

# Secondo uno studio di non inferiorità per l'otite media acuta è meglio l'amoxicillina-ac. clavulanico per 10 giorni invece di 5 nei bambini di 6-23 mesi

Hoberman A, Paradise JL, Rockette HE, et al.

Shortened Antimicrobial Treatment for Acute Otitis Media in Young Children

N Engl J Med. 2016; 375: 2446-2456

## Metodo

### Obiettivo (con tipo studio)

Stabilire la non inferiorità della terapia antibiotica breve (5 giorni) con amoxicillina e acido clavulanico nel trattamento dell'otite media acuta attraverso uno studio clinico multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, confrontandola con una terapia standard di 10 giorni nei bambini di età compresa tra i 6 mesi e i 2 anni (trial registrato in [Clinicaltrials.gov: NCT01511107](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01511107)).

### Popolazione

Sono stati considerati eleggibili bambini tra 6 e 23 mesi, che avevano ricevuto almeno due dosi di vaccino anti-pneumococco coniugato, con otite media acuta (OMA) definita in base ai seguenti criteri:

- sintomi nelle 48 ore precedenti con uno score maggiore di 3 in base a AOM-SOS (scala semiquantitativa costituita da sette segni: toccarsi le orecchie, pianto, irritabilità, disturbi del sonno, riduzione delle attività, diminuzione dell'appetito e febbre);
- essudato a livello dell'orecchio medio;
- moderato o marcato rigonfiamento della membrana timpanica (MT) o leggero rigonfiamento associato ad otalgia o eritema della MT.

Criteri di esclusione:

- perforazione timpanica;
- altra patologia concomitante;
- allergia ad amoxicillina;
- trattamento con più di una dose di antibiotico nelle precedenti 96 ore.

### Intervento

Trattamento per via orale con amoxicillina alla dose di 90 mg/kg/die e acido clavulanico alla dose di 6.4 mg/kg/die per 5 giorni seguiti da 5 giorni di placebo (5-day group) in due somministrazioni giornaliere. 257 bambini.

### Controllo

Trattamento con amoxicillina alla dose di 90 mg/kg/die e acido clavulanico alla dose di 6.4 mg/kg/die per 10 giorni (10-day group) in due somministrazioni giornaliere. 258 bambini.

### Outcome/Esiti

*Esito principale:* differenza nella percentuale di fallimento terapeutico tra i due gruppi definito come peggioramento dei sintomi o dei segni otoscopici di infezione (in particolare la MT

estroflessa) o la non completa o solo parziale risoluzione dei segni e sintomi di OMA alla fine del trattamento.

*Esiti secondari:*

1. diminuzione dei sintomi a 6-14 giorni;
2. tasso di ricorrenza dell'OMA;
3. outcome nella terapia delle recidive;
4. giorni totali di terapia antibiotica durante la stagione delle infezioni respiratorie;
5. tasso di colonizzazione naso faringea con batteri resistenti,
6. uso di altri servizi sanitari;
7. numero di giorni di assenza dal lavoro dei genitori per la malattia del figlio;
8. grado di soddisfazione dei genitori.

### Tempo

Lo studio è stato condotto dal gennaio 2012 al settembre 2015. Il periodo di follow-up è stato di 4.4±2.0 mesi nel gruppo intervento e di 3.9±2.2 mesi nel gruppo controllo e prevedeva un contatto telefonico con i genitori al 4°, 5° o 6° giorno; una visita al termine della terapia antibiotica (giorno 12°, 13° o 14°) e una valutazione ogni 6 settimane dal 1 ottobre fino al 31 maggio (stagione delle infezioni respiratorie).

### Risultati principali

I bambini appartenenti al 5-day group hanno avuto una percentuale di fallimento clinico maggiore rispetto a quelli del 10-day group (34% vs 16%; differenza pari a 17% - dati non arrotondati - con IC 95% 9, 25%), non soddisfacendo i criteri statistici stabiliti a priori della non inferiorità della terapia breve. La percentuale di dimezzamento dello score sintomatologico al termine della terapia antibiotica era significativamente minore nel 5-day group (80% vs 91%, p=0.003). La media dello score dei sintomi tra 6° e 14° giorno non differiva in modo statisticamente significativo tra i due gruppi (1.61 vs 1.34; p=0.07), ma quella tra 12° e 14° giorno era significativamente maggiore nel 5-day group (1.89 vs 1.20; p=0.001). Nei due gruppi il fallimento terapeutico è risultato correlato all'esposizione del bambino a 3 o più bambini per più di 10 ore settimanali (p=0.02) e alla presenza di otite bilaterale (p<0.001). Non sono state riscontrate differenze significative tra i due gruppi per quanto riguarda il rischio di ricorrenza, gli eventi avversi indagati (diarrea e dermatite) e la colonizzazione naso-faringea da parte di batteri resistenti. È stato riscontrato un rischio di ricorrenza maggiore nei bambini che, dopo terapia antibiotica, presentavano persistenza di un essudato a livello dell'orecchio medio (48% vs 29%; p<0.001) indipendente dal tipo di terapia effettuata e dal fallimento terapeutico. Il numero

