



UTILISATION DE LA CEFTRIAXONE POUR LE TRAITEMENT DE L'OTITE MOYENNE AIGUE

ET

RECOMMANDATIONS SUR LE TRAITEMENT DE L'OTITE MOYENNE AIGUË RÉFRACTAIRE

*Service de pédiatrie, section de l'urgence
Services d'ORL et de maladies infectieuses
Département de pharmacie
CHU Sainte-Justine*

Mise à jour Janvier 2009

(la version originale de ce document est parue au printemps 2004)

Ce document a été révisé par une Table de concertation formée des personnes suivantes : Marie Gauthier MD (service de pédiatrie), Anthony Abela MD (chef du service d'ORL), Suzanne Atkinson (représentante du département de pharmacie), Serge Guin MD (représentant de l'urgence), Valérie Lamarre MD (représentante du service de maladies infectieuses). Nous remercions tous nos collègues pour leurs commentaires, en particulier le Dr Anne Des Roches (service d'allergie-immuno-rhumatologie)

Résumé des principaux changements depuis la version de 2004

1. La plupart des recommandations quant aux indications d'utiliser de la ceftriaxone pour une otite moyenne aiguë réfractaire (OMAR) sont restées les mêmes. Un arbre de décision et une feuille de prescription spéciale pour la salle d'urgence ont été ajoutés, afin de faciliter la prise de décision et d'encourager au maximum le recours à l'amoxicilline ou à l'amoxicilline-clavulanate à forte dose en première intention.
2. Les recommandations portant sur le traitement de l'OMAR chez un malade allergique à la pénicilline ont été simplifiées, en tenant compte des données récentes sur le faible risque d'allergie croisée avec les céphalosporines de 3^e génération.
3. Les recommandations portant sur le traitement de l'OMAR chez un malade allergique aux céphalosporines ont été retirées. Il s'agit en effet d'une situation exceptionnelle qui doit être individualisée.
4. Les résultats d'une étude portant sur l'utilisation de la ceftriaxone pour les OMAR, de 2002 à 2005, dans notre centre hospitalier ont été ajoutés.

INTRODUCTION

- Le présent document a pour objectif de proposer certaines lignes directrices concernant l'utilisation de la ceftriaxone dans le traitement de l'otite moyenne aiguë. Ce médicament est en effet un antibiotique à large spectre; il convient donc de l'utiliser avec le plus grand discernement possible et de la manière la plus restreinte possible, dans le contexte d'une infection habituellement bénigne comme l'otite.
- Le présent document ne concerne pas le traitement de l'otite chez l'hôte immunocompromis.
- Le présent document ne se veut pas un *state-of-the-art* sur le traitement de l'otite moyenne en général. Il s'intéresse avant tout à l'emploi de la ceftriaxone dans l'otite moyenne aiguë réfractaire et donc, aux recommandations thérapeutiques à préconiser pour ce type d'otite.

