

Trattamento dell'otite media acuta in età pediatrica: una metanalisi

Treatment of acute otitis media in paediatrics: a meta-analysis

¹Silvano Esposito, ²Andrea Novelli, ¹Silvana Noviello

¹Dipartimento di Malattie Infettive, Seconda Università degli Studi, Napoli;

²Dipartimento di Farmacologia, Università degli Studi, Firenze

INTRODUZIONE

L'otite rappresenta la seconda più frequente infezione localizzata nel distretto delle vie aeree superiori, e risulta essere negli Stati Uniti la più comune indicazione alla prescrizione di antibiotici in età pediatrica, determinando costi sanitari superiori a 3.5 miliardi di dollari/anno [1, 2].

La patogenesi dell'otite media acuta prevede la colonizzazione e la moltiplicazione di batteri, abitualmente residenti nel retro-faringe (flora endogena), nell'orecchio medio.

Ai fini diagnostici l'esame colturale di un tampone retro-nasale o retro-faringeo è di scarsa utilità per la naturale contaminazione di tali distretti; pertanto la diagnosi etiologica può essere effettuata esclusivamente a mezzo della timpanocentesi o, nel caso di rottura spontanea del timpano, a mezzo di tampone auricolare.

Tutti gli studi volti ad identificare la epidemiologia batterica dell'otite acuta del bambino effettuati a mezzo di timpanocentesi confermano la netta prevalenza dei quattro principali patogeni respiratori, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae* e *Streptococcus pyogenes*, pur sottolineando la non trascurabile importanza della eziologia virale [3-5].

Diverse classi di antibiotici, in particolare beta-lattamine e macrolidi, e vari antibiotici nell'ambito di ciascuna di esse, possiedono caratteristiche microbiologiche e farmacologiche che li rendono idonei, sia pure in misura differente, all'impiego nel trattamento dell'otite media acuta in pediatria.

Pur essendo l'amoxicillina indicata tra i farmaci di prima linea in molte linee guida internazionali, non si può non tener conto del fatto che gli attuali livelli di antibiotico-resistenza dei principali patogeni respiratori possano limitarne l'efficacia terapeutica [6].

L'associazione preconstituita tra amoxicillina ed acido clavulanico, capace di superare il problema delle resistenze legate alla produzione di beta-lattamasi, presenta tuttavia un elevato tasso di effetti collaterali (soprattutto gastroenterici) che spesso finiscono per limitarne l'impiego e l'efficacia.

I macrolidi denotano un limite intrinseco di attività antibatterica nei confronti di *H. influenzae* e, più di recente, una limitata attività anche nei confronti di *S. pneumoniae* e *S. pyogenes* [6].

Le cefalosporine di seconda generazione possiedono le migliori caratteristiche di attività microbiologica nell'ambito della classe, contraddistinte da uno spettro di attività rivolto verso tutti i principali patogeni respiratori, da una marcata resistenza alle beta-lattamasi prodotte dalle specie batteriche Gram-negative coinvolte in queste infezioni e da un basso tasso di resistenza.

Inoltre, il favorevole profilo di tollerabilità comporta una compliance elevata [7].

I maggiori patogeni responsabili di infezioni delle alte vie respiratorie, nonostante i problemi di antibiotico-resistenza che vanno evidenziandosi in tutto il mondo, sono sensibili al Cefaclor, nonostante il suo esteso impiego [8].

Scopo del presente studio è stato quello di condurre una metanalisi degli studi controllati randomizzati disponibili in letteratura che abbiano

confrontato l'efficacia clinica, la tollerabilità e la compliance del Cefaclor con altri antibiotici abitualmente impiegati nel trattamento dell'otite media acuta in età pediatrica.

■ MATERIALI E METODI

L'inclusione nella metanalisi è stata limitata esclusivamente agli studi prospettici e randomizzati, condotti in aperto o singolo/doppio cieco, volti a valutare l'efficacia clinica, la tollerabilità e la compliance del Cefaclor in confronto ad altri antibiotici nel trattamento dell'otite media acuta in età pediatrica. Sono stati oggetto di valutazione solo i lavori recensiti in PubMed/Medline reperiti utilizzando le parole chiave "Cefaclor and otitis", limitando la ricerca ai lavori pubblicati nel periodo 1981-2004 [9-30].

La qualità dei lavori è stata definita in accordo con il punteggio di Jadad al fine di limitare eventuali errori di distorsione (*bias*) e quelli casuali [31]. In particolare, in accordo al sistema utilizzato, è stato attribuito un punto per ciascuna delle seguenti caratteristiche: studio randomizzato, studio condotto in doppio cieco, studi nei quali eventuali esclusioni e *dropouts* fossero descritti; un punto aggiuntivo è stato attribuito agli studi nei quali i criteri di randomizzazione o la metodica utilizzata per condurre lo studio in doppio cieco era descritta con appropriatezza; viceversa, un punto è stato sottratto agli studi in cui tale descrizione risultava inappropriata.

