

## Antibiotika eller ej vid akut öroninflammation?

Se artikeln på sidan 3854 i detta nummer.

**A**kut otitis media (AOM), eller akut öroninflammation, är en av de vanligaste infektionssjukdomarna i barndomen. AOM anses vara en bakteriell infektion i mellanörat som uppstår efter ett virusangrepp. De bakterier som vanligen påvisas i mellanörat vid akut öroninflammation är *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* eller *Moraxella catarrhalis*. Behandlingen vid AOM har traditionellt inriktats mot att med antibiotika hämma växten av dessa bakterier. Bakterier kan dock påvisas i mellanörat i endast 50–70 procent av alla akuta öroninflammationer, varför virus roll vid AOM kan vara nog så viktig.

Studier visar att respiratoriska virus frisätter inflammatoriska mediatorer i nasofarynx, ökar bakteriekolonisation och adherens och hämmar immunförsvaret hos individen [1]. Virus, som också har påvisats i mellanörat, kan sannolikt påverka inflammationen, och därmed motverka utläkningen av sjukdomen.

Brist på lämpliga läkemedel riktade mot virus är orsaken till att de behandlingsrutiner vi har idag riktas mot den sekundära bakterieinfektionen.

### Antibiotikaresistensen ökar över hela världen

Resistensen mot antibiotika ökar världen över hos de patogener som vanligtvis förorsakar akut öroninflammation. Man har förmodat att det är frikoslig användning av antibiotika som är orsaken till den ökande resistensen. Denna utveckling har föranlett en omfattande debatt i flera länder om de behandlingsprinciper vi idag tillämpar vid AOM. Att konsekvenserna av ett högt antibiotiketryck medför en ökande resistens mot antibiotika hos mikroorganismer är rimligt att anta [2]. Trots att nya antibiotika utvecklas hela tiden kommer bakterier och virus att fortsätta finna vägar att kringgå dessa [3].

Att behandla AOM på ett korrekt sätt är ett angeläget och omdebatterat ämne. Det visar en sökning i National Library

### Författare

**GÖSTA GRANSTRÖM**  
professor, överläkare, öronkliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg.

of Medicine, som refererar till mer än 2 800 artiklar om behandlingsaspekter, publicerade fram till maj 2000.

### Nya rekommendationer om mer restriktivt antibiotikabruk

Nyligen har en konsensuskonferens genomförts – arrangerad av Landstingsförbundet, Medicinska forskningsrådet och Socialstyrelsen – vars resultat presenteras på annan plats i detta nummer av *Läkartidningen*. Sammanfattningen av konsensus mynnar ut i en rekommendation till en mer restriktiv antibiotikaanvändning vid behandling av AOM hos barn över 2 års ålder

## Rationell antibiotikaanvändning motverkar resistensutveckling

Men osäkert vad en sjunkande resistensfrekvens kan leda till

### Författare

**OLA SKÖLD**

leg läkare, professor i mikrobiologi, avdelningen för mikrobiologi, institutionen för farmaceutisk biovetenskap, Uppsala universitet.

*E-post:* Ola.Skold@farmbio.uu.se

**K**onsensuskonferensen om otit-behandling, syftande till att ge kommentarer och råd från en allsidig expertis, ger i sin rapport snäva anvisningar avseende användningen av antibiotika. I rapporten citerade undersökningar visar att metaanalyser av placebokontrollerade jämförelser av akut öroninflammationsbehandling med eller utan antibiotika inte har visat någon avgörande skillnad mellan grupperna vad gäller utläkning hos i övrigt friska barn över 2 års ålder.

Den restriktiva hållningen till antibiotikaanvändning motiveras i övrigt med att minskad förbrukning kan förväntas påverka resistensutvecklingen.

Den totala distributionen av antibiotika i Sverige, enligt Svensk läkemedelsstatistik (Apoteket AB), var 1999 15,8 definierade dygnsdoser (DDD) per

1 000 invånare och dag, vilket är 19 procent mindre än 1993, då motsvarande förbrukning nådde ett maximum om 19,5 DDD/1 000 invånare och dag. Det sisträmnda talet motsvarar totalt 64 miljoner distribuerade dygnsdoser, eller att statistiskt sett varje svensk behandlades med antibiotika en vecka det året.