PRINCIPES GÉNÉRAUX

A) Critères diagnostiques

- Il y a trois principaux types d'otite : les otites moyennes aiguës (OMA), les otites moyennes aiguës réfractaires (OMAR) et les otites mucoïdes. Certains cliniciens décrivent assez souvent des «otites moyennes subaiguës» en présence de signes inflammatoires persistants, sans bombement important du tympan. De telles anomalies peuvent être observées à l'examen pendant 7-10 jours au cours de l'évolution d'une OMA et ne veulent pas nécessairement dire que le patient ne répond pas au traitement ; elles doivent toujours être interprétées en fonction de la clinique.
- On définit une otite moyenne aiguë réfractaire (OMAR) de la façon suivante : pas de réponse adéquate après 48-72 heures d'antibiotiques ou reprise des symptômes peu après la fin d'un traitement antibiotique pour une OMA. Le « peu après » dans la phrase qui précède fait l'objet de controverse. Certains définissent l'OMAR comme une reprise des symptômes dans le mois qui suit un épisode d'OMA (1), d'autres, dans les 7 (2) ou 10 jours (3) après l'arrêt des antibiotiques. La plupart des vrais rechutes bactériologiques surviennent dans les 14 jours après l'arrêt du traitement (4). Dans le présent texte, nous proposons donc de retenir la définition suivante pour l'OMAR : pas de réponse adéquate après 48-72 heures d'antibiotiques ou reprise des symptômes dans les 2 semaines qui suivent la fin du traitement.
- Selon l'AAP, le diagnostic d'OMA repose sur les éléments suivants : (1) apparition aiguë de signes et de symptômes évocateurs (otalgie, irritabilité chez le nourrisson ou l'enfant d'âge préscolaire, otorrhée et/ou fièvre) ; (2) présence d'un épanchement dans l'oreille moyenne ; (3) signes et symptômes d'inflammation de l'oreille moyenne (5). Bien que cette définition ait aussi fait l'objet de controverse (6), il apparaît donc discutable de poser le diagnostic d'OMA — et a fortiori d'OMAR — seulement sur des signes otoscopiques, c'est-à-dire en l'absence d'otalgie, d'irritabilité franche, d'otorrhée ou de fièvre.

- Certains éléments cliniques comme l'otalgie sont difficiles à documenter chez le nourrisson et bien souvent à cet âge, la fièvre qui persiste ou qui revient après un traitement antibiotique est due à une infection virale systémique plutôt qu'à une récurrence ou à une non-réponse de l'OMA aux antibiotiques.
- Il importe de distinguer un épisode persistant d'OMA d'un épanchement persistant dans l'oreille moyenne après une OMA (7). Ceci n'est pas toujours facile et les deux diagnostics sont souvent confondus (5, 7).
- On peut juger de la réponse au traitement d'une OMA de trois principales façons : 1) réponse bactériologique (les cultures deviennent négatives) ; 2) réponse au niveau de l'examen ORL (disparition ou amélioration nette des signes inflammatoires) ; 3) réponse clinique (disparition de la fièvre, de l'otalgie, etc.). En pratique, compte tenu de la bénignité habituelle de ce type d'infection et du risque associé avec une utilisation abusive des antibiotiques, et en dehors d'un contexte de recherche, il apparaît approprié de se baser surtout sur la réponse clinique pour dire qu'il y a ou non une « réponse au traitement ».

B) Traitement

OTITE MOYENNE AIGUE SIMPLE

- La ceftriaxone est un traitement efficace de l'otite moyenne aiguë (OMA) simple, avec une efficacité comparable à celle de l'amoxicilline à doses standard (8), du cefaclor (9), de l'amoxicilline/clavulanate (10, 11) et du triméthoprim-sulfaméthoxazole (12). La posologie recommandée est 50 mg/kg en une dose unique i.m. ou i.v.

OTITE MOYENNE AIGUE RÉFRACTAIRE

- La non-réponse aux antibiotiques n'est responsable que de la moitié des OMAR. Assez fréquemment en effet, les cultures du liquide de l'oreille moyenne sont négatives ; ceci est observé dans 18 % à 57 % des séries (7) (il peut alors s'agir d'otite virale par exemple).
- Il y a plusieurs causes d'échec de traitement à part la résistance aux antibiotiques. Parmi celles-ci, figurent les suivantes (7): dose inadéquate d'antibiotique, mauvaise compliance, mauvaise absorption, pharmacocinétique atypique de l'antibiotique utilisé.
- En 2004, l'AAP a recommandé l'approche suivante pour une OMAR (5):
 - ✓ dans le cas d'un malade traité initialement avec de l'amoxicilline forte dose : amoxicilline/clavulanate à forte dose ; I
 - ✓ dans le cas d'un échec de l'amoxicilline/clavulanate à forte dose : ceftriaxone par voie parentérale pour 3 jours.
 - ✓ dans le cas d'un échec de la ceftriaxone : tympanocentèse pour poser un diagnostic bactériologique. Si cette manœuvre n'est pas possible, un essai avec de la clindamycine pourrait être considéré.

