. Variations in amoxicillin pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters may explain treatment failures in acute otitis media. *Paediatr Drugs*, 11: 243-249, 2009.
- Rajanayagam J, Bishop JR, Lewindon PJ, Evans HM. Paracetamol-associated acute liver failure in Australian and New Zealand children: high rate of medication errors. *Arch Dis Child*, 100: 77-80, 2015.
- Rosenblut A, Santolaya ME, Gonzalez P, Borel C, Cofre J. Penicillin resistance is not extrapolable to amoxicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae* isolated from middle ear fluid in children with acute otitis media. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 115: 186-190, 2006.
- Rovers MM, Glasziou P, Appelman CL, Burke P, McCormick DP, Damoiseaux RA, Gaboury I, Little P, Hoes AW. Antibiotics for acute otitis media: a meta-analysis with individual patient data. *Lancet*, 386: 1429-1435, 2006.
- Rovers MM, Numans ME, Langenbach E, Grobbee DE, Verheij TJ, Schilder AG. Is pacifier use a risk factor for acute otitis media? A dynamic cohort study. *Fam Pract*, 25: 233-236, 2008.
- Sahlan S, Wollny A, Brockmann S, Fuchs A, Altiner A. Reducing unnecessary prescriptions of antibiotics for acute cough: adaptation of a leaflet aimed at Turkish immigrants in Germany. *BMC Fam Pract*, 9: 57, 2008.
- Salah M, Abdel-Aziz M, Al-Farok A, Jebrini A. Recurrent acute otitis media in infants: analysis of risk factors. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 77: 1665-1669, 2013.

- Schramm J, Andersen M, Vach K, Kragstrup J, Kampmann JP, Søndergaard J. Promotional methods used by representatives of drug companies: a prospective survey in general practice. *Scand J Prim Health Care*, 25: 93-97, 2007.
- Semple S, Apsley A, Ibrahim T, Turner S, Cherrie J. Fine particulate matter concentrations in smoking households: just how much secondhand smoke do you breathe in if you live with a smoker who smokes indoors? *Tob Control*, October 2014-051635 (Epub ahead of print).
- Sexton S, Natale R. Risks and benefits of pacifiers. *Am Fam Physician*, 79: 681-685, 2009.
- Shaikh N, Hoberman A, Paradise JL, Wald ER, Switze GE, Kurs-Lasky M, Colborn DK, Kearney DH, Zoffel LM. Development and preliminary evaluation of a parent-reported outcome instrument for clinical trials in acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J*, 28: 5-8, 2009.
- Shaw A, Ibrahim S, Reid F, Ussher M, Rowlands G. Patients' perspectives of the doctor-patient relationship and information giving across a range of literacy levels. *Patient Educ Couns*, 75: 114-120, 2009.
- SIGN - Scottish Intercollegiate Guidelines Network. *Diagnosis and management of childhood otitis media in primary care*. A national clinical guideline. Edinburgh (Scotland), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN publication n. 66, 2003.
- SIP - Società italiana di pediatria. Principi N, Marchisio P, Bellussi L. *Otite media acuta: dalla diagnosi alla prevenzione. Linee guida italiane sulla diagnosi e prevenzione dell'otite media acuta*. Febbraio 2010.
- Spijkerman J, Prevaes SM, van Gils EJ, Veenhoven RH, Bruin JP, Bogaert D, Wijmenga-Monsuur AJ, van den Dobbelsteen GP, Sanders EA. Long-term effects of pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal carriage of *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *H. influenzae* and *M. catarrhalis*. *PLoS One*, 7: e39730, 2012.
- Strachan DP, Cook DG. Health effects of passive smoking. 4. Parental smoking, middle ear disease and adenotonsillectomy in children. *Thorax*, 53: 50-56, 1998.
- STRAMA, Smittskiddsinstitutet. Swedres 2009. *A Report on Swedish Antimicrobial Utilisation and Resistance in Human Medicine*. 2009.
<http://www.strama.se/uploads/docs/Swedres%202009%20final%20version.pdf>
(ultimo accesso maggio 2015)
- Sugita G, Hotomi M, Sugita R, Kono M, Togawa A, Yamauchi K, Funaki T, Yamanaka N. Genetic characteristics of *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pneumoniae* isolated from children with conjunctivitis-otitis media syndrome. *J Infect Chemother*, 20: 493-497, 2014.
- Tähtinen PA, Boonacker CW, Rovers MM, Schilder AG, Huovinen P, Liuksila PR, Ruuskanen O, Ruohola A. Parental experiences and attitudes regarding the management of acute otitis media. A comparative questionnaire between Finland and The Netherlands. *Fam Pract*, 26: 488-492, 2009.
- Tähtinen PA, Laine MK, Ruuskanen O, Ruohola A. Delayed versus immediate antimicrobial treatment for acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J*, 31: 1227-1232, 2012.
- Tamburlini G. Nido, miracoloso nido. *Medico e Bambino*, 7: 415-416, 2013a.

- Tamburlini G. Frequenza al nido e rischio di malattia cronica e di problemi comportamentali. *Medico e Bambino*, 7: 456-458, 2013b.
- Tapiainen T, Luotonen L, Kontiokari T, Renko M, Uhari M. Xylitol administered only during respiratory infections failed to prevent acute otitis media. *Pediatrics*, 109: E19, 2002.
- Task Force on Sudden Infant Death Syndrome, Moon RY. SIDS and other sleep-related infant deaths: expansion of recommendations for a safe infant sleeping environment. *Pediatrics*, 128: 1030-1039, 2011.
- Teele DW, Klein JO, Rosner B. Epidemiology of otitis media during the first seven years of life in children in greater Boston: a prospective, cohort study. *J Infect Dis*, 160: 83-94, 1989.
- Thompson PL, Gilbert RE, Lon PF et al. Effect of antibiotics for otitis media and mastoiditis in children: a retrospective cohort study using the United Kingdom General Practice Research Database. *Pediatrics*, 123: 424-430, 2009.
- Torretta S, Marchisio P, Cappadona M, Baggi E, Pignataro L. Habitual use of push and pull plastic bottle caps is more prevalent among children with recurrent acute otitis media. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 77: 1179-1182, 2013.
- Uhari M, Kontiokari T, Koskela M, Niemela M. Xylitol chewing gum in prevention of acute otitis media: double blind randomised trial. *BMJ*, 313: 1180-1184, 1996.
- Uhari M, Kontiokari T, Niemela M. A novel use of xylitol sugar in preventing acute otitis media. *Pediatrics*, 102: 879-884, 1998.
- Uijen JH, Bindels PJ, Schellevis FG, van der Wouden JC. ENT problems in Dutch children: trends in incidence rates, antibiotic prescribing and referrals 2002-2008. *Scand J Prim Health Care*, 29: 75-79, 2011.
- Uitti JM, Laine MK, Tähtinen PA, Ruuskanen O, Ruohola A. Symptoms and otoscopic signs in bilateral and unilateral acute otitis media. *Pediatrics*, 131: e398-e405, 2013.
- Urayama KY, Buffler PA, Gallagher ER, Ayoob JM, Ma X. A meta-analysis of the association between day-care attendance and childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Int J Epidemiol*, 39: 718-732, 2010.
- van Buchem FL, Dunk JHM, van't Hof MA. Therapy of acute otitis media: myringotomy, antibiotics, or neither? A double blind study in children. *Lancet*, ii: 883-887, 1981.
- van der Linden M, Imöhl M, Busse A, Rose M, Adam D. Bacterial spectrum of spontaneously ruptured otitis media in the era of pneumococcal conjugate vaccination in Germany. *Eur J Pediatr*, 2014 Aug 30. [Epub ahead of print]
- Venekamp RP, Sanders S, Glasziou PP, Del Mar CB, Rovers MM. Antibiotics for acute otitis media in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013, Jan 31; 1:CD000219.
- Vernacchio L, Vezina RM, Mitchell AA. Management of acute otitis media by primary care physicians: trends since the release of the 2004 American Academy of Pediatrics/American Academy of Family Physicians clinical practice guideline. *Pediatrics*, 120: 281-287, 2007.
- Vernacchio L, Corwin MJ, Vezina RM, Pelton SI, Feldman HA, Coyne-Beasley T, Mitchell AA. Xylitol syrup for the prevention of acute otitis media. *Pediatrics*, 133: 289-295, 2014.

- Vodicka TA, Thompson M, Lucas P, Heneghan C, Blair PS, Buckley DI, Redmond N, Hay AD; TARGET Programme team. Reducing antibiotic prescribing for children with respiratory tract infections in primary care: a systematic review. *Br J Gen Pract*, 63: e445-e454, 2013.
- Warren-Gash C, Fragaszy E, Hayward AC. Hand hygiene to reduce community transmission of influenza and acute respiratory tract infection: a systematic review. *Influenza Other Respir Viruses*, 7: 738-749, 2013.
- WHO-World Health Organization. *The WHO Child Growth Standards*. Ginevra 2009. <http://www.who.int/childgrowth/standards/en/> (ultimo accesso maggio 2015)
- Young J, Watson K, Ellis L, Raven L. Responding to evidence: breastfeed baby if you can--the sixth public health recommendation to reduce the risk of sudden and unexpected death in infancy. *Breastfeed Rev*, 20: 7-15, 2012.
- Zachrisson HD, Dearing E, Lekhal R, Toppelberg CO. Little evidence that time in child care causes externalizing problems during early childhood in Norway. *Child Dev*, 84: 1152-1170, 2013.
- Zhang Y, Xu M, Zhang J, Zeng L, Wang Y, Zheng QY. Risk factors for chronic and recurrent otitis media-a meta-analysis. *PLoS One*, 9: e86397, 2014.

Allegati

Allegato 1.