Gli studi con punteggio finale inferiore a 1 sono stati esclusi dall'analisi.

Inoltre, al fine di migliorare la qualità dello studio e garantire un ulteriore controllo della selezione dei lavori, sono stati analizzati esclusivamente gli studi nei quali veniva riportata una accurata descrizione dei criteri utilizzati per definire la diagnosi in accordo alle definizioni del CDC, dei criteri di inclusione e di esclusione nonché di quelli adottati per definire la guarigione, il miglioramento ed il fallimento terapeutico [32].

Sono stati esclusi dalla metanalisi gli *abstracts*, le rassegne, i capitoli di libri, i casi clinici, le lettere all'editore, gli editoriali, gli studi retrospettivi e i dati non pubblicati. I lavori pubblicati su più di un giornale sono stati considerati una sola volta.

Gli studi a tre bracci sono stati suddivisi in due parti e i due diversi regimi terapeutici sono

stati confrontati con lo stesso trattamento effettuato con Cefaclor [17, 23].

L'analisi si è basata su una tabella di contingenza 2 x 2 con classificazione in funzione del trattamento e del numero di guarigioni/miglioramenti, effetti collaterali, e compliance. La valutazione è stata effettuata con il test del Chi quadrato. La stima complessiva dell'efficacia dei trattamenti è stato calcolata con la media pesata dell'Odds Ratio secondo il test di Mantel-Haenszel e gli intervalli di confidenza associati al 95%. Tutti i calcoli sono stati eseguiti utilizzando un sistema SAS v.8.

■ RISULTATI

Complessivamente, hanno soddisfatto i criteri di inclusione nello studio di metanalisi (design prospettico, comparativo, randomizzazione dei pazienti, punteggio di Jadad ≥ 1 , descrizione dei criteri di diagnosi in accordo alle indicazioni del CDC, dei criteri di inclusione/esclusione dei pazienti e definizione di guarigione/miglioramento e fallimento terapeutico) e hanno quindi costituito la base dei dati aggregati della metanalisi, ventidue lavori che

Tabella 1 - Numero di lavori considerati per la metanalisi per antibiotici di confronto.

Lavori valutabili	
Antibiotici di confronto	N. lavori
Amoxicillina	4
Azitromicina	2
Cefetamet pivoxil	1
Cefixime	3
Cefpodoxime proxetil	2
Cefprozil	1
Ceftibuten	1
Cefuroxime axetil	1
Claritromicina	1
Co-amoxiclav	3
Eritromicina+sulfafuroxazolo	1
Sultamicillina	1
Trimetoprim-sulfametossazolo	3
Totale	24

Tabella 2 - Numero dei lavori per durata dei trattamenti

Durata	Cefaclor (n. lavori)	Comparatori (n. lavori)
3 gg	-	2
5 gg	1	1
7 gg	3	3
10 gg	16	14
14 gg	2	2
Media 10 gg	-	1
Media 11 gg	1	-
Minimo 14 gg	1	1

hanno valutato l'efficacia clinica, la tollerabilità e la compliance di Cefaclor rispetto a farmaci di confronto nel trattamento dell'otite media acuta in età pediatrica. Tuttavia, i risultati di seguito esposti si riferiscono ad un numero superiore di studi, poiché due dei 22 studi presentavano tre bracci in cui due diversi schemi di trattamento venivano confrontati con il gruppo Cefaclor e sono quindi stati sdoppiati in due parti, per un totale di 24 lavori.

Di questi, 16 studi erano multicentrici e 8 condotti in un solo centro; 6 condotti in doppio cieco, 8 in singolo cieco e 10 in aperto.

Nella maggior parte dei casi il farmaco di confronto era rappresentato da una betalattamina (18 lavori), in 4 casi da un macrolide, mentre nei rimanenti 3 casi dalla associazione trimetoprim-sulfametossazolo (cotrimossazolo), come riportato in dettaglio nella Tabella 1.

La determinazione dell'efficacia clinica e della

tollerabilità costituivano un *end point* di tutti gli studi considerati, al contrario la compliance era stata stimata soltanto in 9 casi.

Nella maggior parte degli studi, il trattamento con Cefaclor (16/24) e con i farmaci di confronto (14/24) era stato di durata pari a 10 giorni (Tabella 2).

Il Cefaclor ed i comparatori erano stati somministrati secondo schemi posologici abitualmente adottati in accordo alle caratteristiche farmacocinetiche dei singoli antibiotici.

L'efficacia clinica del Cefaclor, valutata in termini di guarigione/miglioramento, è risultata sovrapponibile a quella dei comparatori (86,8% versus 89,3%).

La differenza osservata non è statisticamente significativa (Odds Ratio 0.77, IC 0.61/0.94) (Tabella 3 e Figura 1).