- L'utilisation de l'amoxicilline-clavulanate dans l'OMAR se justifie compte tenu du fait que l'ajout de clavulanate est efficace contre les souches de *Haemophilus influenzae* productrices de bêta-lactamase et contre le *Moraxella catarrhalis*.
- La probabilité de succès clinique d'un traitement d'une OMAR avec de la ceftriaxone est quasi similaire à celle d'un traitement avec de l'amoxicilline-clavulanate, si l'on se base sur les données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de ces deux antibiotiques (13).
- La supériorité de la ceftriaxone par rapport à l'amoxicilline/clavulanate à forte dose dans le traitement d'une OMAR n'a jamais été démontrée (14).
- Lorsqu'on traite une OMAR avec de la ceftriaxone, un traitement i.m. de trois jours à la dose de 50 mg/kg/j apparaît supérieur à un traitement d'une seule journée, au moins pour les OMAR dues au *S. pneumoniae* (15). Par ailleurs, il n'y a aucune évidence que de poursuivre la ceftriaxone au-delà de 3 doses soit utile.
- Les macrolides (ex : clarithromycine ou Biaxin®), le triméthoprim-sulfaméthoxazole (Bactrim® ou Septra®) ou l'association érythromycine/sulfa (Pediazole®) ne sont pas des choix optimaux pour le traitement d'une OMA ou d'une OMAR, car ils ne sont pas assez efficaces contre le *S. pneumoniae*. On peut décider de les employer dans des situations comme l'allergie aux β-lactams (16). Un bon nombre de patients allergiques qui se présentent avec une OMAR auront déjà reçu l'un ou l'autre de ces antibiotiques.
- Selon certains auteurs (16, 17), le taux de résistance au céfuroxime serait allé en augmentant au cours des 10 dernières années. Il peut être difficile de le faire prendre aux jeunes enfants à cause de son goût. Ce n'est pas un antibiotique à recommander en 1^{re} intention, mais que l'on pourrait utiliser dans certaines circonstances (ex. allergie à la pénicilline).
- Le cefprozil (Cefzil®) a moins de stabilité β-lactamase que le céfuroxime (17); la réponse clinique que l'on obtient avec ce médicament serait toutefois meilleure que la réponse bactériologique (18). Le cefprozil n'est pas considéré comme un antibiotique de premier choix pour une OMAR, au même titre que les macrolides.
- La céfixime est active contre le *H influenzae* et le *M catarrhalis* mais est beaucoup moins active sur le *S pneumoniae* que les autres céphalosporines de 2^e et de 3^e générations (19). Ce n'est clairement pas un bon choix pour une OMAR.
- Dans un essai clinique multicentrique, randomisé à double aveugle, Arrieta et al ont démontré que l'azithromycine forte dose (60 mg/kg/j en 3 doses de 20 mg/kg) était aussi efficace que l'amoxicilline-clavulanate forte dose pour le traitement de l'OMAR chez l'enfant (20); la compliance au traitement était meilleure avec l'azithromycine. Les données à date quant à l'azithromycine forte dose sont trop minces pour que l'on puisse recommander ce type de traitement.
- La clindamycine peut s'avérer efficace contre le *S pneumoniae* résistant à la pénicilline (6).
- La tympanocentèse est recommandée par plusieurs experts comme outil diagnostique et thérapeutique chez les patients avec une OMAR (7, 14).

ALLERGIE À LA PÉNICILLINE ET ALLERGIE CROISÉE AUX CÉPHALOSPORINES

- Le recours à la ceftriaxone comme traitement de l'OMAR chez les patients considérés allergiques à la pénicilline mérite un commentaire particulier, compte tenu du risque éventuel « d'allergie croisée » entre les pénicillines et les céphalosporines souvent invoqué dans la littérature.
- À l'aide d'une méta-analyse, Pichichero et al ont démontré que les céphalosporines de 1^{re} génération pouvaient causer une allergie croisée chez les patients allergiques à la pénicilline, mais que le taux d'allergie croisée était négligeable avec les céphalosporines de 2^e et 3^e générations (21). Cette différence entre le taux d'allergie croisée serait liée à la structure chimique des produits en cause (21).