Campagna informativa sull'uso responsabile degli antibiotici



Ulteriori materiali sono scaricabili all'indirizzo

<http://salute.regione.emilia-romagna.it/campagne/antibiotici.-e-un-peccato-usarli-male-efficaci-se-necessari-dannosi-se-ne-abusi> (ultimo accesso maggio 2015)

Allegato 2.

Aspetti della linea guida non condivisi con i revisori esterni

Il processo di revisione della linea guida regionale *Otite media acuta in età pediatrica* ha impegnato 15 revisori esterni, in larga parte pediatri (ospedalieri - universitari e non - e di libera scelta), ma anche epidemiologi, farmacologi, microbiologi e otorinolaringoiatri. I commenti e suggerimenti di modifiche sono stati in larga parte inseriti nella versione finale della linea guida. I suggerimenti dei revisori non accettati dal gruppo di lavoro regionale sono riportati di seguito.

Vaccinazione antinfluenzale

È stato suggerito (Marchisio, Iughetti), che riportare i dati di non efficacia della vaccinazione antinfluenzale nel ridurre gli episodi di otite media acuta potrebbe essere interpretato come una esortazione a non eseguire la vaccinazione stessa.

Nel testo sono state riportate e commentate le prove sull'efficacia dei vaccini antinfluenzali nei confronti di OMA, che depongono per un'assenza di efficacia o per un'efficacia limitata tanto da rendere il bilancio costi e rischi/benefici della vaccinazione sfavorevole. È possibile che nel futuro l'accumularsi di nuovi dati o la produzione di nuovi vaccini porterà a conclusioni differenti, ma al momento non ci sono prove sufficienti per consigliare la vaccinazione antinfluenzale per la prevenzione delle OMA.

Per le altre indicazioni, come scritto nel testo, la vaccinazione non rientra al momento nel calendario vaccinale nazionale, se non per i gruppi a rischio che, come riportato nella Circolare emanata dal Ministero della salute,¹⁴ sono:

- bambini di età superiore ai 6 mesi affetti da patologie che aumentano il rischio di complicanze da influenza, cioè:
 - malattie croniche a carico dell'apparato respiratorio (inclusa asma grave, displasia broncopolmonare, fibrosi cistica, broncopatia cronico ostruttiva - BPCO);
 - malattie dell'apparato cardiocircolatorio, comprese le cardiopatie congenite e acquisite;
 - diabete mellito e altre malattie metaboliche (inclusi gli obesi con BMI >30 e gravi patologie concomitanti);
 - insufficienza renale cronica;
 - malattie degli organi emopoietici ed emoglobinopatie;

¹⁴ Ministero della salute. Dipartimento della prevenzione e della innovazione, Direzione generale della prevenzione - CCM Ufficio V ex DGPREV - Malattie infettive e profilassi internazionale. *Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2014-2015.*

<http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf;jsessionid=M3N2K--519JNUeqUmJjDEQ...s qc3-prd-sal?anno=0&codLeg=49871&parte=1%20&serie>

(ultimo accesso maggio 2015)

- tumori;
- malattie congenite o acquisite che comportino carente produzione di anticorpi, immunosoppressione indotta da farmaci o da HIV;
- malattie infiammatorie croniche e sindromi da malassorbimento intestinali;
- patologie per le quali sono programmati importanti interventi chirurgici;
- patologie associate a un aumentato rischio di aspirazione delle secrezioni respiratorie (ad es. malattie neuromuscolari);
- epatopatie croniche;
- bambini e adolescenti in trattamento a lungo termine con acido acetilsalicilico, a rischio di sindrome di Reye in caso di infezione influenzale;
- individui di qualunque età ricoverati presso strutture per lungodegenti.

Importanza della certezza diagnostica

È stato suggerito (Marchisio) di rafforzare il Paragrafo relativo alla diagnosi, sottolineandone la centralità nella gestione corretta delle otiti medie acute.

Seppure d'accordo, è noto che l'incertezza diagnostica e la sovradiagnosi sono i problemi cruciali nella gestione delle OMA, discussi in innumerevoli studi.

Come esplicitato nell'introduzione, l'obiettivo della linea guida è ridurre l'uso irragionevole di antibiotici. A questo fine, in aggiunta al richiamo all'importanza di una corretta visualizzazione del condotto uditivo esterno, si ritiene utile ribadire il valore dell'uso anche "diagnostico" della vigile attesa, quando siano presenti i criteri per applicarla in sicurezza. Similmente ad altre linee guida internazionali (SIGN, BMCA) non si valuta che la diagnosi tramite otoscopia pneumatica sia irrinunciabile. Inoltre l'otoscopia pneumatica in ambito pediatrico risulta difficilmente accettabile a causa del dolore che evoca in presenza di un'inflammatione della membrana timpanica ed è ancora scarsamente diffusa fra i pediatri italiani.

Utilizzo della vitamina D

È stato suggerito (Marchisio) di inserire una raccomandazione relativa alla supplementazione con vitamina D nei bambini, come mezzo di prevenzione delle OMA.

Una siffatta raccomandazione non è al momento presente in nessuna delle linee guida identificate.

In Pubmed Medline sono stati trovati tre studi sull'argomento:

- Marchisio P *et al.* Vitamin D supplementation reduces the risk of acute otitis media in otitis-prone children. *Pediatr Infect Dis J*, 32: 1055-1060, 2013
- Elemraid MA *et al.* Nutritional factors in the pathogenesis of ear disease in children: a systematic review. *Ann Trop Paediatr*, 29: 85-99, 2009
- Linday LA *et al.* Nutritional supplements as adjunctive therapy for children with chronic/recurrent sinusitis: pilot research. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 68: 785-793, 2004

A parte il primo studio italiano, il secondo si occupa di supplementazioni con vitamina A e zinco per i bambini che vivono in Paesi poveri e il terzo è uno studio pilota sulla supplementazione con olio di fegato di merluzzo per i figli di donne *single*, povere, ispano-americane immigrate negli Stati Uniti.

In attesa di nuovi studi sull'argomento, le prove attualmente disponibili non sembrano sufficienti a inserire questa raccomandazione.

Informazione ai pazienti¹⁵

È stato suggerito (Siani) di produrre materiale informativo per i genitori sull'uso corretto degli antibiotici e sulle principali misure preventive, quali lavaggio delle mani, allattamento al seno e non esposizione al fumo di sigaretta.

Per i primi due argomenti è stata predisposta una campagna informativa iniziata a novembre 2014, che auspicabilmente si ripeterà anche in futuro, con i seguenti materiali sviluppati dalla Regione Emilia-Romagna

Corretto uso degli antibiotici

- video <https://www.youtube.com/watch?v=bRxfr8iDfFA&feature=youtu.be>
- locandina http://salute.regione.emilia-romagna.it/documentazione/materiale-informativo/locandine/locandina-per-gli-ambulatori-dei-medici-di-famiglia-e-pediatri-2014/at_download/file/35x50_antibiotico_mela.pdf
- pieghevole per gli ambulatori dei medici di medicina generale http://salute.regione.emilia-romagna.it/documentazione/materiale-informativo/pubblicazioni/MMG_flyer_antibiotici.pdf
- pieghevole per gli ambulatori dei pediatri di libera scelta http://salute.regione.emilia-romagna.it/documentazione/materiale-informativo/pubblicazioni/PEDIATRI_flyer_antibiotici.pdf

Lavaggio delle mani

- locandina diffusa nelle scuole dell'infanzia e primarie della Regione http://salute.regione.emilia-romagna.it/documentazione/materiale-informativo/locandine/A3_CMYK_locandina_sapone.pdf

Raccogliendo il suggerimento del revisore si è deciso di pianificare lo sviluppo di materiale per la promozione dell'allattamento e la non esposizione al fumo di sigaretta da lanciare nel 2015 e nel 2016 utilizzando gli stessi caratteri delle due campagne in corso.

¹⁵ Tutti i link sono stati verificati a maggio 2015.

Monitoraggio delle complicanze

È stato suggerito (Siani) di monitorare le eventuali complicanze delle otiti medie acute, soprattutto in considerazione della loro maggiore frequenza nelle fasce socialmente svantaggiate.

Il flusso delle schede di dimissione ospedaliera (SDO) è ritenuto non sempre affidabile per il monitoraggio di condizioni che non siano chiaramente e univocamente identificabili.

A meno di implementare studi *ad hoc*, questo suggerimento non potrà quindi essere recepito.