La compliance è risultata sovrapponibile nei due gruppi di pazienti (Cefaclor 88,1%; comparatori 91,1%) e la lieve differenza osservata non è apparsa statisticamente significativa (Odds Ratio 0.77, IC 0.39/ 1.15) (Tabella 4).

Eventi indesiderati si sono verificati nel 13,3% (282/2114) dei pazienti che hanno assunto Cefaclor: una percentuale statisticamente inferiore a quella osservata nei pazienti trattati con gli antibiotici di confronto: 440/2262 pazienti (19,4%) (P <0.0001). In entrambi i gruppi di trattamento, gli eventi indesiderati di più frequente osservazione sono stati rappresentati dalla diarrea e dai disturbi gastro-intestinali in genere (Tabella 5).

La metanalisi dimostra che Cefaclor presenta una efficacia clinica nel trattamento della otite acuta in età pediatrica sovrapponibile a quella di altri antibiotici abitualmente utilizzati per questa patologia, una compliance simile ed una migliore tollerabilità.

Tabella 3 - Efficacia clinica del Cefaclor e dei comparatori di classi di antibiotici (24 lavori).

Pazienti n.	Comparatori	N. pazienti Cefaclor (%)	N. pazienti Comparatore (%)	Significatività statistica Mantel Haneszel OR (CI)
360	Amoxicillina	164/182 (90,1)	157/178 (88,2)	
627	Co-amoxiclav	261/322 (81,1)	262/305 (85,9)	
475	Cefalosporine 2 ^a gen.	203/248 (89,0)	185/227 (81,5)	
1137	Cefalosporine 3 ^a gen.	429/482 (81,9)	598/655 (91,3)	
717	Macrolidi	318/350 (90,9)	334/367 (91,0)	
374	Cotrimoxazolo	166/191 (86,9)	175/183 (95,6)	
3690	(Totale)	1541/1775 (86,8)	1711/1915 (89,3)	0,77 (0,6/0,9) = NS

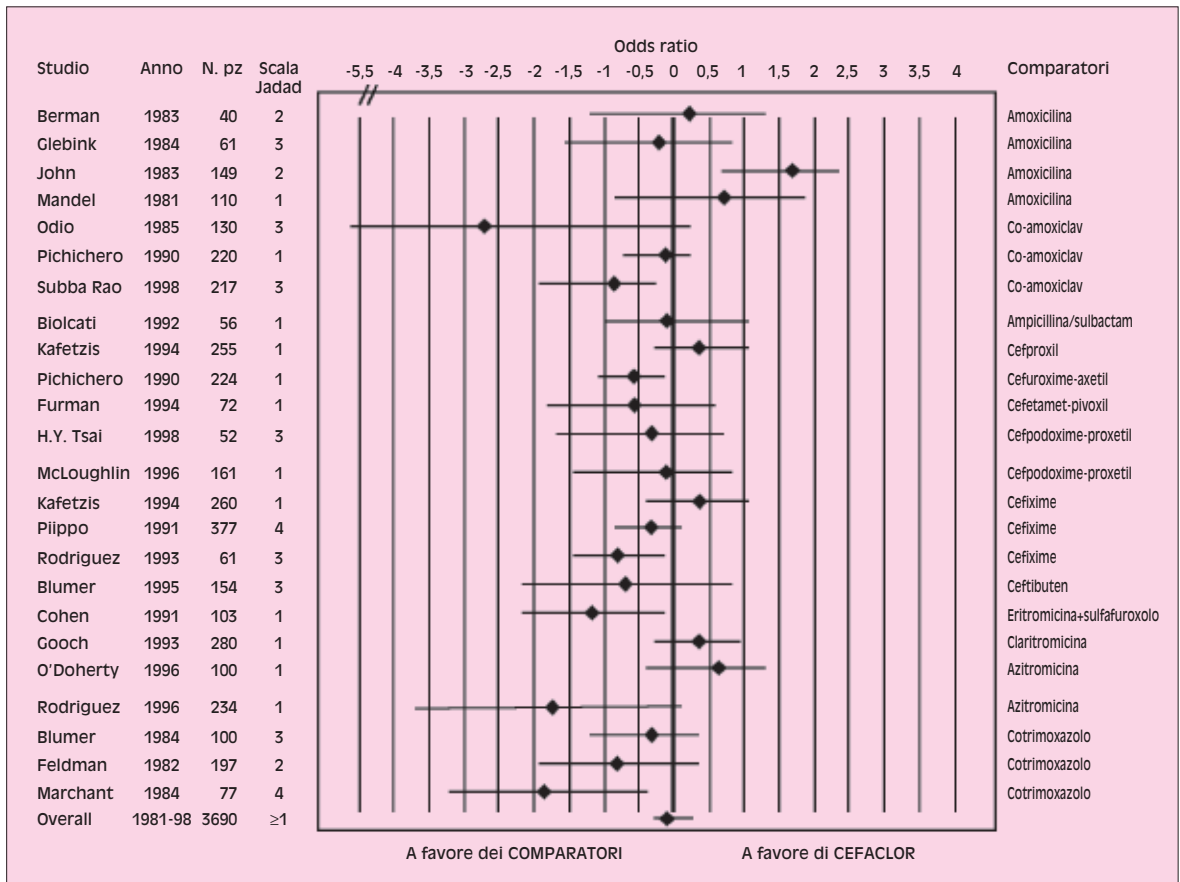


Figura 1 - Efficacia clinica di Cefaclor e comparatori.