NOTRE EXPÉRIENCE LOCALE AVEC LA CEFTRIAOXONE DANS L'OTITE MOYENNE AIGUE RÉFRACTAIRE

- La première version de ce document, qui visait à « encadrer » l'utilisation de la ceftriaxone pour l'OMAR est parue au printemps 2004.
- Nous avons évalué l'impact de ces lignes directrices hospitalières sur notre pratique interne. Pour ce faire, nous avons revu les dossiers des enfants référés au Centre de jour Pédiatrie à partir de l'urgence, pour le traitement d'une OMAR avec de la ceftriaxone au cours de 2 périodes de 18 mois (pré-implantation et post-implantation). Les résultats de cette étude sont résumés à l'Annexe A.
- L'implantation des lignes directrices a amélioré la posologie (mg/kg) prescrite, mais n'a pas amélioré les indications de prescrire la ceftriaxone. Dans quasi la moitié des cas envoyés par l'urgence au Centre de jour pour le traitement d'une OMAR, les enfants n'avaient pas reçu d'amoxicilline ou d'amoxicilline-clavulanate avant. Dans les cas où ils en avaient reçu, les doses administrées n'étaient que très rarement documentées dans le dossier. Plus du tiers des enfants référés au Centre de jour n'ont pas été référés en ORL pour évaluation ; chez les enfants référés, le diagnostic d'OMAR n'a été retenu que dans 60% des cas.
- Il importe donc d'améliorer notre pratique. Les recommandations qui figurent dans la version actuelle de nos lignes directrices ne représentent aucun changement majeur par rapport à la version antérieure. Ce sur quoi il faut travailler, ce sont les éléments principaux suivants :
 - être plus rigoureux en ce qui concerne les indications de prescrire la ceftriaxone
 - s'assurer que le patient a déjà reçu de l'amoxicilline ou de l'amoxicilline-clavulanate à forte dose avant d'avoir recours à la ceftriaxone ;
 - procéder systématiquement à une évaluation en ORL, sauf circonstances particulières.

RECOMMANDATIONS

- ***Pour le traitement d'une OMA SIMPLE :***
 - ❑ L'emploi de ceftriaxone pour traiter une simple OMA devrait être tout à fait exceptionnel.
 - ❑ Réserver la ceftriaxone aux situations suivantes :
 - ✓ Patient symptomatique PLUS :
 - Vomissements importants ;
 - Diarrhées importantes ;
 - Impossibilité d'administrer un antibiotique po (enfant refuse absolument)
 - ❑ Donner alors ceftriaxone 50 mg/kg i.m. en une seule dose (max : 2g) (avec xylocaïne 1 % sans adrénaline) Si le patient a une voie veineuse, on peut donner la ceftriaxone par voie IV, à la même dose mais sans xylocaïne.
 - ❑ Comme dans le cas des autres antibiotiques prescrits pour une OMA, l'enfant devrait être revu 48-72 heures après si persistance des symptômes.