Ett mer specifikt exempel är att distributionen av fenoximetylpenicillin (penicillin V) till barn under 4 års ålder 1993 var 5,8 DDD/1 000 invånare/dag, vilket statistiskt motsvarar drygt två dygnsdoser penicillin V till alla barn det året. Dessa tal har nu sjunkit med ungefär 14 procent.

### Några exempel

En tydlig tendens till minskad antibiotikaanvändning tycks alltså visa sig i

som inte samtidigt tillhör någon riskgrupp.

De rekommendationer som konsensuskonferensen framför är väl underbyggda och balanserade. Det synes rimligt och nödvändigt att försöka minska antibiotikaanvändningen vid infektioner som kan förväntas spontanläka i stor utsträckning. Dock förefaller det som om alla konsekvenser av en minskad antibiotikabehandling vid AOM inte är värderade och kan behöva analyseras ytterligare.

### Borde ha eftersträvat sameuropeisk konsensus?

Man kan också ifrågasätta pedagogiken i detta dokument, eftersom man om ytterligare några år kanske tvingas utöka restriktiviteten i antibiotikaanvändning och exkludera fler patienter från mediciner med antibiotika. Andra länder har redan idag en annan konsensus för behandling av AOM [4].

Man borde kanske ha strävat efter en samnordisk konsensus, eller varför inte

Sverige, men i vilken mån denna påverkar resistensutvecklingen är osäkert.

Här ett par exempel:

- *Streptococcus pyogenes* (grupp A-streptokocker) har varit en fruktad orsak till akut öroninflammation, men låter sig enligt konsensusrapporten numera sällan påvisas som etiologiskt agens. Denna patogen kan emellertid illustrera kliniskt viktiga resistensprinciper. Grupp A-streptokocker låter sig alltid behandlas med penicillin. Gener för resistensgivande betalaktamas har lyckligtvis ännu inte tagit sig in i dessa bakterier. Vid penicillinallergi används erytromycin, och då har resistens påvisats. I Finland steg sådan resistens bland grupp A-streptokocker till 42 procent i början av 1990-talet, men ficks att vända och är nu nere i 3 procent

### Sammanfattat

- En ökande resistens mot antibiotika bland patogener som förorsakar akut otitis media (AOM) nödvändiggör restriktivitet vid antibiotikaföreskrivning.
- En konsensuskonferens föreslår att barn över 2 år med AOM, utan känd riskgruppstillhörighet, inte skall behandlas med antibiotikum.
- Det viktigaste instrumentet för att reducera antibiotikaanvändningen vid AOM är en skärpt diagnostik.

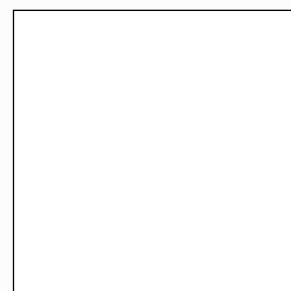


FOTO: FIRST LIGHT/MEGAPIX

När ett barn har ont är det inte alltid lätt att göra en adekvat utredning.

en sameuropeisk konsensus, vilket ju ligger i tiden.

### Skärpt diagnostik

Akut mediaotit är sannolikt överdiagnostiserad idag i Sverige, varför

korrekt diagnostik av AOM är central för möjligheterna att reducera antibiotikaanvändningen. Symtombilden vid förmodad AOM är inte tillräckligt specifik för korrekt diagnostik. Feber och öronsmärtor förekommer bara hos un-

tack vare systematisk begränsning av erytromycinanvändningen över hela landet. I Sverige är motsvarande resistensfrekvens nu drygt 2 procent.

Intensiv antibiotikaanvändning driver via sitt selektionstryck fram resistens genom att sällsynta genetiska rekombinationshändelser låter resistensgivande gener inkorporeras i den patogena bakteriens arvs massa, för att under antibiotikas inverkan sedan snabbt selekteras fram till dominans. I många exempel har visats att den ackvirerade resistensen just inte är till men för bakteriens växt.

Det är därför svårt att veta vad som händer när resistensfrekvensen sjunker till följd av minskad antibiotikaanvändning, som i fallet med erytromycin. Eftersom de resistensgivande generna inte belastar bakterien selekteras de inte

bort i antibiotikas frånvaro, utan finns kvar i låg frekvens. Sulfonamidresistens hos grupp A-streptokocker är ett annat exempel på detta. Sulfonamider användes i stor utsträckning mot streptokockinfektioner på 1930- och 1940-talen.