Tabella 4 - Compliance di Cefaclor e dei comparatori (9 lavori).

Pazienti (n.)	Comparatori (N. lavori)	Cefaclor %	Comparatore %	Significatività statistica Mantel Haneszel OR (IC)
227	Amoxicillina (2)	96	97	NS
130	Co-amoxiclav (1)	100	100	NS
255	Cefprozil (1)	86,6	83,6	NS
52	Cefpodoxima-proxetil (1)	77,3	91,3	NS
321	Cefixima (2)	82	82,6	NS
274	Cotrimoxazolo (2)	87	92,2	NS
1259 (totale)		88,1	91,1	0,77 (0,39/1,15) = NS

DISCUSSIONE

La terapia antibiotica empirica precoce dell'otite media acuta in età pediatrica resta a tutt'oggi una questione controversa [33]. Tre diverse metanalisi pubblicate sull'argomento, condotte con metodi diversi su popola-

zioni diverse, hanno evidenziato che circa l'80% dei casi di otite media acuta vanno incontro a risoluzione spontanea del processo infettivo in un periodo variabile tra 2 e 14 giorni [34-36]. Tali evidenze hanno suggerito, soprattutto presso gli autori americani ed anglosassoni, di adottare nei confronti dei bambini affetti da

Tabella 5 - Eventi avversi in corso di terapia con Cefaclor e comparatori (24 lavori).

Evento	Cefaclor (%)	Comparatore (%)	Significatività statistica (chi square)
App. gastroenterico	167 (7,9)	298 (13,2)	
Diarrea ^a	64 (3,0)	85 (3,8)	
Immunomediato ^b	36 (1,7)	59 (2,6)	
Altro ^c	24 (1,1)	15 (0,7)	
Totale	282/2114 (13,3)	440 /2262 (19,4)	P<0,0001

a = indicata specificamente nel lavoro; b = rash, dermatite, orticaria, esantema; c = cefalea, irritabilità, insonnia, aumento transaminasi