- ***Pour le traitement d'une otite moyenne aiguë réfractaire (pas de réponse adéquate après 48-72 heures d'antibiotiques ou reprise des symptômes au cours du mois qui suit le diagnostic d'otite) :***
 - ❑ S'assurer du diagnostic d'OMAR et de la présence de signes et de symptômes cliniques avant de prescrire la ceftriaxone (otalgie, irritabilité manifeste, otorrhée ou fièvre).
 - ❑ S'il s'agit bien d'une OMAR, utiliser les données des tableaux 1, 2 et 3 et de la figure pour décider de la démarche à suivre. Si la réponse clinique (fièvre et otalgie surtout) n'est pas satisfaisante avec une étape, passer à la suivante. Avoir recours à la feuille de prescription proposée (Annexe B).
 - ❑ Dans la mesure du possible, ne pas sauter d'étape. Par exemple, chez le patient sans allergie aux antibiotiques, s'il n'y a pas eu d'essai avec de l'amoxicilline à forte dose ou avec de l'amoxicilline-clavulanate à forte dose, essayer ces médicaments avant de recourir à la ceftriaxone. Procéder de la sorte même si le patient a reçu d'autres antibiotiques po (ex. cefprozil ou Cefzil®, Pediazole®, Biaxin®) au cours des 3-4 dernières semaines.
 - ❑ Si le patient a été traité avec de l'amoxicilline ou de l'amoxicilline-clavulanate (ou Clavulin®), bien vérifier la posologie de ces médicaments (dose standard ou forte dose).
 - ❑ À moins de situation exceptionnelle, ne pas recourir à la ceftriaxone chez un patient qui a des anomalies tympaniques, mais qui n'est plus symptomatique (n'a plus de fièvre, n'a plus d'otalgie franche). L'utilisation

d'une céphalosporine de 3^e génération par voie parentérale paraît en effet excessive dans de telles circonstances.

TABLEAU 1. Traitement d'une otite moyenne aiguë réfractaire
chez un patient SYMPTOMATIQUE
sans allergie à la pénicilline ou aux céphalosporines