Trots att sulfonamider inte på länge använts mot streptokocker lever resistensen kvar, och har visats bestå i ett utbytt stycke arvs massa i streptokockens kromosom. Den kvarvarande resistensen kan ses som ett ärr efter en en gång tillämpad behandling.

- Ett annat exempel är *Streptococcus pneumoniae*, pneumokocker, som enligt konsensuskonferensens rapport är den vanligaste orsaken till akut öroninflammation. Pneumokocker är normalt mycket känsliga för penicillin. De se-

gefär hälften av patienterna med AOM, vilket ökar de diagnostiska svårigheterna. Insyn i hörselgången är svår hos små barn, och försvåras ytterligare av vax och ljussvag utrustning.

Hur kan vi då förbättra diagnostiken? Trumhinnans position är av avgörande betydelse för diagnos, varför god insyn i hörselgången är viktigast. De flesta vårdcentraler och jourmottagningar är idag utrustade med binokulära öronmikroskop, vilka ger de bästa möjligheterna att bedöma trumhinnan.

Frågan är huruvida de hjälpmedel som faktiskt finns används fullt ut i diagnostiken? Tympanometri kan ge god ledning vid bedömning av förekomst av såväl vätska i mellanörat som trumhinneperforation. Odlingar, typningar av mikrobiologiska agens, liksom virusisolering och paracentes i vissa fall, måste sannolikt användas oftare som diagnostiska hjälpmedel.

Det är viktigt att känna till den lokala mikrobiologiska situationen i befolk-

ningen, liksom det lokala resistensmönstret hos patogener, varför uppbyggda kontakter med mikrobiologiskt laboratorium, infektionsklinik och smittskyddsläkare erfordras.

### Har antibiotikaanvändning vid AOM några fördelar?

Historiska kontroller har dokumenterat en markant minskning av komplikationer efter AOM i och med introduktionen av antibiotikabehandling under perioden 1930–1950, tillsammans med andra samhällsförändringar i Västeuropa och Nordamerika. Idag tycks det naturliga förloppet vid AOM vara en spontanläkning hos mer än 80 procent av barnen i dessa regioner.

Tyvär visar drabbade barn i utvecklingsländer inte motsvarande minskning i otitrelaterade sjukdomar. Fortfarande förorsakar AOM en betydande morbiditet bland barn i tredje världen, vilket ju i hög grad påverkar deras framtida livssituation [5].

Även om det är väl känt att spontan-

läkning förekommer i hög grad är det ett faktum att antibiotika förkortar symptomtiden vid AOM och att färre barn utvecklar bilateral otit [6, 7]. För den enskilda individen är rätt antibiotikum på rätt indikation en bra terapi vid AOM. Antibiotikabehandling vid AOM kan också ha effekt på faktorer vi inte så väl känner, t ex motverka adherens bildning och benbildning i mellanörat [8]. På längre sikt kan en del skador som uppstår i efterförloppet till AOM bero på det inflammatoriska svaret i mellanörat. Så t ex kan adhesivotit och avbrott i hörselbenskedjan bero på endogen frisättning av proteaser från kroppsegna granulocyter [9].

Den behandling vi idag ger vid AOM förefaller därför inte optimal. Vi borde därför diskutera möjligheterna till en behandling som också påverkar inflammationssvaret efter AOM.

För att kunna svara på frågan huruvida antibiotikaanvändning medför färre komplikationer efter AOM måste man känna till öroninflammationens natu-

naste decennierna har emellertid penicillinresistenta pneumokocker i ökande grad vållat kliniska problem, sedan början av 1990-talet också i Sverige, där frekvensen resistenta isolat steg till mellan 5 och 10 procent. Penicillinresistens hos pneumokocker bör snarare betecknas som sänkt känslighet, eftersom den inte betingas av betalaktamas, som i kraft av sin nedbrytande funktion kan göra patogena bakterier närmast refraktära mot penicillin. Hos pneumokocker är minskad affinitet för penicillin hos de penicillinbindande proteiner (PBP) resistensens orsak.