Allegato 3. Focus group con i genitori

Revisione da parte dei genitori
della Linea guida regionale
per l'otite media acuta in età pediatrica (OMA)

Report sintetico



A cura di Luigi Palestini e Vanessa Vivoli

*Area Comunità, equità e partecipazione
Area Sviluppo delle professionalità per l'assistenza e la salute
Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna*

Bologna, Dicembre 2014

<i>N FG realizzati</i>	1 + 1 intervista
<i>Date</i>	15/12/2014
<i>Luogo</i>	Centro "Grosso Tasso" - Bologna Scuole Elementari Chiostri - Bologna
<i>Numero partecipanti per FG</i>	5 + 1
<i>Caratteristiche degli invitati</i>	Genitori e nonni di bambini di età 0-6 anni
<i>Conduttori</i>	Luigi Palestini e Vanessa Vivoli (Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna)
<i>Audioregistrazione</i>	Sì
<i>Committente</i>	Servizio Assistenza distrettuale, medicina generale, pianificazione e sviluppo dei servizi sanitari, Direzione generale Sanità e politiche sociali, Regione Emilia-Romagna

Per informazioni

Simona Di Mario

Direzione generale Sanità e politiche sociali, Regione Emilia-Romagna

Servizio Assistenza distrettuale, medicina generale, pianificazione e sviluppo dei servizi sanitari,
viale Aldo Moro 21 - 40127 Bologna

tel. 051/5277387

e-mail sdimario@regione.emilia-romagna.it

Luigi Palestini

Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna

Area Comunità, equità e partecipazione

viale Aldo Moro 21 - 40127 Bologna

tel. 051/5277452

e-mail lpalestini@regione.emilia-romagna.it

Vanessa Vivoli

Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna

Area Sviluppo delle professionalità per l'assistenza e la salute

viale Aldo Moro 21 - 40127 Bologna

tel. 051/5277182

e-mail vvivoli@regione.emilia-romagna.it

Elementi di revisione emersi

Prevenzione

Allattamento al seno	<ul style="list-style-type: none">• Raccomandazione "soggettiva" - non è detto che sia necessariamente applicabile in tutte le famiglie• Per le mamme che non hanno la possibilità di allattare al seno, questa raccomandazione può diventare frustrante
Fumo di sigaretta	<ul style="list-style-type: none">• Raccomandazione sicuramente applicabile; i partecipanti fumatori segnalano che già la applicano
Lavaggio delle mani	<ul style="list-style-type: none">• Raccomandazione "banale": dal punto di vista dei partecipanti è scontato che quando si ha a che fare con i bambini è necessario avere le mani pulite
Ciuccio, biberon e bottiglie <i>push & pull</i>	<ul style="list-style-type: none">• Secondo alcuni partecipanti, la riduzione di utilizzo di questi strumenti è soggettiva e dipende da quanto il bambino è abituato a farne uso• Tuttavia i partecipanti evidenziano che se ci fosse un'informazione più chiara e precisa da parte dei pediatri sul collegamento tra uso di questi strumenti e rischio di OMA, sarebbero più propensi a disincentivarne l'utilizzo con i propri figli/nipoti
Vaccinazione anti-influenzale	<ul style="list-style-type: none">• La raccomandazione in sé è applicabile: la vaccinazione viene effettuata solo se consigliata dal pediatra e, in generale, non come strumento di prevenzione dell'otite media acuta
Xilitolo	<ul style="list-style-type: none">• Nessuno dei partecipanti è a conoscenza del collegamento tra xilitolo e OMA e non ha mai ricevuto informazioni sanitarie al riguardo• Inoltre, l'utilizzo di gomme da masticare e caramelle risulterebbe inapplicabile con bambini molto piccoli, in quanto potrebbe provocare altri problemi (ad esempio rischio di soffocamento, carie, ecc.)

Altri elementi sulla prevenzione

Avere informazioni maggiori in generale sulle strategie di prevenzione dell'otite media acuta

Avere chiarimenti su alcune strategie di prevenzione che sono già messe in atto dai partecipanti, in particolare su:

- uso di farmaci omeopatici per innalzare le difese immunitarie (oscillococcinum)
- cure termali
- utilizzare o meno mucolitici e decongestionanti a titolo preventivo

Su alcune strategie i partecipanti non ritengono di avere bisogno di informazioni e non sono inclini a metterle in discussione, in quanto le ritengono efficaci. Tra queste:

- coprire testa e orecchie
- lavaggi nasali con soluzione fisiologica
- aspirazioni del muco
- aerosol con fisiologica

Altri punti su cui i partecipanti vorrebbero più informazioni da parte del pediatra riguardano:

- necessità di tenere i bambini al caldo (sia in termini di abbigliamento, sia rispetto al tenerli al chiuso)
- possibilità di mandare i bambini in piscina (da un lato sembra essere un fattore protettivo perché aiuta a tenere libere le vie nasali, dall'altro potrebbe essere rischioso per eventuali infiammazioni dell'orecchio)
- assunzione di bevande/cibi caldi
- opportunità di riportare i bambini a scuola quando la terapia antibiotica non è ancora conclusa (se il bambino è ancora debole rischia di contrarre altre malattie)
- modalità di pulizia delle orecchie dei bambini (i partecipanti sanno che è preferibile non usare i cotton fioc, ma vorrebbero conoscere altre tecniche di pulizia)

Diagnosi

Diagnosi in presenza di tutti i criteri	<ul style="list-style-type: none">• Raccomandazione applicabile, nell'esperienza dei partecipanti i pediatri lo fanno regolarmente
--	--

Trattamento

Strategia di vigile attesa	<ul style="list-style-type: none">• Raccomandazione applicabile e già applicata dai partecipanti• Alcuni partecipanti segnalano però di portare immediatamente il bambino dal pediatra alla comparsa dei primi sintomi• Alcune mamme vorrebbero informazioni più precise sul riconoscimento dei sintomi di otite media acuta, oltre alla presenza di dolore all'orecchio - in particolar modo per i bambini molto piccoli che ancora non parlano
Antidolorifici	<ul style="list-style-type: none">• Raccomandazione applicabile e già applicata dai partecipanti• Alcuni partecipanti attendono un'indicazione dal pediatra anche per la somministrazione di antidolorifici
Antibiotici - scelta e posologia	<ul style="list-style-type: none">• Raccomandazione applicabile e già applicata dai partecipanti• In particolare risulta funzionale la possibilità di ridurre il numero di somministrazioni da 3 a 2 al giorno quando i sintomi principali spariscono e il bambino può rientrare a scuola/all'asilo• Per la scelta dell'antibiotico i partecipanti si affidano completamente al pediatra• Non sono emerse indicazioni rispetto all'attenzione verso il rischio di reazioni allergiche e all'utilizzo di amoxicillina in associazione con acido clavulanico
Altri farmaci	<ul style="list-style-type: none">• Per alcuni partecipanti la raccomandazione è già applicata, in quanto sono già a conoscenza dell'inefficacia di mucolitici, decongestionanti e gocce otologiche nel trattamento dell'OMA
Soluzione fisiologica	<ul style="list-style-type: none">• Raccomandazione applicabile e già applicata dai partecipanti

Altri elementi sulla prevenzione

In generale, i partecipanti riconoscono che le raccomandazioni sono scritte in un linguaggio estremamente tecnico; di conseguenza, si aspettano di ricevere dal pediatra informazioni "tradotte" in modo chiaro e comprensibile

Allegato 4.

Modulo di dichiarazione di interessi

Titolo dell'incontro/evento formativo/lavoro (da ora in avanti **evento**) che l'esperto/consulente (da ora in avanti **esperto**) è chiamato a svolgere e a cui si riferisce la dichiarazione (specificare la tematica dell'evento e la data/luogo):

L'obiettivo dell'**Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna** è la salvaguardia della salute pubblica e dell'individuo. È importante porre in essere tutte le misure necessarie ad assicurare che le decisioni in merito all'efficacia e alla necessità di adottare interventi diagnostico-terapeutici si basi sulle migliori prove di efficacia possibile e su considerazione di opportunità/fattibilità che siano il più possibile indipendenti da pressioni dirette/indirette. Per questo è necessario evitare o rendere esplicite le situazioni in cui interessi di natura economica o altra possano influire sull'esito del lavoro.

Si richiede pertanto ad ogni esperto di dichiarare qualunque condizione che possa rappresentare un **reale o apparente conflitto di interessi**, rispetto al suo coinvolgimento nell'evento a cui è chiamato a partecipare, fra (1) entità commerciale (compagnie, produttori, ditte) e l'esperto stesso in prima persona, e (2) entità commerciale (compagnie, produttori, ditte) e l'Unità amministrativa per cui l'esperto lavora (ospedale, ambulatorio, clinica, università, ecc.).

La presenza di un conflitto di interesse non è di per sé pregiudiziale alla partecipazione all'evento purché sia chiaramente esplicitata e valutabile quindi dagli altri partecipanti al lavoro e/o dai fruitori ultimi dello stesso.

In cosa consiste il conflitto di interesse?

Il **conflitto di interesse** si verifica quando l'esperto o l'Unità amministrativa in cui egli lavora ha una collaborazione di lavoro, un interesse economico o di altra natura che potrebbe influenzare la sua posizione rispetto all'argomento considerato nell'evento.

Il **conflitto di interesse apparente** si verifica quando il conflitto pur non influenzando la posizione dell'esperto potrebbe però dare luogo alla messa in dubbio dell'obiettività dell'esperto da parte di terzi.

TIPO DI INTERESSE DA DICHIARARE:

1. un interesse di proprietà (brevetto) rispetto ad un farmaco o ad una tecnologia oggetto di interesse dell'evento
2. un interesse economico (condivisione di titoli/azioni) in un'entità commerciale oggetto di interesse dell'evento
3. una relazione di lavoro, consulenza, come dirigente o in altra posizione assunta negli ultimi 4 anni, sia remunerata che non, in qualunque entità commerciale oggetto di interesse dell'evento
4. espletamento negli ultimi 4 anni di qualunque tipo di lavoro o di ricerca commissionata e pagata da un'entità commerciale oggetto di interesse dell'evento
5. pagamento o supporto negli ultimi 4 anni da un'entità commerciale oggetto di interesse dell'evento anche se questo non porta alcun beneficio diretto all'esperto ma soltanto all'unità amministrativa a cui appartiene come nel caso di una borsa di studio, un finanziamento per una ricerca, l'acquisto di materiale o altre forme di pagamento

Come completare la dichiarazione: per favore completi questa dichiarazione.

Dichiarare ogni conflitto che riguardi sia Lei in prima persona sia la sua unità amministrativa. Riporti il tipo di interesse (*vedere riquadro*) e il nome dell'entità commerciale (ditta/compagnia), non è richiesto di esplicitare la quantità ricevuta ma ciascuno può farlo se lo ritiene importante. **Rispetto ai punti 1 e 2 riportati sopra, devono essere dichiarati solo se in essere al momento dell'espletamento della consulenza per la Regione. Rispetto ai punti 3, 4 e 5 devono essere dichiarati se occorsi negli ultimi 4 anni; in questo caso specificare l'anno in cui la situazione si è verificata.**

Valutazione della dichiarazione: le informazioni fornite verranno utilizzate per decidere se costituiscono un conflitto di interesse reale o apparente. In presenza di conflitto di interesse (reale o apparente), l'esperto riceverà la richiesta di partecipare all'intero lavoro dietro il consenso a rendere esplicito al pubblico il conflitto di interessi.