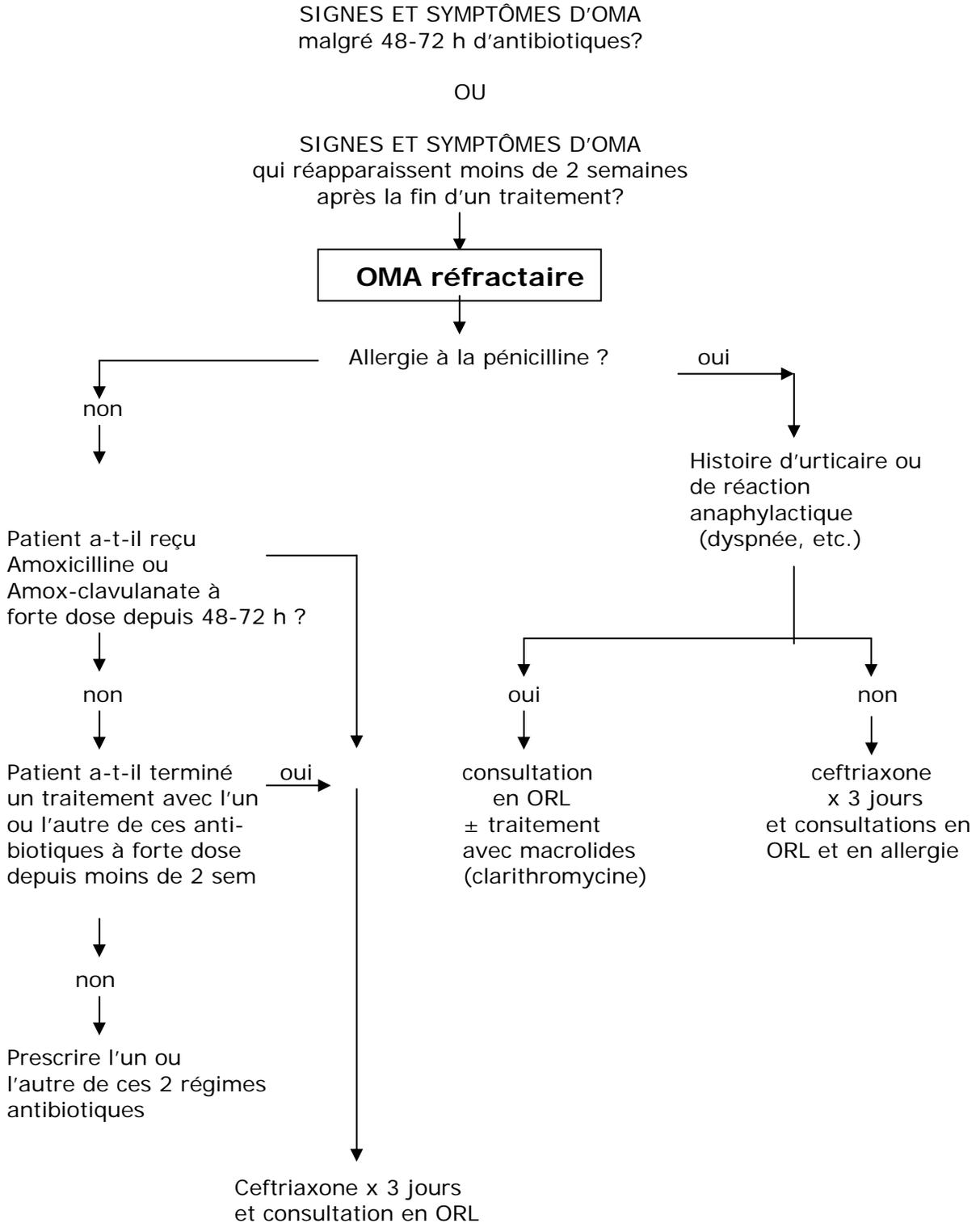
<p>1^{ère} étape</p>	<p>Amoxicilline-clavulanate de potassium (Clavulin®) 90 mg/kg/j en 2 doses (formulation BID) (max : 875 mg BID) pendant 10 jours</p> <p>OU</p> <p>Amoxicilline (Amoxil®) 80-90 mg/kg/j en 2 doses (max : 1 g BID) pendant 10 jours (à utiliser surtout chez les patients qui n'ont reçu que quelques jours d'antibiotiques avant que leur OMA soit considérée « réfractaire » et qui ne sont pas très malades).</p> <p>OU</p> <p>Amoxicilline-clavulanate de potassium (Clavulin®) 45 mg/kg/j en 2 doses (formulation BID) (max : 437 mg, soit un demi-comprimé de 875 mg, BID) PLUS Amoxicilline (Amoxil®) 45 mg/kg/j en 2 doses (max : 500 mg BID) pendant 10 jours</p>
<p>Patient toujours symptomatique (fièvre ou otalgie bien documentée) :</p> <p>2^e étape</p>	<p>Si l'examen est vraiment compatible avec une OMAR :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Ceftriaxone 50 mg/kg i.m. ou i.v. (max : 2 g) x 1 dose donnée à l'urgence, puis référence au Centre de jour dès le lendemain pour poursuite de la prise en charge. 2) Consultation en ORL lors de la 1^{re} visite au Centre de jour*. 3) <i>Si l'évaluation de l'ORL confirme une OMAR :</i> poursuivre la ceftriaxone 50 mg/kg i.m. ou i.v. (max : 2 g) x total de 3 doses à 24 h d'intervalle, puis cesser les antibiotiques 4) <i>Si l'évaluation de l'ORL ne confirme pas une OMAR (il s'agit par exemple d'une otite mucoïde selon l'ORL), traitement à individualiser.</i> NB : il n'y a aucune preuve de l'intérêt de la ceftriaxone pour une otite mucoïde.
<p>Patient toujours symptomatique :</p> <p>3^e étape</p>	<p>Tympanostomie et mise en place de tubes.</p>

* S'il s'agit d'un jour de fin de semaine et qu'il n'y a pas de doute diagnostique, on peut décider d'attendre au prochain jour ouvrable avant de demander cette consultation.