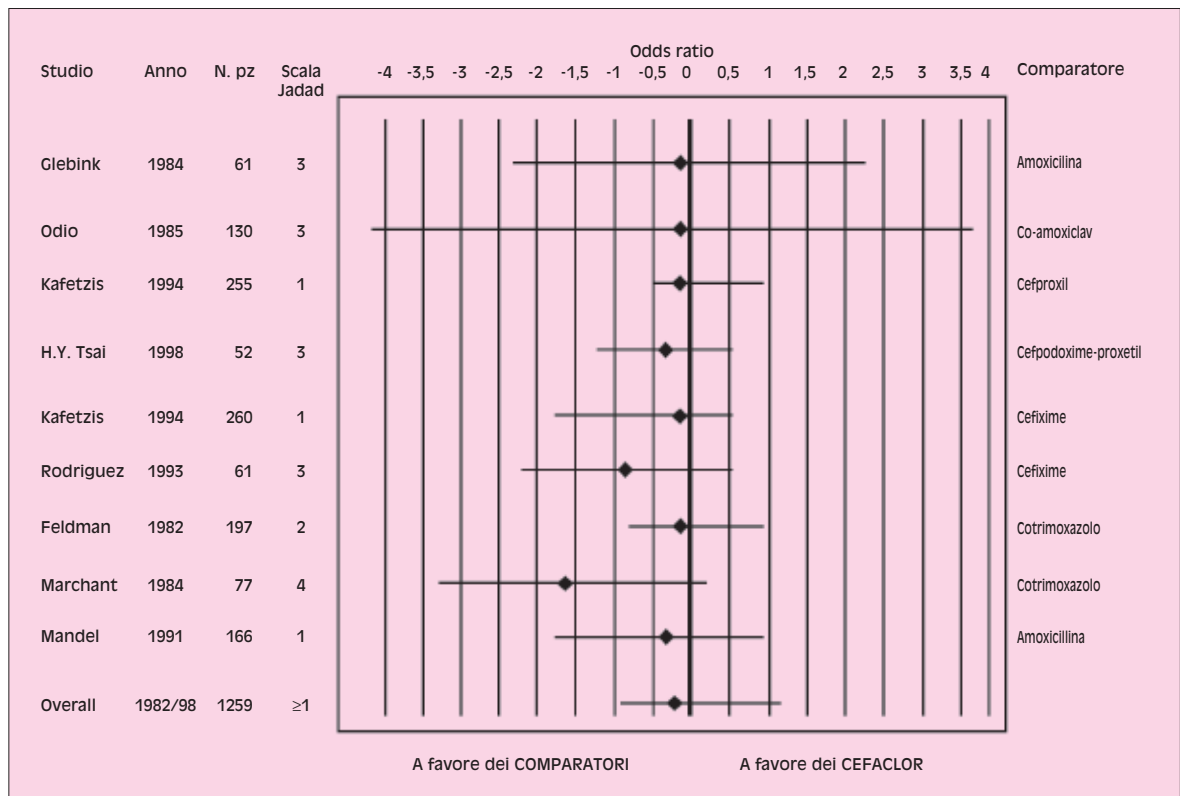


Figura 2 - Compliance di Cefaclor e dei comparatori.

otite media acuta un atteggiamento definito di "watchful waiting", in altre parole di attenta osservazione, senza dunque procedere alla somministrazione di antibiotici al primo insorgere dei sintomi.

Tale raccomandazione o atteggiamento sembra, di fatto, ampiamente disatteso se, come dimostrato nello studio di Froom et al. su *British Medical Journal*, la maggior parte dei pediatri, non solo in tutti i paesi Europei esaminati, ma anche in Australia e negli Stati Uniti, ricorreva ad una prescrizione precoce di antibiotici per la quasi

totalità degli episodi di otite acuta, con l'eccezione dell'Olanda dove ciò accade solo nel 31% dei casi [37].

Nonostante queste contraddizioni, l'American Academy of Pediatrics e l'American Academy of Family Physician, hanno di recente pubblicato delle linee guida sulla Diagnosi e Management dell'Otite Media Acuta Pediatrica, ribadendo la necessità di un atteggiamento cauto che ponga il piccolo paziente in una condizione di osservazione clinica soprattutto se la malattia si presenta senza segni di gravità, se la diagnosi

non è certa, e se l'età è superiore ai 2 anni [38]. Se da un lato la terapia antibiotica non determina un sostanziale vantaggio nella risoluzione del processo infettivo a carico dell'orecchio medio rispetto al non trattamento e se, come dimostrato, la sintomatologia si risolve spontaneamente nella gran parte dei casi, non si può non considerare che il trattamento antibiotico ha svolto finora, nel corso degli ultimi decenni, un ruolo determinante nel ridurre in maniera drammatica il rischio di mastoidite quale temibile complicanza dell'otite acuta [35].

E' dunque probabile che i risultati positivi di decenni di terapia antibiotica sulla epidemiologia delle complicanze e sulla mortalità per otite e mastoidite a tutt'oggi influenzino l'atteggiamento terapeutico, esplicitando un ruolo deterrente all'applicazione delle linee-guida.

Nonostante che l'amoxicillina (e l'eritromicina nei soggetti allergici alla penicillina) sia indicata nelle principali linee guida internazionali quale farmaco di scelta per il trattamento dell'otite media acuta in età pediatrica, numerosi altri antibiotici dotati di spettro antibatterico idoneo (cefalosporine di II e III generazione, amoxicillina/acido clavulanico) e di caratteristiche farmacocinetiche addirittura superiori (macrolidi di III generazione, azalidi) sono frequentemente impiegati nel trattamento dell'otite media acuta in età pediatrica.

In uno studio recente, volto ad indagare su un campione significativo di pediatri di libera scelta distribuiti omogeneamente su tutto il territorio italiano le attitudini prescrittive per le infezioni delle vie respiratorie, risultava che venivano utilizzati per il trattamento delle otiti acute pediatriche 18 diversi antibiotici orali appartenenti alle classi delle penicilline, cefalo-

sporine, macrolidi oltre al cotrimossazolo ed alla doxiciclina [39].

Tali osservazioni rendono ragione dei molteplici studi disponibili in letteratura relativi al trattamento dell'otite acuta pediatrica con antibiotici diversi, ma che da soli non possiedono forza statistica necessaria per definire la superiorità o equivalenza di un farmaco rispetto ad un altro soprattutto perché condotti su una popolazione limitata di pazienti.

La metanalisi è una tecnica clinico-statistica quantitativa che permette di combinare i dati di più studi condotti su di uno stesso argomento generando un unico dato conclusivo per rispondere ad uno specifico quesito. Essa risulta utile quando esiste incertezza nella valutazione dell'efficacia di un trattamento, quando i risultati non sono univoci, quando i singoli studi sono effettuati su pochi pazienti e quando la combinazione dei dati diminuisce l'imprecisione dei risultati dei singoli studi.

La presente metanalisi, grazie alla selezione accurata dei lavori analizzati secondo criteri standard e validati ed alla applicazione di rigorose analisi statistiche, condotta allo scopo di verificare eventuali significative differenze nei risultati terapeutici ottenuti in singoli studi di confronto, ha consentito di mettere in evidenza che il Cefaclor determina una percentuale di guarigione clinica nel trattamento dell'otite media acuta pediatrica pari a quella dei comparatori abitualmente utilizzati in terapia, con una incidenza di effetti collaterali statisticamente inferiore.