dei giorni di terapia antibiotica nella stagione invernale somministrati per altra ragione (con esclusione dei casi indice) è stato significativamente maggiore nel 5-day group ( $p=0.05$ ). Infine non sono state riscontrate differenze statisticamente significative in termini di accessi ai presidi sanitari, numero dei permessi lavorativi richiesti dai genitori per la malattia del figlio e grado di soddisfazione dei genitori.

## Conclusioni

Nei bambini tra i 6 mesi e i 2 anni la terapia antibiotica breve di 5 giorni con amoxicillina e acido clavulanico nella OMA ha un esito meno favorevole rispetto alla terapia classica di 10 giorni; inoltre né gli eventi avversi né lo sviluppo di resistenza antibiotica risultano minori.

## Altri studi sull'argomento

L'OMA è tra le principali cause di utilizzo di antibiotici, e quindi di sviluppo di resistenza batterica agli stessi. Per ridurre il progressivo aumento di tale resistenza (oltre ad effetti collaterali e costi), nella gestione dell'OMA, alla luce della frequente tendenza alla risoluzione spontanea, la prima strategia adottata è stata l'introduzione in casi selezionati della pratica della vigile attesa. Secondariamente, visto che fattori di rischio per lo sviluppo di resistenza sono le dosi di antibiotico insufficienti e la lunga durata della terapia, il contrasto all'avanzare della resistenza stessa è proseguito con l'ottimizzazione dei regimi terapeutici. Diverse linee guida (LG) sono attualmente disponibili e nella maggior parte dei casi concordano nella pratica della vigile attesa e, in caso di antibioticotera, nell'uso dell'amoxicillina come molecola di 1° scelta [1-5]. Meno accordo c'è invece sulla durata del trattamento. Tradizionalmente la terapia dell'OMA veniva raccomandata per 10 giorni. Successivamente diversi studi hanno proposto regimi terapeutici abbreviati, nella maggior parte dei casi della durata di 5 giorni, dimostrandone la non inferiorità rispetto al trattamento standard. Rimane però il dubbio sull'efficacia della terapia breve nei casi con otorrea o OMA ricorrenti e nei bambini minori di 2 aa (peraltro quelli più a rischio di ospitare batteri resistenti), nei quali parte degli studi ha dimostrato un seppur lieve beneficio della terapia standard. Tanto che le varie LG differiscono tra loro in particolare per la durata dell'antibioticotera: alcune hanno adottato regimi terapeutici abbreviati a 5 giorni indipendentemente dall'età (Finlandia, Germania, Svezia, UK, Scozia, Australia), alcune trattamenti di 7 giorni (Olanda, Sud Africa), mentre altre terapie differenziate in base all'età del soggetto, solitamente 5 giorni nei bambini maggiori di 2 aa e 10 giorni nei più piccoli (Italia, Canada, Francia, USA, Lussemburgo).

## Che cosa aggiunge questo studio

Lo studio non ha dimostrato la non inferiorità del trattamento breve nell'ottenere la guarigione clinica dell'OMA in bambini di 6-12 mesi. Non sono presenti differenze negli effetti collaterali tra i due gruppi alla fine della terapia.

## Commento

### Validità interna

**Disegno dello studio:** la randomizzazione è stata compiuta sulla base dell'età (6-11 mesi; 12-17 mesi e 18-23 mesi) e del contatto