TABLEAU 2. Traitement d'une otite moyenne aiguë réfractaire
chez un patient SYMPTOMATIQUE
avec allergie à la pénicilline

<p>1) Histoire de réaction anaphylactique à la pénicilline (urticaire, dyspnée, œdème des lèvres ou du visage, etc.) :</p> <p>Consultation en ORL pour tympanocentèse (avec ou sans tube), puis antibiotiques selon les résultats des cultures de l'oreille si le patient est toujours symptomatique malgré la manœuvre ORL.</p> <p>On peut décider de donner un macrolide (ex. Clarithromycine ou Biaxin®) comme traitement empirique en attendant.</p>
<p>2) Pas d'histoire de réaction anaphylactique à la pénicilline (réaction cutanée non urticarienne, pas d'autre symptôme ou signe évoquant une réaction anaphylactique)</p> <p><u>1^{re} étape</u> : Ceftriaxone 50 mg/kg i.v. ou i.m. x 1 dose donnée à l'urgence (max : 2 g), puis suivi au centre de jour Pédiatrie et en ORL tel que décrit pour le patient non allergique (v. 3^e étape décrite au tableau 1). Référer l'enfant en allergie pour tests cutanés à la pénicilline dès que possible.</p> <p><u>Patient toujours symptomatique : 2^e étape</u> : Tympanocentèse (avec ou sans tube) par ORL.</p>

Figure. Traitement de l'otite moyenne aiguë (OMA) réfractaire (pas de réponse adéquate après 48-72 heures d'antibiotiques ou reprise des symptômes dans les 2 semaines qui suivent la fin du traitement).



Annexe A.

ABSTRACT PRÉSENTÉ AUX CONGRÈS SUIVANTS :

Pediatric Academic Societies' Annual Meeting, Honolulu (États-Unis), mai 2008. Congrès annuel de la Société canadienne de pédiatrie, Victoria (BC), juin 2008. Paru dans Paediatr Child Health 2008 ;13 Suppl A :53A.

CEFTRIAXONE FOR PERSISTENT ACUTE OTITIS MEDIA (AOM): IMPACT OF A CLINICAL PRACTICE GUIDELINE. Gauthier M, Chevalier I, Gouin S, Lamarre V, Abela A. Departments of Pediatrics and Surgery, CHU Ste-Justine, Université de Montréal.

Background: Parenteral ceftriaxone (CEF) is recommended as second-line treatment for persistent AOM. Because of its wide spectrum of activity, it appears worthwhile to restrict its use.

Objectives: To determine the effect of a clinical practice guideline (CPG) on the use of CEF for the treatment of persistent AOM at a tertiary care pediatric hospital.

Methods: Charts of all patients aged 3-60 months referred from a pediatric Emergency Department (ED) to a day treatment center (DTC) for treatment of refractory AOM with IV CEF were reviewed. Data were collected for two 18-months periods before (09/2002 to 02/2004) and after (05/2004 to 10/2005) implementation of a CPG designed by a local group of experts, supported by AAP guidelines and outlining appropriate use of CEF. CEF was indicated for children with symptomatic AOM despite 48 hours of high dose amoxicillin or amoxicillin-clavulanate (CLAV), or despite treatment with one of these 2 antibiotics over the previous month. Therapy was considered adequate if patients met these indications for CEF, if at least three daily doses had been prescribed and if all doses were of 40-60 mg/kg.

Results: Thirty two ED physicians referred 127 patients to the DTC for treatment of persistent AOM with CEF (60 patients pre- and 67 post-implementation of the CPG). Before institution of the CPG, mean patient age was 16.7 months (SD 7.4); patients had received a median of 2 (range 0-5) different oral antibiotics over the previous month, including amoxicillin or CLAV in 53.3% of cases. Following institution of the CPG, mean patient age was 19.7 months (SD 12.4); patients had received a median of 1 (range 0-5) different antibiotics, including amoxicillin or CLAV in 59.7% of cases. Indications for prescription of CEF were adequate in 16.7% of the pre- and 22.4% of the post-CPG groups ($p = 0.4$). Dose of CEF was adequate in 45.0% and 82.1% of the pre- and post-CPG groups ($p < 0.001$), respectively. Number of doses was sufficient in 61.7% and 58.2% of the pre- and post-CPG groups ($p = 0.7$). Before implementation of the CPG, overall treatment was considered adequate in 3 patients (5.0%) versus in 7 patients (10.4%) after CPG implementation ($p = 0.3$).