Dichiarazione: **Esistono le condizioni per cui Lei possa avere un conflitto di interessi reale o apparente rispetto all'oggetto dell'evento considerato?**

sì no

Se sì, per favore, compili la scheda seguente.

Tipo di interesse	Nome dell'entità commerciale	Interesse in atto? Se cessato, scrivere quando	Dettagli
1. Interesse di proprietà (brevetto) sì <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>			
2. Interesse economico (condivisione di titoli/ azioni) sì <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>			
3. Relazione di lavoro/ consulenza (ultimi 4 anni) sì <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>			
4. Lavoro o ricerca commissionata (ultimi 4 anni) sì <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>			
5. Pagamento o supporto (ultimi 4 anni) sì <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>			

C'è altro che potrebbe alterare la sua partecipazione obiettiva all'evento in corso?

Dichiaro che quanto scritto è corretto e mi impegno ad informare prontamente di ogni nuova condizione che dovesse mutare nel corso dell'espletamento dell'evento.

Firma

Data

Nome

Istituzione

L'Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna attribuisce particolare rilievo al tema del conflitto di interessi nell'ambito delle attività svolte dalla stessa. La ringraziamo per l'attenzione e la collaborazione.

Allegato 5.

Strategia di ricerca della letteratura

Prima ricerca eseguita in Medline Pubmed (26 luglio 2013)

1. **acute otitis media AND children** (*free term*)

Filtri attivati: tipo di studio meta-analysis, randomized controlled trial, systematic reviews

Limiti temporali: da maggio 2007

Identificati 156 record, selezionati sulla base dei titoli: 75, di cui si è valutato il testo per intero

2. **acute otitis media AND children AND guidelines** (*free term*)

Limiti temporali: da Maggio 2007

Identificati 97 record, selezionati sulla base dei titoli: 71, di cui si è valutato il testo per intero

Su argomenti specifici

1. (((hand hygiene [MeSH] OR handwashing [MeSH]) AND (respiratory infection [MeSH]) AND (infant [MeSH] OR child [MeSH] OR child, preschool [MeSH] OR pediatrics)))

Identificati 69 record; selezionati sulla base dei titoli 29, di cui si è valutato il testo per intero

2. doctor patient communication AND leaflets

Identificati 40 record, selezionati sulla base dei titoli: 7, di cui si è valutato il testo per intero

3. acute otitis media AND children AND Netherlands

Identificati 118 record, selezionati sulla base dei titoli: 10, di cui si è valutato il testo per intero

4. recurrent acute otitis media AND children

Limiti temporali: da maggio 2007

Identificati 199 record, selezionati sulla base dei titoli: 70, di cui si è valutato il testo per intero

5. halotherapy

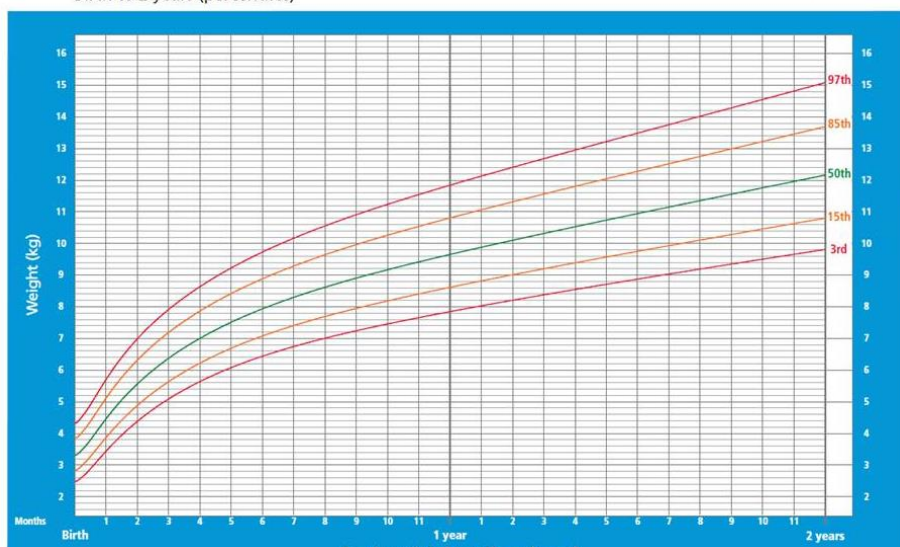
Identificati 22 record, selezionati sulla base dei titoli: 17, di cui si è valutato il testo per intero

Allegato 6.

Curve di crescita dell'Organizzazione mondiale della sanità per i bambini prevalentemente alimentati con latte materno

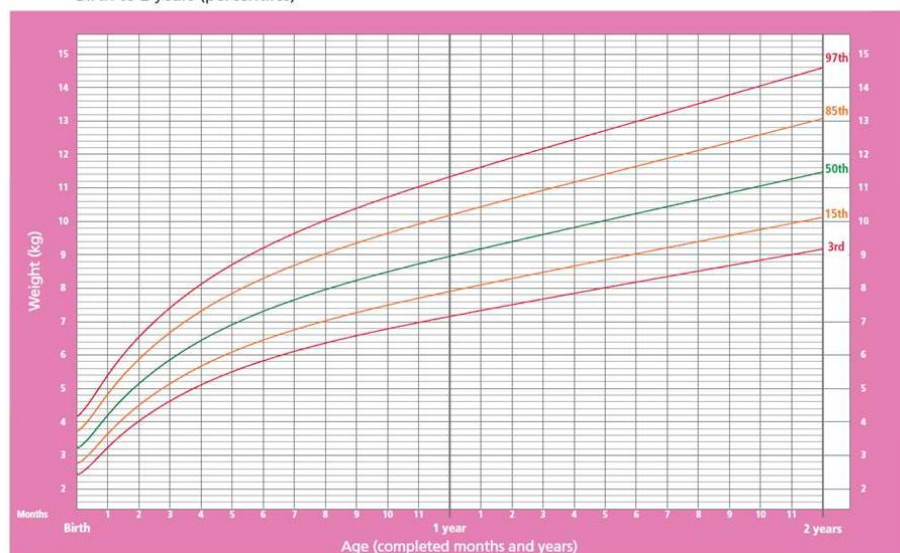
Weight-for-age BOYS

Birth to 2 years (percentiles)



Weight-for-age GIRLS

Birth to 2 years (percentiles)



WHO Child Growth Standards

Disponibili al sito <http://www.who.int/childgrowth/standards/en/> (ultimo accesso maggio 2015)

Allegato 7.

Sensibilità, specificità, valore predittivo positivo, valore predittivo negativo

In medicina ci si affida ai test diagnostici per individuare o escludere delle patologie.

Nella Tabella A1 si fa **l'ipotesi di un test eseguito su 100 bambini per rilevare la presenza di una malattia**. I risultati vengono confrontati con quelli dell'esame di riferimento per quella malattia (o *gold standard*), che identifica i bambini malati (in questo esempio sono 34) e quelli sani, cioè che non hanno la malattia (in questo esempio sono 66). Si verificano quattro diverse situazioni:

1. il test correttamente segnala la presenza della malattia: casi definiti **veri positivi (VP)**, in questo esempio, 29 bambini;
2. il test correttamente non rileva la presenza della malattia: casi definiti **veri negativi (VN)**, in questo esempio, 64 bambini;
3. il test erroneamente segnala la presenza della malattia: casi definiti **falsi positivi (FP)**, in questo esempio, 2 bambini;
4. il test erroneamente non rileva la presenza della malattia: casi definiti **falsi negativi (FN)**, in questo esempio, 5 bambini.

Il test è tanto più affidabile quanto meno frequenti sono i falsi positivi e i falsi negativi. Questi errori tuttavia avvengono, in misura variabile, e limitano la capacità dei test di distinguere gli individui con e senza la malattia.

Tabella A1. Valutazione di un test (sensibilità e specificità) rispetto al *gold standard* su una popolazione di 100 bambini

	Malati (<i>gold standard</i>)	Sani (<i>gold standard</i>)	
Test positivo	29 VP	2 FP	31
Test negativo	5 FN	64 VN	69
	34	66	100

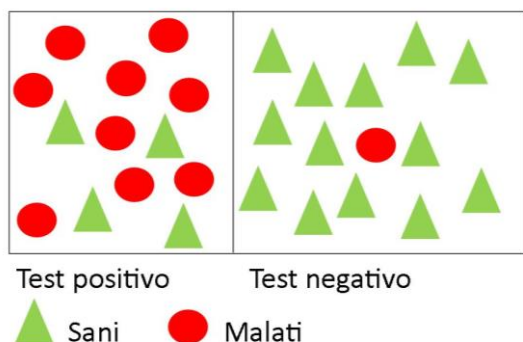
Sensibilità

È la capacità di segnalare la malattia in chi è veramente malato (*Figura A1*). Nell'esempio riportato in Tabella A1, su 34 bambini con malattia il test ne rileva la presenza in 29, cioè nell'85% dei casi ($29/34 = 0,85$).

La sensibilità è importante quando l'obiettivo è quello di non farsi sfuggire i casi di malattia (per esempio in caso di malattia grave, quando un intervento tempestivo può essere cruciale).

Se un test molto sensibile risulta negativo, probabilmente la malattia non c'è.