con altri bambini (più di 3 bambini per più di 10 ore settimanali). I gruppi risultano essere composti da bambini con caratteristiche sovrapponibili. La cecità è stata correttamente garantita. L'arruolamento è stato interrotto prima del raggiungimento del numero di bambini (300 per gruppo) previsto dal disegno dello studio verosimilmente per il conseguimento dell'outcome primario, secondo il quale il trattamento breve risultava tanto inferiore da non poter essere modificato ampliando la numerosità campionaria (rendendo il proseguimento dello studio eticamente non accettabile). L'esecuzione di un'analisi ad interim non viene però indicata nel disegno dello studio descritto nell'articolo. In merito all'intervento la scelta di utilizzare come antibiotico l'amoxicillina+clavulanato è discutibile. Le LG dell'AAP (come la maggior parte delle altre LG) suggeriscono l'uso come antibiotico di prima scelta dell'amoxicillina semplice, riservando l'associazione con il clavulanato solo ai casi di congiuntivite purulenta o terapia con amoxicillina nei 30 giorni precedenti all'episodio da trattare. Pertanto la scelta di trattare indiscriminatamente tutti i pazienti con amoxicillina protetta non sembra razionale in riferimento alla letteratura. I pazienti persi al follow-up sono stati l'11% nel gruppo 10-day e il 15% nel gruppo 5-day. L'aderenza al trattamento è ben specificata: l'89% dei pazienti ha ricevuto almeno l'80% delle dosi previste. L'analisi statistica è stata eseguita secondo intention to treat modificata, in quanto non si è provveduto all'imputazione dei dati mancanti nei persi al follow-up. L'esito dell'analisi per protocollo è stato dichiarato sovrapponibile, anche se i dati non sono stati specificati. La scelta di eseguire uno studio di non inferiorità non è chiaramente spiegata dagli autori.

**Esiti:** l'outcome primario si basa su una definizione di fallimento clinico poco oggettivabile ed operatore dipendente. La scelta di non tenere conto della persistenza o risoluzione dell'effusione (fattore associato al rischio di ricorrenza) è discutibile. Infine se si considera il disegno dello studio (NCT01511107), gli obiettivi secondari indagati e commentati sono solo 9 sui 21 dichiarati dagli autori.

**Conflitto di interesse:** gli autori dichiarano l'assenza di supporto commerciale per questo studio, ma presentano comunque conflitti di interesse, dichiarati nell'articolo, con case farmaceutiche produttrici di amoxicillina+clavulanato.

### Trasferibilità

**Popolazione studiata:** trasferibile anche nella nostra realtà clinica.

**Tipo di intervento:** considerato l'esito dello studio ed il tipo di farmaco utilizzato, non è un intervento proponibile nella nostra attività ambulatoriale.

1. Lieberthal AS, Carroll AE, Chonmaitree T, et al. The diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics*. 2013;131(3):e964-99
2. Società Italiana di Pediatria. Marchisio P, Principi N, Bellussi L. Otitis media acuta: dalla diagnosi alla prevenzione. Linee guida della Società Italiana di Pediatria 2010
3. Regione Emilia Romagna. Di Mario S, Gagliotti C, Moro ML. Dossier n. 254/2015 - Otitis media acuta in età pediatrica. Linea guida regionale. Bologna 2015
4. Kozyrskyj AL, Klassen TP, Moffatt M, et al. Short-course antibiotics for acute otitis media. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; (9): CD001095
5. Venekamp RP, Sanders SL, Glasziou PP, et al. Antibiotics for acute middle ear infection (acute otitis media) in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; (6): CD000219

Scheda redatta dal gruppo di lettura di Milano, Parma e Ravenna

**Gruppo di lettura di Milano:**

Valeria Casotti, Riccardo Cazzaniga, Valentina Decimi, Gian Piero Del Bono, Marta Gozzi, Alessandra Lazzarotti, Giuseppe Lietti, Laura Martelli, Maria Luisa Melzi, Ambrogina Pirola, Ferdinando Ragazzon, Patrizia Rogari, Claudio Ronconi, Elisabetta Sala, Francesca Sala, Francesca Santus, Maria Teresa Tartero, Federica Zanetto.