Conclusions: Implementation of a CPG for the treatment of persistent AOM with ceftriaxone has significantly improved prescription of adequate doses of ceftriaxone, but has not led to better indications for its use. Reasons for non adherence to these guidelines must be addressed.

RÉFÉRENCES

1. Blumer JL. Fundamental basis for rational therapeutics in acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18(12): 1130-40.
2. Arrieta A, Singh J. Management of recurrent and persistent acute otitis media: new options with familiar antibiotics. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23(2 Suppl): S115-24.
3. Capra AM, Lieu TA, Black SB, Shinefield HR, Martin KE, Klein JO. Costs of otitis media in a managed care population. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19(4): 354-5.
4. Leibovitz E, Greenberg D, Piglansky L, et al. Recurrent acute otitis media occurring within one month from completion of antibiotic therapy: relationship to the original pathogen. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22(3): 209-16.
5. Diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics* 2004; 113(5): 1451-65.
6. Lieberthal AS. Acute otitis media guidelines: review and update. *Curr Allergy Asthma Rep* 2006; 6(4): 334-41.
7. Pichichero ME. Recurrent and persistent otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19(9): 911-6.
8. Green SM, Rothrock SG. Single-dose intramuscular ceftriaxone for acute otitis media in children. *Pediatrics* 1993; 91(1): 23-30.
9. Chamberlain J, Boenning D, Waisman Y, Ochsenschlager D, Klein B. Single-dose ceftriaxone versus 10 days of cefaclor for otitis media. *Clin Pediatr (Phila)* 1994; 33: 642-6.
10. Varsano I, Volovitz B, Horev Z, et al. Intramuscular ceftriaxone compared with oral amoxicillin-clavulanate for treatment of acute otitis media in children. *Eur J Pediatr* 1997; 156(11): 858-63.
11. Cohen R, Navel M, Grunberg J, et al. One dose ceftriaxone vs. ten days of amoxicillin/clavulanate therapy for acute otitis media: clinical efficacy and change in nasopharyngeal flora. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18(5): 403-9.
12. Barnett ED, Teele DW, Klein JO, Cabral HJ, Kharasch SJ. Comparison of ceftriaxone and trimethoprim-sulfamethoxazole for acute otitis media. Greater Boston Otitis Media Study Group. *Pediatrics* 1997; 99(1): 23-8.
13. Pichichero ME, Reiner SA, Brook I, et al. Controversies in the medical management of persistent and recurrent acute otitis media. Recommendations of a clinical advisory committee. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 2000; 183: 1-12.
14. Dowell S, Butler J, Giebink G, et al. Acute otitis media: management and surveillance in an era of pneumococcal resistance - a report from the Drug-resistant Streptococcus pneumoniae therapeutic working group. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 1-9.
15. Leibovitz E, Piglansky L, Raiz S, Press J, Leiberman A, Dagan R. Bacteriologic and clinical efficacy of one day vs. three day intramuscular ceftriaxone for treatment of nonresponsive acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19(11): 1040-5.
16. Hoberman A, Marchant C, Kaplan S, Feldman S. Treatment of acute otitis media consensus recommendations. *Clin Pediatr (Phila)* 2002; 41: 373-90.
17. McCracken GH, Jr. Diagnosis and management of acute otitis media in the urgent care setting. *Ann Emerg Med* 2002; 39(4): 413-21.
18. Trujillo M, Correa N, Olsen K, et al. Cefprozil concentrations in middle ear fluid of children with acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19(3): 268-70.
19. Salvadori M, Kakkar F, Sumpton J. A Canadian perspective on the American Academy of Pediatrics guidelines for acute otitis media. *Paediatr Child Health* 2007; 12: 579-81.
20. Arrieta A, Arguedas A, Fernandez P, et al. High-dose azithromycin versus high-dose amoxicillin-clavulanate for treatment of children with recurrent or persistent acute otitis media. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47(10): 3179-86.
21. Pichichero ME, Casey JR. Safe use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 136(3): 340-7.