Närmare studier har utpekade PBP2B som huvudsaklig måltavla för penicilliner, och som alltså är förändrad vid resistens. Molekylära undersökningar har visat förändringarna i PBP2B vara så omfattande att de inte kan återspegla en

evolutionsmässig ansamling av mutationer under penicillinets 60-åriga historia. I stället tycks den resistenta pneumokocken ha tagit upp PBP2B-genen från någon besläktad bakterie, som naturligen är penicillinresistent. Liknande fenomen är för övrigt kända för andra antibiotika. Ett sådant genupptag kan förmodas vara en mycket sällsynt genetisk förändring, som blir synlig och sprids endast under starkt selektionstryck från intensiv penicillinanvändning.

Det går nu att urskilja två internationellt spridda kloner av penicillinresistenta pneumokocker: A, den »spansk-amerikanska», och B, den »franska». Den senare tycks ha nått södra Sverige i slutet av 1994, och sedan spritts under inverkan av penicillinselektion.

Sedan fyra år tillbaka pågår i Skåne

ett projekt för att med strikta smittskyddsmetoder och med en kampanj för rationell antibiotikaanvändning påverka förekomsten av resistenta pneumokocker. Arbetet har resulterat i såväl en påvisbart minskad resistensspridning som en minskning av antibiotikadistributionen.

### Nytt medel på väg

Inom mindre än ett år kommer ett nytt antibakteriellt medel, Linezolid, med en helt ny verkningsmekanism att börja distribueras. Den nya mekanismen borgar för att gammal korsresistens från äldre medel inte existerar. Laboratorieförsök och kliniska observationer tyder dock på att resistens är att vänta.

Återhållsamhet i användningen även här skulle bromsa den utvecklingen. •

ralförlopp, vilket vi inte gör till fullo. I internationell litteratur rapporteras att frekvensen komplikationer efter öroninflammation ökar, detta trots adekvat antibiotikabehandling. Vi vet också att antibiotika inte garanterat skyddar mot utvecklingen av t ex mastoidit eller andra svåra komplikationer [10].

Kommer en minskad antibiotikaanvändning att föra oss tillbaka till en situation som rådde på 1930-talet, före antibiotikaeran? Nej, knappast. De problem förorsakade av AOM som dåtidens sjukvård såg berodde på en mångfald faktorer som inte är aktuella idag.

### Vilka är nackdelarna?

I stora patientgrupper kommer en minskad antibiotikaanvändning vid AOM sannolikt inte att inom överskådlig tid spela någon stor roll. I vissa fall kan det dock vara av avgörande betydelse att följa sjukdomsförloppet hos enskilda individer och vara beredd att ge antibiotika om så erfordras. Med nödvändighet följer därför att sjukvården måste beredas möjlighet att följa upp patienter med AOM hos vilka läkningsförloppet inte blir det förväntade. Detta kommer att ställa krav på omdisponering av resurser, främst inom öppen vård, i den idag ansträngda sjukvårdsökonomi.

En minskad antibiotikaanvändning vid AOM kan också få till följd att fler kirurgiska ingrepp behöver utföras [11]. Paracentes av trumhinnan vid AOM har, förutom dränage av infektionshärd, en utmärkt smärtstillande effekt och kan också utgöra en del av en förbättrad diagnostik. Transmyringeala plaströr hos barn med recidiverande AOM kan effektivt nedbringa antibiotikakonsumtionen på individnivå. Detta kommer att ställa krav på ökad tillgänglighet främst vid landets öron-, näs- och halskliniker.

Vi måste också ha en beredskap att utföra utvidgade utredningar av patienter hos vilka man kan misstänka kom-

plikationer till AOM. Sannolikt kommer fler patienter att behöva läggas in på sjukhus för utredning och behandling av hotande mastoiditer, sinus sigmoidos-tromboser etc. Behovet av fler datortomografiska undersökningar, laboratorieanalyser och mastoidkirurgi kommer sannolikt att öka. Detta kommer att ställa krav på omdisponering av resurser, främst inom slutenvård.

### Vad innebär förändrade behandlingsrutiner?

Om konsensuskonferensens förslag till förändrade behandlingsrutiner vid AOM skall genomföras kommer det att innebära en omfattande pedagogisk uppgift för alla som arbetar med att behandla AOM att motivera och undervisa allmänhet, föräldrar, läkare, läkarstuderande, vårdpersonal och personal inom skola och barnomsorg. Det är därför viktigt att vi för en fortsatt diskussion om det bästa sättet att hantera AOM, om vi samtidigt skall reducera antibiotikaanvändningen.