**Gruppo di lettura di Parma:**

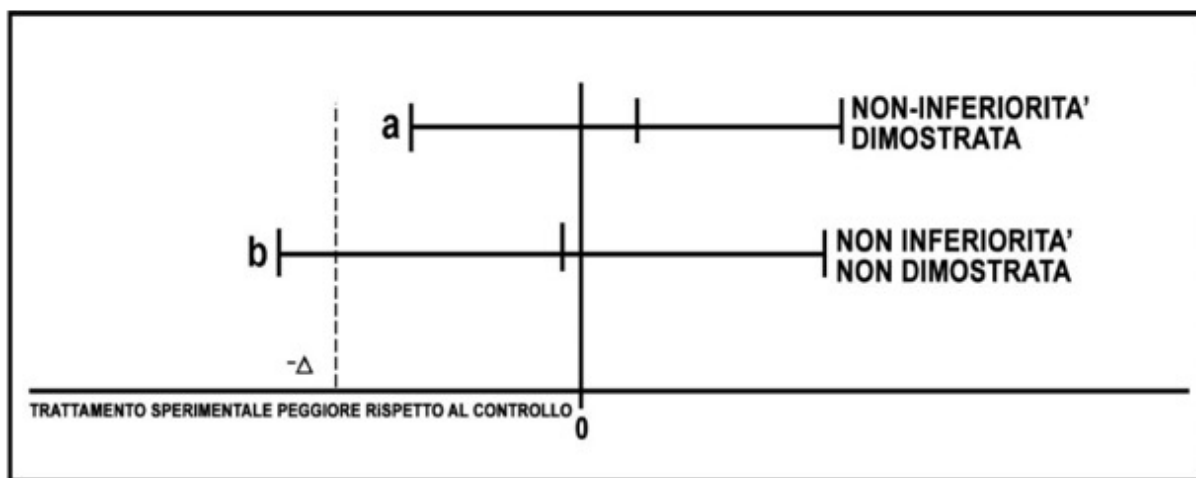
Sandra Mari, Maria Cristina Cantù, Maria Teresa Bersini, Musetti Manuela, Seletti Luisa, Maria Chiara Parisini, Maddalena Marchesi, Francesca Manusia.

**Gruppo di lettura di Ravenna:**

Luca Casadio, Sara Dal Bo, Alfredo Di Caro, Massimo Farneti, Nadia Foschi, Vanna Graziani, Martina Mainetti, Federico Marchetti, Sara Pusccheddu, Giovanna Valmori, Lucia Vignutelli, Elena Zamuner, Annalisa Martini, Marcella De Logu, Carlotta Farneti.

Figura. Lo zero rappresenta l'effetto terapeutico del farmaco di riferimento:  $-\Delta$ , rappresenta la perdita di efficacia accettabile per stabilire la "non-inferiorità"; a e b, rappresentano l'effetto terapeutico e i limiti di confidenza al 95% di due prodotti sperimentali.

Da: Garattini S, Bertele V. Non eticità dei trial di non inferiorità. R&P 2008; 24: 61-67, modificato



## Glossario

### Gli studi di non inferiorità

Per valutare l'efficacia di un nuovo farmaco o dispositivo medico, accanto agli studi di superiorità, possono essere svolti dei trial di equivalenza o di non inferiorità; questi ultimi sono differenti per disegno, definizione della soglia di equivalenza, dimensionamento e analisi statistica.

Gli studi di **superiorità** hanno l'obiettivo di stabilire la superiorità di un nuovo trattamento rispetto a un trattamento standard o al placebo. In questi studi l'ipotesi nulla è un'ipotesi semplice, di uguale efficacia dei trattamenti: poste uguali caratteristiche nella popolazione target, se i trattamenti sono ugualmente efficaci ci si attende lo stesso numero di successi terapeutici. Stabilire la superiorità significa rigettare l'ipotesi nulla, dimostrando che i due trattamenti non hanno la stessa efficacia.

Gli studi di **equivalenza** introducono un concetto di equivalenza pari a un intervallo simmetrico intorno allo zero (margine di equivalenza  $-\Delta +\Delta$ ) entro cui deve ricadere la differenza tra i parametri affinché due trattamenti possano ritenersi equivalenti. Negli ultimi anni si è verificata una crescita degli studi di **non-inferiorità**, particolarmente in cardiologia, malattie infettive, oncologia; tuttavia è ancora difficile stabilire con esattezza il numero di questi studi, sia perché il disegno dello studio non è sempre adeguatamente riportato, sia perché i termini "equivalenza" e "non-inferiorità" a volte sono utilizzati in modo non appropriato. Gli studi di non inferiorità valutano se un nuovo trattamento ha un'efficacia clinicamente non inferiore al trattamento di controllo; l'obiettivo è dimostrare che il nuovo trattamento non sia peggiore del trattamento di controllo considerando un margine di tolleranza, piccolo e predefinito. Questa quantità è indicata come margine di non-inferiorità, espressa dall'intervallo  $-\Delta +\infty$ , dove  $\Delta$  corrisponde alla differenza minima clinicamente rilevante; su questo valore si basa il calcolo della dimensione del campione (**Figura**). La scelta di questo intervallo è ovviamente cruciale per valutare la qualità di uno studio, ed è largamente arbitraria. Questo intervallo può essere scelto in base ad un criterio clinico o in base ad un criterio statistico. Nel primo caso la differenza tra i due trattamenti deve rientrare all'interno di un valore considerato clinicamente rilevante. Nel secondo caso l'intervallo considerato valido viene calcolato in base a stime ottenute da precedenti studi. L'ipotesi nulla parte dalla posizione di inferiorità: lo scopo è stabilire se i risultati supportano l'ipotesi nulla o forniscono elementi a sostegno dell'alternativa, vale a dire che esiste la "non-inferiorità". Per le sue caratteristiche lo studio di non inferiorità presenta un elevato rischio di bias, ed apre questioni anche dal punto di vista etico.