Key words: meta-analysis, Cefaclor, acute otitis media

RIASSUNTO

L'otite rappresenta la seconda più frequente infezione localizzata nel distretto delle vie aeree superiori, e risulta essere negli Stati Uniti la più comune indicazione alla prescrizione di antibiotici in età pediatrica. Diversi antibiotici, soprattutto della classe delle betalattamine e dei macrolidi, sono abitualmente impiegati nel trattamento dell'otite media acuta (OMA) pediatrica grazie alle caratteristiche di spettro antibatterico rivolto verso i principali microrganismi responsabili.

La presente metanalisi è stata condotta al fine di verificare l'efficacia, la tollerabilità e la compliance

di Cefaclor in confronto a quella di altri antibiotici nel trattamento dell'OMA in età pediatrica.

Sono risultati eleggibili (punteggio di Jadad ≥ 1), e hanno quindi costituito la base dei dati aggregati della metanalisi, ventiquattro lavori recensiti in Medline/PubMed (keywords "Cefaclor and otitis") che hanno valutato l'efficacia clinica, la tollerabilità e la compliance di Cefaclor rispetto a farmaci di confronto nel trattamento dell'otite media acuta in età pediatrica. Di questi, 16 erano multicentrici, 7 erano stati condotti in doppio cieco.

Nella maggior parte dei casi il farmaco di con-

fronto era rappresentato da una betalattamina, in 4 casi da un macrolide, in 3 casi dall'associazione trimetoprim-sulfametossazolo. Mentre l'efficacia clinica e la tollerabilità erano state determinate nella totalità degli studi, la compliance solo in 9/24 studi. Nella maggior parte dei lavori esaminati (16/24), il trattamento con Cefaclor era stato di durata pari a 10 gg.

L'analisi si è basata su una tabella di contingenza 2 x 2 con classificazione in funzione del trattamento e del numero di guarigioni/miglioramenti, effetti collaterali, e compliance. La valutazione è stata effettuata con il test del Chi square. La stima complessiva dell'efficacia dei trattamenti è stata calcolata con la media pesata dell'Odds Ratio secondo il test di Mantel-Haenszel e gli intervalli di confidenza associati al 95%. Tutti i calcoli sono stati eseguiti utilizzando un sistema SAS v.8.

L'efficacia clinica del Cefaclor, valutata in termini di guarigione/miglioramento, è risultata sovrap-

ponibile a quella dei comparatori (86,8% versus 88,7%). La differenza osservata non è statisticamente significativa (Odds Ratio 0.77, IC 0.61/0.94). Gli eventi indesiderati si sono verificati nel 13,3% dei pazienti trattati con Cefaclor: una percentuale statisticamente inferiore a quella osservata nei pazienti trattati con gli antibiotici di confronto: 19,4% (P < 0.0001). In entrambi i gruppi di trattamento, gli eventi indesiderati di più frequente osservazione sono stati rappresentati dalla diarrea e dai disturbi gastro-intestinali in genere. La compliance è risultata sovrapponibile nei due gruppi di pazienti (Cefaclor 88,1%; comparatori 91,1%). La lieve differenza non è risultata statisticamente significativa (Odds Ratio 0.77, IC 0.39 - 1.15).

La metanalisi dimostra che Cefaclor presenta una efficacia clinica nel trattamento della OMA in età pediatrica sovrapponibile a quella di altri farmaci abitualmente utilizzati per questa patologia, una compliance simile ed una migliore tollerabilità.

SUMMARY

Otitis represents the second most common infection of the upper respiratory tract, its treatment being the most common cause for prescribing antibiotics in the United States. A large number of antimicrobials, especially beta-lactams and macrolides, are generally used for treating acute otitis media (AOM) in paediatric patients, owing to their antibacterial spectrum including the main aetiological pathogens.

Efficacy, safety and compliance of Cefaclor were compared with those of other antibiotics in the treatment of paediatric AOM in a meta-analysis of randomized controlled trials published between 1981 and 2004. Overall, evaluations were performed on 24 studies (Medline/PubMed, keywords "Cefaclor and otitis") which proved eligible (Jadad score ≥ 1); sixteen out of the 24 studies were multicentre, seven were double-blind. Mostly, the comparator agent was a beta-lactam, in four and three cases it was a macrolide or the association trimethoprim-sulfamethoxazole, respectively. Efficacy and safety were end-points of all studies whereas only 9 studies evaluated compliance. For the majority of studies (16/24) Cefaclor was administered for a 10-day course. The analysis was based on a 2x2 contingency table with classification by treatment and number of im-

provements/cures, side-effects, and compliance of the individual studies. The global estimate of the effective treatments was obtained with the weighted mean of the log OR (Odds Ratio) according to Mantel-Haenszel and associated confidence intervals (CI) at 95%. All the calculations were performed using SAS v.8. Chi-square test was performed.