Redan nu ställs höga krav från föräldrar till barn med öronproblem på tillgänglighet i sjukvården, korrekt diagnos, snabb behandling och, framför allt, ett gott resultat. Om konsensuskonferensens förslag genomförs kan man förmoda att det kommer att ställas större krav på möjligheten att göra uppföljande besök den närmaste veckan efter första konsultationen. Det kan finnas regioner i landet där resvägarna är så långa att täta konsultationer omöjliggörs av geografiska skäl.

Kraven att ställa korrekt diagnos kommer att skärpas på de läkare som ser många patienter med öronsmärtor under jourtid. Det kommer att vara svårt att upprätthålla en kontinuitet om jourläkare skall svara för uppföljning individuellt.

Det är också viktigt att man inte hemfaller till attityden att »eftersom AOM inte skall antibiotikabehandlas behöver patienter med symtom inte ens bedömas i sjukvården». En sådan nihi-

listisk inställning kan vara förödande för sjukvårdens trovärdighet. En noggrann utbildning av den personal som hanterar den första kontakten med patienter som söker för förmodad AOM är således nödvändig.

Personal som arbetar inom barnomsorgen kommer att behöva diskutera hur de skall förfara med AOM-barn som inte antibiotikabehandlas. Medan man tidigare kanske har tagit emot barn med övre luftvägsinfektioner under samtidigt antibiotikaskydd, kommer man sannolikt att på grund av smittrisen ställa sig mer restriktiv i framtiden. Detta kommer att ytterligare öka kraven på föräldrar att ta ledigt från arbetet för vård av barn, och därmed öka samhällets kostnader för AOM.

### Kan ge bristande kontinuitet

Konsensuskonferensens rekommendation att påbörja antibiotikabehandling utan förnyad öronundersökning två dygn efter debut om besvären kvarstår kan leda till oklarheter i handläggningen. För mig förefaller det vara tveksamt att förmedla ett antibiotikarecept till föräldrar eller patient, och lämna över beslut om behandling till dem. Det är tveklöst viktigt med en förnyad konsultation med öroninspektion innan beslut om ordination tas.

Detta förhållningssätt, liksom konsensuskonferensens rekommendation om tätare kontakter och uppföljande kontroller de närmaste dagarna efter en episod av AOM, kommer att ställa ökade krav på tillgänglighet i sjukvården. Eftersom vi inte kan räkna med ökade resurser de närmaste åren kommer vi på många håll att få problem med kontinuitet i diagnostik, behandling och uppföljning av patienter med AOM.

Slutligen kommer beredskapen för stöd till behandlande läkare vid fall av komplikationer som uppstått efter AOM som ej antibiotikabehandlats, och som förs vidare till Hälso- och sjukvårdens ansvarsnämnd, att behöva ökas. Det är viktigt att ansvariga för verksam-

heten ger klara riktlinjer för hur behandlingen av AOM skall utföras lokalt och regionalt samt att klara riktlinjer ges för hur komplikationer skall hanteras. Det är ytterst viktigt att dessa riktlinjer hålls uppdaterade och förmedlas fortlöpande till nyanställda läkare.

## Vad kommer det att kosta?

Av konsensuskonferensens ekonomiska beräkningar framgår att kostnaderna för antibiotikakonsumtionen vid AOM utgör endast 2 procent av den totala kostnaden för behandling av AOM. Merparten av kostnaderna utgörs av produktionsbortfall när föräldrarna vårdar sjukt barn. Konferensen drar slutsatsen att de totala kostnaderna inte kommer att förändras vid förändrad behandlingsstrategi. Det sannolika är snarare, i analogi med ovan skrivet, att produktionsbortfallet för vård av sjukt barn kommer att öka.

Den näst högsta kostnaden i konferensens beräkning är rena sjukvårdskostnader. Med en förväntad högre efterfrågan av tidiga kontrollbesök kommer rimligen också sjukvårdens kostnader att öka vid förändrad behandlingsstrategi.

Totalt sett kommer således en förändrad behandlingsstrategi vid AOM sannolikt att leda till en kostnadsökning för samhället.

## Flera frågor lämnas obesvarade

Det framgår inte av dokumentet hur man tänkt sig genomföra denna konsensus. Skall den genomföras över hela landet med omedelbar verkan eller införs successivt, och i så fall under hur lång tid? Hur skall man sprida kunskaper om dokumentet?