I punti critici da considerare sono i seguenti:

- Giustificazione della domanda di non inferiorità: il rationale del quesito di ricerca deve essere forte (ad esempio, una nuova molecola dal costo molto basso, oppure un farmaco con effetti collaterali molto inferiori).
- Scelta del trattamento di controllo o comparator, che deve corrispondere al trattamento "gold standard", di provata efficacia; se così non fosse si rischierebbe di dichiarare il nuovo trattamento "non inferiore" a un trattamento di per sé poco efficace.
- Scelta dell'esito principale: l'endpoint primario dovrebbe essere quello clinicamente più importante e adeguato a stabilire la non inferiorità.
- Scelta del margine di non inferiorità: andrebbe sempre motivata nel protocollo e condivisa tenendo anche conto del parere dei pazienti; un valore di  $\Delta$  elevato tende ad attenuare la differenza tra i trattamenti.
- Criteri di valutazione: a differenza degli studi di superiorità, dove l'analisi per intenzione a trattare (ITT) che valuta tutti pazienti randomizzati è quella preferibile, negli studi di non inferiorità è importante che sia eseguita anche l'analisi per protocollo, che include solo i pazienti che hanno completato lo studio secondo randomizzazione.

Infine l'aspetto etico: alcuni autori sottolineano come, proprio per la non rilevanza della domanda posta dallo studio di non inferiorità, non sia etico procedere alla randomizzazione affidando al caso la possibilità per un paziente di ricevere un trattamento che potrebbe essere inferiore a quello standard; ciò particolarmente per le malattie gravi. Un altro aspetto riguarda il "consenso informato" a partecipare allo studio: poiché il modello è identico a quello degli studi di superiorità, ma gli obiettivi sono differenti, ci si chiede se i pazienti siano realmente informati delle caratteristiche di questi studi e del fatto che potrebbero ricevere un trattamento meno efficace o meno sicuro di quelli disponibili.

Il documento **CONSORT (Consolidated Standards for Reporting of Trials)** nell'ultima edizione del 2010, tradotta e disponibile in italiano sul sito di GIMBE, ha aggiornato le indicazioni per una corretta presentazione dei dati relativi agli studi di equivalenza e non-inferiorità. Partendo dalla considerazione che non sarebbe etico confrontare trattamenti efficaci con un placebo, afferma che i trial di non inferiorità sono giustificati quando un trattamento standard potrebbe essere sostituito da un altro di pari efficacia, ma con altri vantaggi, ad esempio di costo, invasività, rischi o facilità di somministrazione. In questo senso si è espresso anche il Comitato Nazionale per la Bioetica raccomandando "che gli studi di non-inferiorità siano illustrati con maggior trasparenza e analizzati con attenzione da parte dei Comitati etici, che devono vigilare in modo particolare affinché gli interessi del paziente non siano subordinati ad altri interessi, inclusi quelli commerciali dello sponsor". Ad oggi gli studi di superiorità rappresentano il gold standard della ricerca clinica; in alcune limitate situazioni è considerato accettabile condurre uno studio di non-inferiorità; le raccomandazioni attuali non garantiscono che il disegno dello studio sia appropriato per il quesito di ricerca e che tutti i punti critici siano rispettati, pertanto è fondamentale che il lettore abbia gli strumenti per interpretare correttamente le conclusioni di questo tipo di studi.

1. Liberati A, D'Amico R. Commentary: The debate on non-inferiority trials: 'when meta-analysis alone is not helpful'. *Int J Epidemiol* 2010;39(6):1582-3
2. Garattini S, Bertele V. Non eticità dei trial di non inferiorità. *R&P* 2008; 24: 61-67
3. Rehal S, Morris TP, Fielding K, et al. Non-inferiority trials: are they inferior? A systematic review of reporting in major medical journals. *BMJ Open*. 2016;6(10):e012594
4. Soonowala D, Middleburg RA, Egger M et al. Efficacy of experimental treatments compared with standard treatments in non-inferiority trials: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Epidemiol* 2010;39: 1567-81
5. Gøtzsche PC. Lessons from and cautions about non inferiority and equivalence randomized trials. *JAMA* 2006; 295: 1172-4