Figura A1. Esempio di un test molto sensibile (solo un falso negativo) ma poco specifico (quattro falsi positivi)



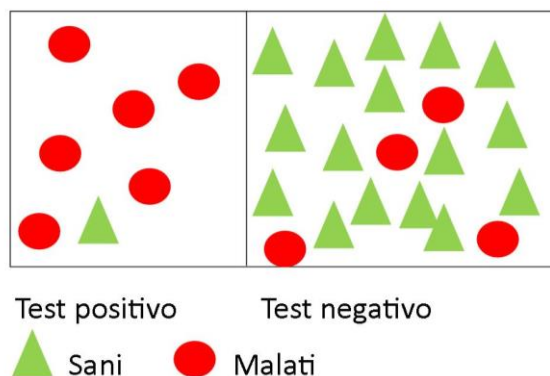
Specificità

È la capacità di identificare i pazienti che non presentano la malattia (*Figura A2*). Nell'esempio di Tabella A1, su 66 bambini senza malattia il test risulta correttamente negativo in 64, cioè nel 97% dei casi ($64/66 = 0,97$).

La specificità è importante quando è necessario essere precisi nel fare una diagnosi (che, ad esempio, potrebbe portare a un intervento chirurgico impegnativo).

Se un test molto specifico risulta positivo, probabilmente la malattia è presente e si può procedere con i trattamenti previsti.

Figura A2. Esempio di un test molto specifico (solo un falso positivo) ma poco sensibile (quattro falsi negativi)



Per ulteriori informazioni su sensibilità e specificità

<http://www.saperidoc.it/flex/cm/pages/ServeBLOB.php/L/IT/IDPagina/404>

(ultimo accesso maggio 2015)

Valore predittivo

Le informazioni su sensibilità e specificità del test sono importanti, ma non rispondono immediatamente alle due domande che interessano principalmente il medico.

Se un test risulta positivo, quanto è probabile che la persona abbia davvero la malattia?

Questa informazione è data dal valore predittivo positivo (VPP), che rappresenta la percentuale di pazienti con test positivo malati. Nell'esempio in Tabella A2 (stessi numeri della *Tabella A1*), su 31 pazienti con test positivo, 29 hanno la malattia cioè il VPP è 94% ($29/31 = 0,94$).

Se un test risulta negativo, quanto è probabile che la persona non abbia la malattia?

Questo è il valore predittivo negativo (VPN), cioè la percentuale di pazienti sani con test negativo. Nell'esempio in Tabella A2 su 69 pazienti con test negativo, 64 non hanno la malattia, cioè il VPN è 93% ($64/69 = 0,93$).

I valori predittivi (positivo e negativo) dipendono da quanto è frequente la malattia nel campione considerato. Ad esempio, se una malattia è rara ci sono pochi "veri positivi", quindi basta qualche "falso positivo" per ridurre il VPP.

Tabella A2. Valutazione di un test (valore predittivo positivo e negativo) rispetto al *gold standard* su una popolazione di 100 bambini

	Malati (<i>gold standard</i>)	Sani (<i>gold standard</i>)	
Test positivo	29	2	31
Test negativo	5	64	69
	34	66	100

Per ulteriori informazioni su valore predittivo positivo e negativo

<http://www.saperidoc.it/flex/cm/pages/ServeBLOB.php/L/IT/IDPagina/406>

(ultimo accesso maggio 2015)

Allegato 8.

Dati di resistenza in Emilia-Romagna (Gagliotti *et al.*, 2014)

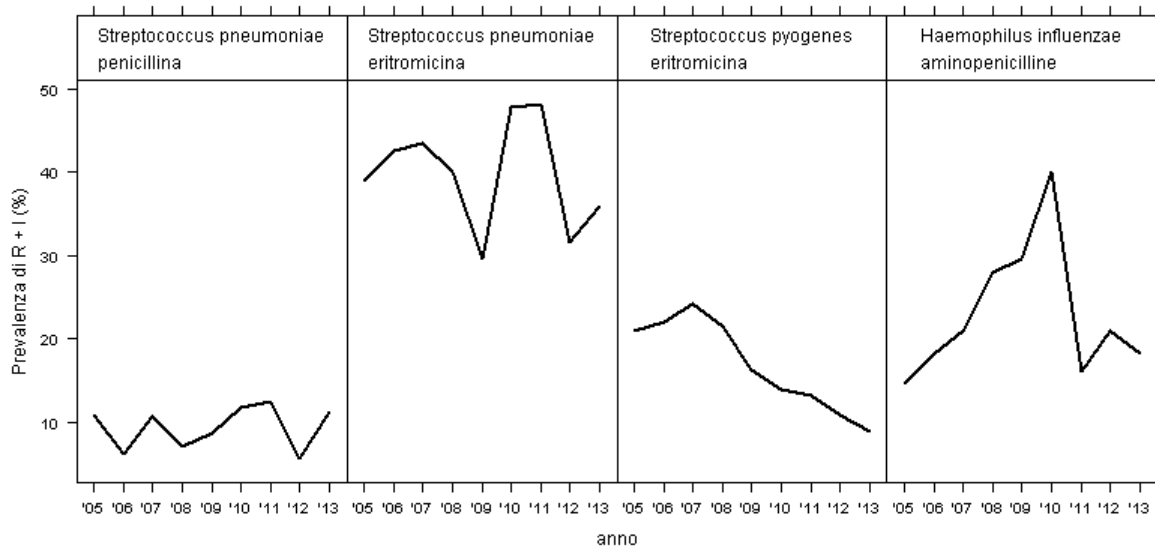
Prevalenza di antibioticoresistenza dei principali batteri coinvolti nelle infezioni respiratorie comunitarie pediatriche (Emilia-Romagna 2013 - popolazione pediatrica)

Microrganismi	Antibiotici	paz. testati	1° isolato 2013			
			paz. R	% R	paz. IR	% IR
<i>Streptococcus pyogenes</i>* n. pazienti 2.093	eritromicina	2.093	179	8,6	186	8,9
	clindamicina	1.974	102	5,2	107	5,4
<i>Haemophilus influenzae</i> n. pazienti 316	penicilline + inibit. beta-lattamasi	303	11	3,6	11	3,6
	aminopenicilline	314	56	17,8	57	18,2
	trimethoprim-sulfametossazolo	314	66	21,0	70	22,3
<i>Streptococcus pneumoniae</i> n. pazienti 68	penicillina	62	3	4,8	7	11,3
	aminopenicilline	32	2	6,3	3	9,4
	eritromicina	67	23	34,3	24	35,8
	trimethoprim-sulfametossazolo	67	9	13,4	12	17,9
<i>Moraxella catarrhalis</i> n. pazienti 92	penicilline + inibit. beta-lattamasi	88	1	1,1	1	1,1
	aminopenicilline	52	39	75,0	41	78,8
	trimethoprim-sulfametossazolo	87	14	16,1	23	26,4

Legenda

* *Streptococcus pyogenes* è sempre sensibile a penicillina.

Antibioticoresistenza di *S. pneumoniae*, *H. influenzae* e *S. pyogenes*: colture di materiali respiratori (Emilia-Romagna 2005-2013 - popolazione pediatrica)



COLLANA DOSSIER

Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna

1990

1. Centrale a carbone "Rete 2": valutazione dei rischi. Bologna. (*)
2. Igiene e medicina del lavoro: componente della assistenza sanitaria di base. Servizi di igiene e medicina del lavoro. (Traduzione di rapporti OMS). Bologna. (*)
3. Il rumore nella ceramica: prevenzione e bonifica. Bologna. (*)
4. Catalogo collettivo dei periodici per la prevenzione. I edizione - 1990. Bologna. (*)
5. Catalogo delle biblioteche SEDI - CID - CEDOC e Servizio documentazione e informazione dell'ISPESL. Bologna. (*)

1991

6. Lavoratori immigrati e attività dei servizi di medicina preventiva e igiene del lavoro. Bologna. (*)
7. Radioattività naturale nelle abitazioni. Bologna. (*)
8. Educazione alimentare e tutela del consumatore "Seminario regionale Bologna 1-2 marzo 1990". Bologna. (*)

1992

9. Guida alle banche dati per la prevenzione. Bologna.
10. Metodologia, strumenti e protocolli operativi del piano dipartimentale di prevenzione nel comparto rivestimenti superficiali e affini della provincia di Bologna. Bologna. (*)
11. I Coordinamenti dei Servizi per l'Educazione sanitaria (CSES): funzioni, risorse e problemi. Sintesi di un'indagine svolta nell'ambito dei programmi di ricerca sanitaria finalizzata (1989 - 1990). Bologna. (*)
12. Epi Info versione 5. Un programma di elaborazione testi, archiviazione dati e analisi statistica per praticare l'epidemiologia su personal computer. Programma (dischetto A). Manuale d'uso (dischetto B). Manuale introduttivo. Bologna.
13. Catalogo collettivo dei periodici per la prevenzione in Emilia-Romagna. 2ª edizione. Bologna.

1993

14. Amianto 1986-1993. Legislazione, rassegna bibliografica, studi italiani di mortalità, proposte operative. Bologna. (*)
15. Rischi ambientali, alimentari e occupazionali, Attività di prevenzione e controllo nelle USL dell'Emilia-Romagna. 1991. Bologna. (*)
16. La valutazione della qualità nei Servizi di igiene pubblica delle USL dell'Emilia-Romagna, 1991. Bologna. (*)
17. Metodi analitici per lo studio delle matrici alimentari. Bologna. (*)

1994

18. Venti anni di cultura per la prevenzione. Bologna.
19. La valutazione della qualità nei Servizi di igiene pubblica dell'Emilia-Romagna 1992. Bologna. (*)
20. Rischi ambientali, alimentari e occupazionali, Attività di prevenzione e controllo nelle USL dell'Emilia-Romagna. 1992. Bologna. (*)
21. Atlante regionale degli infortuni sul lavoro. 1986-1991. 2 volumi. Bologna. (*)

(*) volumi disponibili presso l'Agenzia sanitaria e sociale regionale. Sono anche scaricabili dal sito <http://assr.regione.emilia-romagna.it/it/servizi/pubblicazioni/dossier>

22. Atlante degli infortuni sul lavoro del distretto di Ravenna. 1989-1992. Ravenna. (*)
23. 5ª Conferenza europea sui rischi professionali. Riccione, 7-9 ottobre 1994. Bologna.