Det bästa vore, enligt mitt förmenande, att initialt genomföra konsensuskonferensens förslag inom en av de regioner där det redan idag förekommer omfattande forskning om AOM, och där man har möjlighet att upprätthålla

kontinuitet inom vården. Man kan på så sätt lättare skapa sig en överblick över följderna av en minskande antibiotikaanvändning, se för- och nackdelar med förändringen, vinna erfarenhet av hur man ändrar en terapitradition och anpassa terapin efter detta. Efter en noggrant dokumenterad, regionalt förändrad behandlingsstrategi blir det sannolikt lättare att vinna gehör för konsensus inom hela landet.

## Bättre diagnosmöjligheter ett framtidsperspektiv

Utvecklingen kommer säkert att i framtiden ge oss bättre kliniska metoder att diagnostisera AOM, med möjlighet till både tidigare diagnostik och icke-invasiva metoder för att bestämma smittförande agens [12]. Vaccination mot *Haemophilus influenzae* är redan rutin idag i många länder. Detta vaccinationsprogram har minskat andelen svåra infektioner som meningit och epiglottit, och kan förmodas påverka även av denna mikroorganism förorsakat insjuknande i AOM.

Pneumokockvaccination rekommenderas alltmer i internationell litteratur [13]. Vid en utbredd immunitet mot *Streptococcus pneumoniae* kan incidensen AOM förväntas sjunka, framför allt bland barn. Vaccination mot respiratoriska virus som initierar AOM kan också bli möjlig inom en inte alltför avlägsen framtid. Redan idag finns läkemedel mot influensavirus och respiratoriskt syncytievirus (RSV).

Slutligen kan utvecklingen av oligosackarider i nässpray för att motverka bakteriell adherens vara ett intressant framtida alternativ såväl i förebyggande syfte som vid behandlingen av AOM och dess följsjukdomar [14].

Rätt använda kan de nya behandlingsmöjligheterna sannolikt ytterligare minska incidensen AOM. Fel använda kan de innebära att vi återigen står inför samma problem och för samma diskussion som den som hörs idag avseende resistensutveckling.

## Referenser

1. Heikkinen T, Chonmaitree T. Increasing importance of viruses in acute otitis media. *Ann Med* 2000;32:157-63.
2. Klein JO. Management of acute otitis media in an era of increasing antibiotic resistance. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1999; 49S:15-7.
3. Klein JO. Management of otitis media: 2000 and beyond. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:383-7.
4. Lindbaek M. Acute otitis media. Norwegian consensus is that only children with recurrent episodes of otitis media need antibiotics. *BMJ* 2000;320:182.
5. Rutka J, Lekagul S. No therapy: use, abuse, efficacy, and morbidity. The European versus the Third World experience. *J Otolaryngol* 1998;27S:43-8.
6. Glasziou PP, Hayem M, Del Mar CB. Antibiotics for acute otitis media in children. *Cochrane Database System Review* 2000; 2:CD000219.
7. Damoiseaux RA, van Balen FA, Hoes AW, Verheij TJ, De Melker RA. Primary care based randomised, double blind trial of amoxicillin versus placebo for acute otitis media in children under 2 years. *BMJ* 2000; 320:350-4.
8. Caye-Thomasen P, Tos M. Penicillin reduces new bone formation in acute otitis media. *Laryngoscope* 1999;109:1978-81.
9. Carlsson B. On granulocyte proteases and protease inhibitors in otitis media [dissertation]. Stockholm: Karolinska institutet, 1982.
10. Dhooze IJ, Albers FW, Van Cauwenberge PB. Intratemporal and intracranial complications of acute suppurative otitis media in children: renewed interest. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1999;49S:109-14.
11. Bluestone CD. Role of surgery for otitis media in the era of resistant bacteria. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:1090-8.
12. Daly KA, Brown JE, Lindgren BR, Meland MH, Le CT, Giebink GS. Epidemiology of otitis media by six months of age. *Pediatrics* 1999;103:58-66.
13. Pneumococcal vaccines: World Health Organization position paper. *Can Commun Dis Rep* 1999;25:150-1.
14. Klein JO. Clinical implications of antibiotic resistance for management of acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:1084-9.