Clinical efficacy evaluation, number of improvements/cures, did not evidence a statistically significant difference among Cefaclor and comparators (86.8% vs 88.7%; Odds Ratio 0.77, IC 0.61/0.94). In the Cefaclor-treated patients, adverse events were observed in a statistically significant lower percentage compared to other antibiotics: 13.3% vs 19.4% (P < 0.0001), diarrhoea and gastro-intestinal disturbances being the most frequently observed. Compliance was observed in a similar proportion in the two patient groups, Cefaclor and comparators (Cefaclor 88.1%; comparators 91.1%) and the slight difference was not statistically significant (Odds Ratio 0.77, IC 0.39-1.15).

The present meta-analysis proves that in the treatment of paediatric AOM Cefaclor exhibits a clinical efficacy equal to other antibiotics usually employed in this setting, similar compliance but superior safety.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Barman S. Otitis media in children. *N. Engl. J. Med.* 332, 1560-1565, 1995.
- [2] Bondy J., Bernam S., Glazner J., Lezotte D. Direct expenditures related to otitis media diagnosis: extrapolations from a pediatric medicaid cohort. *Pediatrics* 105, 6, 72-77, 2000.

- [3] Gehanno P., Panaotopoulos A., Barry B. et al. Microbiology of otitis media in Paris, France, area from 1987 to 1997. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 20, 570-573, 2000.
- [4] Kilpi T., Herva E., Kajjalainen T., Syrianen R., Takala A.K. Bacteriology of acute otitis media in a cohort of Finnish children followed for the first two years. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 20, 654-662, 2001.
- [5] Heeikinen T., Thint M., Chonmaitree T. Preva-