1995

24. La valutazione della qualità nei Servizi di igiene pubblica dell'Emilia-Romagna 1993. Bologna. (*)
25. Rischi ambientali, alimentari e occupazionali, Attività di prevenzione e controllo nelle USL dell'Emilia-Romagna. 1993. Bologna. (*)

1996

26. La valutazione della qualità nei Servizi di igiene pubblica dell'Emilia-Romagna. Sintesi del triennio 1992-1994. Dati relativi al 1994. Bologna. (*)
27. Lavoro e salute. Atti della 5a Conferenza europea sui rischi professionali. Riccione, 7-9 ottobre 1994. Bologna. (*)
28. Gli scavi in sotterraneo. Analisi dei rischi e normativa in materia di sicurezza. Ravenna. (*)

1997

29. La radioattività ambientale nel nuovo assetto istituzionale. Convegno Nazionale AIRP. Ravenna. (*)
30. Metodi microbiologici per lo studio delle matrici alimentari. Ravenna. (*)
31. Valutazione della qualità dello screening del carcinoma della cervice uterina. Ravenna. (*)
32. Valutazione della qualità dello screening mammografico del carcinoma della mammella. Ravenna. (*)
33. Processi comunicativi negli screening del tumore del collo dell'utero e della mammella (parte generale). Proposta di linee guida. Ravenna. (*)
34. EPI INFO versione 6. Ravenna. (*)

1998

35. Come rispondere alle 100 domande più frequenti negli screening del tumore del collo dell'utero. Vademecum per gli operatori di front-office. Ravenna.
36. Come rispondere alle 100 domande più frequenti negli screening del tumore della mammella. Vademecum per gli operatori di front-office. Ravenna. (*)
37. Centri di Produzione Pasti. Guida per l'applicazione del sistema HACCP. Ravenna. (*)
38. La comunicazione e l'educazione per la prevenzione dell'AIDS. Ravenna. (*)
39. Rapporti tecnici della Task Force D.Lgs 626/94 - 1995-1997. Ravenna. (*)

1999

40. Progetti di educazione alla salute nelle Aziende sanitarie dell'Emilia Romagna. Catalogo 1995 - 1997. Ravenna. (*)

2000

41. Manuale di gestione e codifica delle cause di morte, Ravenna.
42. Rapporti tecnici della Task Force D.Lgs 626/94 - 1998-1999. Ravenna. (*)
43. Comparto ceramiche: profilo dei rischi e interventi di prevenzione. Ravenna. (*)
44. L'Osservatorio per le dermatiti professionali della provincia di Bologna. Ravenna. (*)
45. SIDRIA Studi Italiani sui Disturbi Respiratori nell'Infanzia e l'Ambiente. Ravenna. (*)
46. Neoplasie. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna. (*)

2001

47. Salute mentale. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna. (*)
48. Infortuni e sicurezza sul lavoro. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna. (*)

- 49. Salute Donna. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna. (*)
- 50. Primo report semestrale sull'attività di monitoraggio sull'applicazione del D.Lgs 626/94 in Emilia-Romagna. Ravenna. (*)
- 51. Alimentazione. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna. (*)
- 52. Dipendenze patologiche. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna. (*)
- 53. Anziani. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna. (*)
- 54. La comunicazione con i cittadini per la salute. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna. (*)
- 55. Infezioni ospedaliere. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna. (*)
- 56. La promozione della salute nell'infanzia e nell'età evolutiva. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna. (*)
- 57. Esclusione sociale. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna. (*)
- 58. Incidenti stradali. Proposta di Patto per la sicurezza stradale. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna. (*)
- 59. Malattie respiratorie. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna. (*)

2002

- 60. AGREE. Uno strumento per la valutazione della qualità delle linee guida cliniche. Bologna. (*)
- 61. Prevalenza delle lesioni da decubito. Uno studio della Regione Emilia-Romagna. Bologna. (*)
- 62. Assistenza ai pazienti con tubercolosi polmonare nati all'estero. Risultati di uno studio caso-controllo in Emilia-Romagna. Bologna. (*)
- 63. Infezioni ospedaliere in ambito chirurgico. Studio multicentrico nelle strutture sanitarie dell'Emilia-Romagna. Bologna. (*)
- 64. Indicazioni per l'uso appropriato della chirurgia della cataratta. Bologna. (*)
- 65. Percezione della qualità e del risultato delle cure. Riflessione sugli approcci, i metodi e gli strumenti. Bologna. (*)
- 66. Le Carte di controllo. Strumenti per il governo clinico. Bologna. (*)
- 67. Catalogo dei periodici. Archivio storico 1970-2001. Bologna.
- 68. Thesaurus per la prevenzione. 2a edizione. Bologna. (*)
- 69. Materiali documentari per l'educazione alla salute. Archivio storico 1970-2000. Bologna. (*)
- 70. I Servizi socio-assistenziali come area di policy. Note per la programmazione sociale regionale. Bologna. (*)
- 71. Farmaci antimicrobici in età pediatrica. Consumi in Emilia-Romagna. Bologna. (*)
- 72. Linee guida per la chemioprolifassi antibiotica in chirurgia. Indagine conoscitiva in Emilia-Romagna. Bologna. (*)
- 73. Liste di attesa per la chirurgia della cataratta: elaborazione di uno score clinico di priorità. Bologna. (*)
- 74. Diagnostica per immagini. Linee guida per la richiesta. Bologna. (*)
- 75. FMEA-FMECA. Analisi dei modi di errore/guasto e dei loro effetti nelle organizzazioni sanitarie. Sussidi per la gestione del rischio 1. Bologna.

2003

- 76. Infezioni e lesioni da decubito nelle strutture di assistenza per anziani. Studio di prevalenza in tre Aziende USL dell'Emilia-Romagna. Bologna. (*)
- 77. Linee guida per la gestione dei rifiuti prodotti nelle Aziende sanitarie dell'Emilia-Romagna. Bologna. (*)
- 78. Fattibilità di un sistema di sorveglianza dell'antibioticoresistenza basato sui laboratori. Indagine conoscitiva in Emilia-Romagna. Bologna. (*)
- 79. Valutazione dell'appropriatezza delle indicazioni cliniche di utilizzo di MOC ed eco-color-Doppler e impatto sui tempi di attesa. Bologna. (*)
- 80. Promozione dell'attività fisica e sportiva. Bologna. (*)

- 81.** Indicazioni all'utilizzo della tomografia ad emissione di positroni (FDG - PET) in oncologia. Bologna. (*)
- 82.** Applicazione del DLgs 626/94 in Emilia-Romagna. Report finale sull'attività di monitoraggio. Bologna. (*)
- 83.** Organizzazione aziendale della sicurezza e prevenzione. Guida per l'autovalutazione. Bologna. (*)
- 84.** I lavori di Francesca Repetto. Bologna, 2003. (*)
- 85.** Servizi sanitari e cittadini: segnali e messaggi. Bologna. (*)
- 86.** Il sistema di incident reporting nelle organizzazioni sanitarie. Sussidi per la gestione del rischio 2. Bologna. (*)
- 87.** I Distretti nella Regione Emilia-Romagna. Bologna. (*)
- 88.** Misurare la qualità: il questionario. Sussidi per l'autovalutazione e l'accreditamento. Bologna. (*)

2004

- 89.** Promozione della salute per i disturbi del comportamento alimentare. Bologna. (*)
- 90.** La gestione del paziente con tubercolosi: il punto di vista dei professionisti. Bologna. (*)
- 91.** Stent a rilascio di farmaco per gli interventi di angioplastica coronarica. Impatto clinico ed economico. Bologna. (*)
- 92.** Educazione continua in medicina in Emilia-Romagna. Rapporto 2003. Bologna. (*)
- 93.** Le liste di attesa dal punto di vista del cittadino. Bologna. (*)
- 94.** Raccomandazioni per la prevenzione delle lesioni da decubito. Bologna. (*)
- 95.** Prevenzione delle infezioni e delle lesioni da decubito. Azioni di miglioramento nelle strutture residenziali per anziani. Bologna. (*)
- 96.** Il lavoro a tempo parziale nel Sistema sanitario dell'Emilia-Romagna. Bologna. (*)
- 97.** Il sistema qualità per l'accreditamento istituzionale in Emilia-Romagna. Sussidi per l'autovalutazione e l'accreditamento. Bologna.
- 98.** La tubercolosi in Emilia-Romagna. 1992-2002. Bologna. (*)
- 99.** La sorveglianza per la sicurezza alimentare in Emilia-Romagna nel 2002. Bologna. (*)
- 100.** Dinamiche del personale infermieristico in Emilia-Romagna. Permanenza in servizio e mobilità in uscita. Bologna. (*)
- 101.** Rapporto sulla specialistica ambulatoriale 2002 in Emilia-Romagna. Bologna. (*)
- 102.** Antibiotici sistemici in età pediatrica. Prescrizioni in Emilia-Romagna 2000-2002. Bologna. (*)
- 103.** Assistenza alle persone affette da disturbi dello spettro autistico. Bologna.
- 104.** Sorveglianza e controllo delle infezioni ospedaliere in terapia intensiva. Indagine conoscitiva in Emilia-Romagna. Bologna. (*)

2005

- 105.** SapereAscoltare. Il valore del dialogo con i cittadini. Bologna. (*)
- 106.** La sostenibilità del lavoro di cura. Famiglie e anziani non autosufficienti in Emilia-Romagna. Sintesi del progetto. Bologna. (*)
- 107.** Il bilancio di missione per il governo della sanità dell'Emilia-Romagna. Bologna. (*)
- 108.** Contrastare gli effetti negativi sulla salute di disuguaglianze sociali, economiche o culturali. Premio Alessandro Martignani - III edizione. Catalogo. Bologna. (*)
- 109.** Rischio e sicurezza in sanità. Atti del convegno Bologna, 29 novembre 2004. Sussidi per la gestione del rischio 3. Bologna.
- 110.** Domanda di cure domiciliare e donne migranti. Indagine sul fenomeno delle badanti in Emilia-Romagna. Bologna. (*)
- 111.** Le disuguaglianze in ambito sanitario. Quadro normativo ed esperienze europee. Bologna. (*)
- 112.** La tubercolosi in Emilia-Romagna. 2003. Bologna. (*)

- 113.** Educazione continua in medicina in Emilia-Romagna. Rapporto 2004. Bologna. (*)
- 114.** Le segnalazioni dei cittadini agli URP delle Aziende sanitarie. Report regionale 2004. Bologna. (*)
- 115.** Proba Progetto Bambini e antibiotici. I determinanti della prescrizione nelle infezioni delle alte vie respiratorie. Bologna. (*)
- 116.** Audit delle misure di controllo delle infezioni post-operatorie in Emilia-Romagna. Bologna. (*)

2006

- 117.** Dalla Pediatria di comunità all'Unità pediatrica di Distretto. Bologna. (*)
- 118.** Linee guida per l'accesso alle prestazioni di eco-color doppler: impatto sulle liste di attesa. Bologna. (*)
- 119.** Prescrizioni pediatriche di antibiotici sistemici nel 2003. Confronto in base alla tipologia di medico curante e medico prescrittore. Bologna. (*)
- 120.** Tecnologie informatizzate per la sicurezza nell'uso dei farmaci. Sussidi per la gestione del rischio 4. Bologna. (*)
- 121.** Tomografia computerizzata multistrato per la diagnostica della patologia coronarica. Revisione sistematica della letteratura. Bologna. (*)
- 122.** Tecnologie per la sicurezza nell'uso del sangue. Sussidi per la gestione del rischio 5. Bologna. (*)
- 123.** Epidemie di infezioni correlate all'assistenza sanitaria. Sorveglianza e controllo. Bologna.
- 124.** Indicazioni per l'uso appropriato della FDG-PET in oncologia. Sintesi. Bologna. (*)
- 125.** Il clima organizzativo nelle Aziende sanitarie - ICONAS. Cittadini, Comunità e Servizio sanitario regionale. Metodi e strumenti. Bologna. (*)
- 126.** Neuropsichiatria infantile e Pediatria. Il progetto regionale per i primi anni di vita. Bologna. (*)
- 127.** La qualità percepita in Emilia-Romagna. Strategie, metodi e strumenti per la valutazione dei servizi. Bologna. (*)
- 128.** La guida DISCERNere. Valutare la qualità dell'informazione in ambito sanitario. Bologna. (*)
- 129.** Qualità in genetica per una genetica di qualità. Atti del convegno Ferrara, 15 settembre 2005. Bologna. (*)
- 130.** La root cause analysis per l'analisi del rischio nelle strutture sanitarie. Sussidi per la gestione del rischio 6. Bologna.
- 131.** La nascita pre-termine in Emilia-Romagna. Rapporto 2004. Bologna. (*)
- 132.** Atlante dell'appropriatezza organizzativa. I ricoveri ospedalieri in Emilia-Romagna. Bologna. (*)
- 133.** Reprocessing degli endoscopi. Indicazioni operative. Bologna. (*)
- 134.** Reprocessing degli endoscopi. Eliminazione dei prodotti di scarto. Bologna. (*)
- 135.** Sistemi di identificazione automatica. Applicazioni sanitarie. Sussidi per la gestione del rischio 7. Bologna. (*)
- 136.** Uso degli antimicrobici negli animali da produzione. Limiti delle ricette veterinarie per attività di farmacovigilanza. Bologna. (*)
- 137.** Il profilo assistenziale del neonato sano. Bologna. (*)
- 138.** Sana o salva? Adesione e non adesione ai programmi di screening femminili in Emilia-Romagna. Bologna. (*)
- 139.** La cooperazione internazionale negli Enti locali e nelle Aziende sanitarie. Premio Alessandro Martignani - IV edizione. Catalogo. Bologna.
- 140.** Sistema regionale dell'Emilia-Romagna per la sorveglianza dell'antibioticoresistenza. 2003-2005. Bologna. (*)

2007

- 141.** Accreditamento e governo clinico. Esperienze a confronto. Atti del convegno Reggio Emilia, 15 febbraio 2006. Bologna.
- 142.** Le segnalazioni dei cittadini agli URP delle Aziende sanitarie. Report regionale 2005. Bologna. (*)
- 143.** Progetto LaSER. Lotta alla sepsi in Emilia-Romagna. Razionale, obiettivi, metodi e strumenti. Bologna. (*)
- 144.** La ricerca nelle Aziende del Servizio sanitario dell'Emilia-Romagna. Risultati del primo censimento. Bologna. (*)
- 145.** Disuguaglianze in cifre. Potenzialità delle banche dati sanitarie. Bologna. (*)

- 146.** Gestione del rischio in Emilia-Romagna 1999-2007. Sussidi per la gestione del rischio 8. Bologna. (*)
- 147.** Accesso per priorità in chirurgia ortopedica. Elaborazione e validazione di uno strumento. Bologna. (*)
- 148.** I Bilanci di missione 2005 delle Aziende USL dell'Emilia-Romagna. Bologna. (*)
- 149.** E-learning in sanità. Bologna. (*)
- 150.** Educazione continua in medicina in Emilia-Romagna. Rapporto 2002-2006. Bologna. (*)
- 151.** "Devo aspettare qui?" Studio etnografico delle traiettorie di accesso ai servizi sanitari a Bologna. Bologna. (*)
- 152.** L'abbandono nei Corsi di laurea in infermieristica in Emilia-Romagna: una non scelta? Bologna. (*)
- 153.** Faringotonsillite in età pediatrica. Linea guida regionale. Bologna. (*)
- 154.** Otite media acuta in età pediatrica. Linea guida regionale. Bologna. (*)
- 155.** La formazione e la comunicazione nell'assistenza allo stroke. Bologna. (*)
- 156.** Atlante della mortalità in Emilia-Romagna 1998-2004. Bologna. (*)
- 157.** FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato. Bologna. (*)
- 158.** Mediare i conflitti in sanità. L'approccio dell'Emilia-Romagna. Sussidi per la gestione del rischio 9. Bologna. (*)
- 159.** L'audit per il controllo degli operatori del settore alimentare. Indicazioni per l'uso in Emilia-Romagna. Bologna. (*)
- 160.** Politiche e piani d'azione per la salute mentale dell'infanzia e dell'adolescenza. Bologna. (*)

2008

- 161.** Sorveglianza dell'antibioticoresistenza e uso di antibiotici sistemici in Emilia-Romagna. Rapporto 2006. Bologna. (*)
- 162.** Tomografia computerizzata multistrato per la diagnostica della patologia coronarica. Revisione sistematica della letteratura e indicazioni d'uso appropriato. Bologna. (*)
- 163.** Le Aziende USL dell'Emilia-Romagna. Una lettura di sintesi dei Bilanci di missione 2005 e 2006. Bologna. (*)
- 164.** La rappresentazione del capitale intellettuale nelle organizzazioni sanitarie. Bologna. (*)
- 165.** L'accreditamento istituzionale in Emilia-Romagna. Studio pilota sull'impatto del processo di accreditamento presso l'Azienda USL di Ferrara. Bologna. (*)
- 166.** Assistenza all'ictus. Modelli organizzativi regionali. Bologna. (*)
- 167.** La chirurgia robotica: il robot da Vinci. ORientamenti 1. Bologna. (*)
- 168.** Educazione continua in medicina in Emilia-Romagna. Rapporto 2007. Bologna. (*)
- 169.** Le opinioni dei professionisti della sanità sulla formazione continua. Bologna. (*)
- 170.** Per un Osservatorio nazionale sulla qualità dell'Educazione continua in medicina. Bologna. (*)
- 171.** Le segnalazioni dei cittadini agli URP delle Aziende sanitarie. Report regionale 2007. Bologna. (*)

2009

- 172.** La produzione di raccomandazioni cliniche con il metodo GRADE. L'esperienza sui farmaci oncologici. Bologna. (*)
- 173.** Sorveglianza dell'antibioticoresistenza e uso di antibiotici sistemici in Emilia-Romagna. Rapporto 2007. Bologna. (*)
- 174.** I tutor per la formazione nel Servizio sanitario regionale dell'Emilia-Romagna. Rapporto preliminare. Bologna. (*)
- 175.** Percorso nascita e qualità percepita. Analisi bibliografica. Bologna. (*)
- 176.** Utilizzo di farmaci antibatterici e antimicotici in ambito ospedaliero in Emilia-Romagna. Rapporto 2007. Bologna. (*)
- 177.** Ricerca e innovazione tecnologica in sanità. Opportunità e problemi delle forme di collaborazione tra Aziende sanitarie e imprenditoria biomedicale. Bologna. (*)
- 178.** Profili di assistenza degli ospiti delle strutture residenziali per anziani. La sperimentazione del Sistema RUG III in Emilia-Romagna. Bologna. (*)