- lence of various respiratory virus in middle ear during acute otitis media. *N. Engl. J. Med.* 340, 260-264, 1999.
- [6] Jacobs M.R. Increasing antibiotic resistance among otitis media pathogens and their susceptibility to oral agents based on pharmacodynamic parameters. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 19, S47-56, 2000.
- [7] Mazzei T., Novelli A., Esposito S., Periti P. New insight into the clinical pharmacokinetics of Cefaclor: tissue penetration. *J. Chemother.* 12, 53-62, 2000.
- [8] Nicoletti G., Pugliesi S., Speciale A. Attualità del Cefaclor dopo 20 anni di impiego terapeutico. *Farmacologia e Terapia*, 2005, in press.
- [9] Mandel M.E., Bluestone C.D., Cantekin E.I., Ghorbanian S.N., Rockette H.E. Comparison of Cefaclor and amoxicillin for acute otitis media with effusion. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 90 (suppl. 84), 48-52, 1981.
- [10] Feldman A., Richardson H., Rennie B., Dawson P. A trial comparing Cefaclor with co-trimoxazole in the treatment of acute otitis media. *Arch. Dis. Child.* 57, 594-596, 1982.
- [11] Berman S., Lauer B.A. A controlled trial of Cefaclor versus amoxicillin for treatment of acute otitis media in early infancy. *Ped. Infect. Dis.* 2 (1), 30-33, 1983.
- [12] John W.R.B., Vallé-Jones J.C. Treatment of otitis media in children. A comparison between Cefaclor and amoxicillin. *The Practitioner* 227, 1805-1809, 1983.
- [13] Marchant C.D., Turczyk v.A., Johnson C.E., Knapp L.J. A randomized controlled trial of Cefaclor compared with trimethoprim-sulfamethoxazole for treatment of acute otitis media. *J. Pediatr.* 105, (4), 633-638, 1984.
- [14] Blumer J.L., Bertino J.S., Husak M.P. Comparison of Cefaclor and trimethoprim-sulfamethoxazole in the treatment of acute otitis media. *Pediatr. Infect. Dis.* 3 (1), 25-29, 1984.
- [15] Glebink G.S., Batalden P.B., Russ J.N., Le C.T. Cefaclor v amoxicillin in treatment of acute otitis media. *AJDC* 138, 287-292, 1984.
- [16] Odio C.M., Kusmiesz H., Shelton S., Nelson J.D. Comparative treatment trial of Augmentin versus Cefaclor for acute otitis media with effusion. *Pediatrics* 75 (5), 819-826, 1985.
- [17] Pichichero M., Aronovitz G.H., Gooch W.M. et al. Comparison of cefuroxime axetil, Cefaclor, and amoxicillin-clavulanate potassium suspension in acute otitis media in infants and children. *South. Med. J.* 83 (10), 1174-1177, 1990.
- [18] Piippo T., stefansson S., Pitkajarvi T., Lundberg C. Double-blind comparison of cefixime and Cefaclor in the treatment of acute otitis media in children. *Scand. J. Infect. Dis.* 23, 459-465, 1991.
- [19] Cohen R., de la Rocque F., Boucherat M. et al. An open randomized trial, Pédiazole® versus Cefaclor in the treatment of acute otitis media in the treatment of acute otitis media in children. *Ann. Ped.* 38, 2, 115-119, 1991.
- [20] Biolcati A.H. An open comparative study of the efficacy and safety of sultamicillin versus Cefaclor in the treatment of acute otitis media in children. *J. Intern. Med. Res.* 20 (suppl. 7), 31A-43A, 1991.
- [21] Rodriguez W.J., Khan W., Sait T. et al. Cefixime vs. Cefaclor in the treatment of acute otitis media in children: a randomized, comparative study. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 12, 70-74, 1993.
- [22] Gooch W.M. 3rd, Gan V.N., Corder T., Khurana C.M., Andrews W.P. Clarithromycin and Cefaclor suspensions in the treatment of acute otitis media in children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 12, S128-S139, 1993.
- [23] Kafetzis D.A. Multi-investigator evaluation of the efficacy and safety of cefprozil, amoxicillin-clavulanate, cefixime and Cefaclor in the treatment of acute otitis media. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 13 (10), 857-865, 1994.
- [24] Furman S., Berkowicz L., Dippenaar J., et al. Cefetamet pivoxil vs Cefaclor in the treatment of acute otitis media in children. *Drugs* 47 (Suppl.3), 21-26, 1994.
- [25] Blumer J.L., Mclinn S.E., Deabate C.A. et al. Multinational multicenter controlled trial comparing cef-tibuten with Cefaclor for the treatment of acute otitis media. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 14, S115-S120, 1995.
- [26] MacLoughlin G.J.F., Barreto D.G., de la Torre C., Pinetta E.A., del castello F., Palma L. Cefpodoxime proxetil suspension compared with Cefaclor suspension for treatment of acute otitis media in paediatric patients. *J. Antimicrob. Chemother.* 37, 565-573, 1996.
- [27] Rodriguez A.F. An open study to compare azithromycin with Cefaclor in the treatment of children with acute otitis media. *J. Antimicrob. Chemother.* 37, suppl. C, 63-69, 1996.
- [28] O' Doherty B. An open comparative study of azithromycin versus Cefaclor in the treatment of upper respiratory tract infections. *J. Antimicrob. Chemother.* 37, suppl. C, 71-81, 1996.
- [29] Tsai H.Y., Huang L.M., Chiu H.H. et al. Comparison of once daily cefpodoxime proxetil suspension and thrice daily Cefaclor suspension in the treatment of acute otitis media in children. *Microbiol. Immunol. Infect.* 31, 165-170, 1998.
- [30] Subba Rao S.D., Macias M.P., Dillman C.A. et al. A randomized, observer-blind trial of amoxicillin/clavulanate versus Cefaclor in the treatment of children with acute otitis media. Augmentin 415 Study Group. *J. Chemother.* 10, 6, 460-468, 1998.
- [31] Jadad A.R., Moore R.A. Carrol D., et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin. Trials*, 17, 1-12, 1996.
- [32] Gamer J.S., Jarvid W.R., Emori T.G., Horan T.C., Hughes J.M. CDC definition for nosocomial infections. In: Olmsted R.N., ed: APIC Infection Control and applied epidemiology: Principles and Practice. St Louis: Mosby; 1996: ppA1-A20.
- [33] Conrad D.A. Should acute otitis media be ever treated with antibiotics? *Ped. Ann.* 27, 2 66-74, 1998.
- [34] Marcy M., Tarata G., Shekelle P. et al Manage-

ment of acute otitis media: evidence report/technology assessment No. 15 (Prepared by the Southern California evidence based practice center under contract No 290-97-000001). AHRQ Publication Number 01E010. Rockville MD: Agency for Health Care Research and Quality, 2001.

[35] Glasziou P.P., Del Mar C.B., Sanders S.L., Hayem M. Antibiotics for acute otitis media in children (Cochrane Review). In: the Cochrane Library, Issue 2. Oxford: Update Software, 2002.

[36] Rosenfeld R.M., Vertrees J.E., Carr J. et al. Clinical efficacy of antimicrobial drugs for acute otitis media: meta-analysis of 5400 children from 33 randomized trials. *J. Pediatr.* 124, 355-367, 1994.

[37] Froom J, Culpepper M., Grob P. et al. Diagnosis and antibiotic treatment of acute otitis media: report from International Primary Care Network. *Brit. Med J.* 3, 300,582-586, 1990.

[38] American Academy of Pediatrics and American Academy of Family Physicians. Diagnosis and management of acute otitis media. Clinical practice guidelines. *Pediatrics*, 113, 5, 1451-1465, 2004.

[39] Boccazzi A., Noviello S., Tonelli P., Coi P., Esposito S., Carnelli V. The decision-making process in antibacterial treatment of pediatric upper respiratory tract infections: a national prospective office-based observational study. *Int. J. Infect. Dis.* 6, 2, 103-107, 2002.