- 179.** Profili di assistenza e costi del diabete in Emilia-Romagna. Analisi empirica attraverso dati amministrativi (2005 - 2007). Bologna. (*)
- 180.** La sperimentazione dell'audit civico in Emilia-Romagna: riflessioni e prospettive. Bologna. (*)
- 181.** Le segnalazioni dei cittadini agli URP delle Aziende sanitarie. Report regionale 2008. Bologna. (*)
- 182.** La ricerca come attività istituzionale del Servizio sanitario regionale. Principi generali e indirizzi operativi per le Aziende sanitarie dell'Emilia-Romagna. Bologna. (*)
- 183.** I Comitati etici locali in Emilia-Romagna. Bologna. (*)
- 184.** Il Programma di ricerca Regione-Università. 2007-2009. Bologna. (*)
- 185.** Il Programma Ricerca e innovazione (PRI E-R) dell'Emilia-Romagna. Report delle attività 2005-2008. Bologna. (*)
- 186.** Le medicine non convenzionali e il Servizio sanitario dell'Emilia-Romagna. Un approccio sperimentale. Bologna. (*)
- 187.** Studi per l'integrazione delle medicine non convenzionali. 2006-2008. Bologna. (*)

2010

- 188.** Misure di prevenzione e controllo di infezioni e lesioni da pressione. Risultati di un progetto di miglioramento nelle strutture residenziali per anziani. Bologna. (*)
- 189.** "Cure pulite sono cure più sicure" - Rapporto finale della campagna nazionale OMS. Bologna. (*)
- 190.** Infezioni delle vie urinarie nell'adulto. Linea guida regionale. Bologna. (*)
- 191.** I contratti di servizio tra Enti locali e ASP in Emilia-Romagna. Linee guida per il governo dei rapporti di committenza. Bologna. (*)
- 192.** La *governance* delle politiche per la salute e il benessere sociale in Emilia-Romagna. Opportunità per lo sviluppo e il miglioramento. Bologna. (*)
- 193.** Il *mobbing* tra istanze individuali e di gruppo. Analisi di un'organizzazione aziendale attraverso la tecnica del *focus group*. Bologna. (*)
- 194.** Linee di indirizzo per trattare il dolore in area medica. Bologna. (*)
- 195.** Indagine sul dolore negli ospedali e negli *hospice* dell'Emilia-Romagna. Bologna. (*)
- 196.** Evoluzione delle Unità di terapia intensiva coronarica in Emilia-Romagna. Analisi empirica dopo implementazione della rete cardiologica per l'infarto miocardico acuto. Bologna. (*)
- 197.** TB FLAG BAG. La borsa degli strumenti per l'assistenza di base ai pazienti con tubercolosi. Percorso formativo per MMG e PLS. Bologna.
- 198.** La ricerca sociale e socio-sanitaria a livello locale in Emilia-Romagna. Primo censimento. Bologna. (*)
- 199.** Innovative radiation treatment in cancer: IGRT/IMRT. Health Technology Assessment. ORientamenti 2. Bologna. (*)
- 200.** Tredici anni di SIRS - Servizio informativo per i rappresentanti per la sicurezza. Bologna. (*)
- 201.** Sorveglianza dell'antibioticoresistenza e uso di antibiotici sistemici in Emilia-Romagna. Rapporto 2008. Bologna. (*)
- 202.** Master in Politiche e gestione nella sanità, Europa - America latina. Tracce del percorso didattico in Emilia-Romagna, 2009-2010. Bologna. (*)

2011

- 203.** Buone pratiche infermieristiche per il controllo delle infezioni nelle Unità di terapia intensiva. Bologna.
- 204.** Le segnalazioni dei cittadini agli URP delle Aziende sanitarie. Report regionale 2009. Bologna. (*)
- 205.** L'informazione nella diagnostica pre-natale. Il punto di vista delle utenti e degli operatori. Bologna. (*)
- 206.** Contributi per la programmazione e la rendicontazione distrettuale. Bologna. (*)
- 207.** Criteria for appropriate use of FDG-PET in breast cancer. ORientamenti 3. Bologna. (*)

- 208.** Il ruolo dei professionisti nell'acquisizione delle tecnologie: il caso della protesi d'anca. Bologna. (*)
- 209.** Criteria for appropriate use of FDG-PET in esophageal cancer. ORientamenti 4. Bologna. (*)
- 210.** Sorveglianza dell'antibioticoresistenza e uso di antibiotici sistemici in Emilia-Romagna. Rapporto 2009. Bologna. (*)
- 211.** Criteria for appropriate use of FDG-PET in colorectal cancer. ORientamenti 5. Bologna. (*)
- 212.** Mortalità e morbosità materna in Emilia-Romagna. Rapporto 2001-2007. Bologna. (*)
- 213.** Atlante della mortalità in Emilia-Romagna 2003-2007. Bologna.
- 214.** Atlante della mortalità in Emilia-Romagna 2008-2009. Bologna.
- 215.** "Fidatevi dei pazienti". La qualità percepita nei Centri di salute mentale e nei Servizi per le dipendenze patologiche. Bologna. (*)
- 216.** Piano programma 2011-2013. Agenzia sanitaria e sociale regionale. Bologna. (*)
- 217.** La salute della popolazione immigrata in Emilia-Romagna. Contributo per un rapporto regionale. Bologna.

2012

- 218.** La valutazione multidimensionale del paziente anziano. Applicazione di strumenti nei percorsi di continuità assistenziale. Bologna. (*)
- 219.** Criteria for appropriate use of FDG-PET in lung cancer. ORientamenti 6. Bologna. (*)
- 220.** Le segnalazioni dei cittadini agli URP delle Aziende sanitarie. Report regionale 2010. Bologna. (*)
- 221.** Criteria for appropriate use of FDG-PET in head and neck cancer. ORientamenti 7. Bologna. (*)
- 222.** Linee guida per la predisposizione di un Bilancio sociale di ambito distrettuale. Bologna.
- 223.** Analisi e misurazione dei rischi nelle organizzazioni sanitarie. Bologna. (*)
- 224.** Il percorso assistenziale integrato nei pazienti con grave cerebrolesione acquisita. Fase acuta e post-acuta. Analisi comparativa dei modelli organizzativi regionali. Bologna. (*)
- 225.** Sorveglianza dell'antibioticoresistenza e uso di antibiotici sistemici in Emilia-Romagna. Rapporto 2010. Bologna. (*)
- 226.** La ricerca e le politiche sociali e socio-sanitarie in Emilia-Romagna. Applicazione e approcci per la valutazione. Bologna.
- 227.** Criteria for appropriate use of FDG-PET in malignant lymphoma. ORientamenti 8. Bologna. (*)
- 228.** Linee guida per la stesura e l'utilizzo della Carta dei servizi delle ASP. Bologna.
- 229.** Indagine sul dolore negli ospedali, negli hospice e in assistenza domiciliare in Emilia-Romagna. Bologna. (*)
- 230.** Le segnalazioni dei cittadini agli URP delle Aziende sanitarie. Report regionale 2011. Bologna. (*)
- 231.** *Incident reporting* in Emilia-Romagna: stato dell'arte e sviluppi futuri. Bologna. (*)

2013

- 232.** La nascita pretermine in Emilia-Romagna. Anni 2004-2009. Bologna. (*)
- 233.** La qualità del servizio sociale territoriale in Emilia-Romagna. Bologna.
- 234.** Sorveglianza dell'antibioticoresistenza e uso di antibiotici sistemici in Emilia-Romagna. Rapporto 2011. Bologna. (*)
- 235.** La ricerca sociale e sociosanitaria: gli attori pubblici coinvolti. Indagine online in Emilia-Romagna. Bologna. (*)
- 236.** Valutazione multidimensionale dei percorsi di continuità assistenziale. Gestione sul territorio secondo il chronic care model. Bologna. (*)

2014

- 237. Misurazione della qualità dei servizi alla persona. Risultati di un progetto regionale. Bologna. (*)
- 238. Esiti riferiti dal paziente. Concetti, metodi, strumenti. Bologna. (*)
- 239. Risorse umane in sanità: per una previsione dei fabbisogni in Emilia-Romagna. Bologna. (*)
- 240. Programma regionale per i disturbi del comportamento alimentare. Contributi 2009-2012. Bologna. (*)
- 241. Tante reti, tanti paradigmi. Network analysis in sanità. Bologna.
- 242. Progetto regionale SOS.net - Rete sale operatorie sicure. 2011-2012. Bologna. (*)
- 243. Il Programma di ricerca Regione-Università dell'Emilia-Romagna. L'esperienza dal 2007 al 2013. Bologna. (*)
- 244. Qualità percepita nei Centri per i disturbi cognitivi. Materiali e proposte. Bologna. (*)
- 245. Chi ascolta, cambia! Segnalazioni dei cittadini e qualità percepita nelle Aziende sanitarie. Bologna. (*)
- 246. I tutor per la formazione nelle Aziende sanitarie dell'Emilia Romagna - Area vasta Emilia Nord. Bologna. (*)
- 247. Automonitoraggio della glicemia e terapia insulinica iniettiva nel diabete mellito. Sintesi comparativa delle linee guida internazionali. Bologna. (*)
- 248. Dispositivi per il monitoraggio continuo del glucosio e l'infusione continua di insulina nel diabete mellito Sintesi comparativa delle linee guida internazionali. Bologna. (*)

2015

- 249. Teatralmente. Una valutazione d'esito applicata al Progetto regionale "Teatro e salute mentale". Bologna. (*)
- 250. Qualcosa non ha funzionato: possiamo imparare? Il sistema dell'incident reporting in Emilia-Romagna. 2012-2013. Bologna. (*)
- 251. Famiglie e famiglie "multiproblematiche". Orientamenti metodologici e linee operative per affrontare la complessità. Bologna. (*)
- 252. Disturbi dello spettro autistico. Il Progetto regionale per i bambini 0-6 anni. Bologna. (*)
- 253. Faringotonsillite in età pediatrica. Linea guida regionale. Bologna. (*)
- 254. Otite media acuta in età pediatrica. Linea guida regionale. Bologna. (*)

