

## **Newsletter pediatrica** **La sorveglianza della letteratura per il pediatra**

Newsletter pediatrica 2012; 9(2):6-10

---

### **Indice argomenti**

#### **Letteratura primaria**

Il lansoprazolo non è efficace nella terapia dell'asma poco controllata in età pediatrica in assenza di sintomi riferibili a GER pag. 6

Associare un probiotico alla terapia antibiotica ambulatoriale è veramente utile? Evidenze da una revisione sistematica pag. 8

L'ecografia dell'anca riduce il ricorso alle procedure operative per la displasia congenita dell'anca Pag. 9

---

# Il lansoprazolo non è efficace nella terapia dell'asma poco controllata in età pediatrica in assenza di sintomi riferibili a GER

Writing Committee for the American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. Lansoprazole for Children With Poorly Controlled Asthma: A Randomized Controlled Trial. JAMA 2012;307(4):373-380.

## Obiettivo

Determinare se il lansoprazolo è efficace nel ridurre i sintomi di asma instabile in bambini senza GER evidente: studio randomizzato in doppio cieco.

## Metodo

<b>Popolazione</b>	Bambini e ragazzi fra i 6 e i 17 anni con diagnosi di asma formulata da un medico e con labilità delle vie aeree confermata alla spirometria, in terapia con corticosteroidi inalatori (fluticasone) per almeno 8 settimane. Il cattivo controllo dell'asma era definito dalla presenza di uno dei seguenti: utilizzo di beta2 agonisti a breve durata per sintomatologia asmatica $\geq 2$ volte/settimana; risvegli notturni per sintomi più di 1 volta/settimana nel mese prima dell'arruolamento; 2 o più visite in Pronto Soccorso o dal pediatria, cicli di prednisione o ospedalizzazione per asma nell'anno precedente; score $\geq 1.25$ nell'Asthma Control Questionnaire (ACQ) alla visita di screening. Criteri di esclusione erano: reflusso gastroesofageo sintomatico che richieda terapia; trattamento con inibitori di pompa o altri farmaci per reflusso (non antiacidi presi occasionalmente); anamnesi positiva per chirurgia antireflusso o riparativa di fistola tracheo-esofagea; FEV1 < a 60% del predetto; storia di distress respiratorio neonatale o prematurità (<33 settimane); malattie croniche importanti; intolleranza al lansoprazolo o all'aspartame; non aderenza al protocollo nelle due settimane precedenti l'inizio dello studio; impossibilità ad assumere il farmaco, attuare le valutazioni di base o a rispondere al telefono; stato di gravidanza. Un sottogruppo è stato sottoposto a pHmetria prima della randomizzazione su base volontaria con incentivo economico. Lo studio è stato condotto negli Stati Uniti in 19 centri.
<b>Intervento</b>	Somministrazione di lansoprazolo (15 mg se <30 kg; 30 mg se >30 kg) a 149 bambini per 24 settimane
<b>Controllo</b>	Somministrazione di placebo a 157 bambini con le stesse modalità
<b>Outcomes/Esiti</b>	Outcome primario: cambiamento nel punteggio all'ACQ score (integra diversi indicatori, clinici e strumentali di controllo dell'asma) Il range dello score va da 0 a 6; fino a un punteggio di 0.75 il controllo è considerato buono, sopra questo valore l'asma non è controllata; una modificazione del punteggio di 0,5 punti è considerata clinicamente rilevante. Outcome secondari: misurazione della funzionalità polmonare, qualità della vita in relazione all'asma, episodi di scarso controllo dell'asma, valutazione degli effetti avversi.
<b>Tempo</b>	L'arruolamento va da aprile 2007 a settembre 2010. Il follow up è di 24 settimane con valutazioni mensili

## Risultati principali

Le caratteristiche di base dei due gruppi erano sovrapponibili. Al punteggio ACQ non si sono osservate differenze significative tra il gruppo in trattamento e il gruppo placebo (differenza media 0.2, IC 95% 0,0-0,3). Analogamente anche le prove di funzionalità polmonare non sono risultate diverse.

Nel sottogruppo di 152 bambini sottoposti a pHmetria, 115 hanno avuto dei dati idonei per una adeguata interpretazione: 43% presentavano una esposizione all'acidità gastrica anormale. I due gruppi (GER documentato vs assenza di GER) non differivano per quanto riguarda la presenza di sintomi gastrointestinali. Nel sottogruppo sottoposto a pHmetria con GER dimostrato (n=49) 20 bambini hanno ricevuto il placebo e 29 lansoprazolo: anche in questo caso, la terapia con lansoprazolo non ha avuto effetto significativo sugli outcome dello studio.

Per quanto riguarda gli effetti avversi, è stato segnalato un maggior numero di episodi di infezioni delle alte vie respiratorie (RR 1.3, IC 95% 1.1-1.6) nel gruppo trattato con lansoprazolo.

## Conclusioni

Gli autori concludono che nei bambini con asma poco controllato, in terapia con steroidi inalatori e in assenza di sintomi riferibili a reflusso gastroesofageo, l'aggiunta di lansoprazolo non è efficace al fine di controllare i sintomi asmatici. Inoltre l'uso a lungo termine di inibitori di pompa protonica solleva delle preoccupazioni relative alla loro sicurezza. Anche nei pazienti con reflusso asintomatico ma documentato con pHmetria non c'è evidenza di efficacia.

## Altri studi sull'argomento

Una ricerca di evidenze su Clinical Evidence non ha prodotto risultati. La ricerca sulla Cochrane Library ha consentito di identificare una revisione sistematica della letteratura, aggiornata al 2002, che include 12 trial e conclude che nei soggetti asmatici con RGE (adulti e bambini, non reclutati specificatamente sulla base dei sintomi respiratori associati a reflusso), il trattamento per il reflusso gastro-esofageo non porta ad alcun miglioramento dell'asma. Una ricerca praticata su Pubmed, ha consentito di identificare un solo RCT sulla popolazione pediatrica pubblicato dopo il 2004, che evidenzia come il trattamento con omeprazolo non migliori i sintomi di asma o la funzione polmonare in bambini asmatici e con GER.

### Referenze

Gibson PG, Henry R, Coughlan J. Gastro-oesophageal reflux treatment for asthma in adults and children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 1. Art. No.: CD001496.

Størdal K, Johannesdottir GB, Bentsen BS, et al. Acid suppression does not change respiratory symptoms in children with asthma and gastroesophageal reflux disease. Arch Dis Child 2005; 90(9):956-60

## Che cosa aggiunge questo studio

Ribadisce la non efficacia della terapia con inibitori di pompa nel controllo dell'asma nei bambini asmatici asintomatici per GER

## Commento

### **Validità interna**

Disegno dello studio: studio randomizzato controllato. I criteri di inclusione ed esclusione sono ben descritti, la randomizzazione (generazione e nascondimento della sequenza) è gestita in maniera adeguata, il trattamento era mascherato; qualche problema è presente rispetto ai persi al follow up, che risultano complessivamente elevati (14%) e sbilanciati tra i due gruppi (16,6% in quello placebo vs 11,4% in quello lansoprazolo); i motivi della perdita sono comunque adeguatamente descritti e l'analisi è stata effettuata per intention to treat.

Lo score complessivo alla scala di Jadad (strumento sviluppato per valutare la qualità metodologica di un RCT) è 5/5, dunque lo studio risulta ben condotto, in quanto vengono esplicitati ed eseguiti correttamente randomizzazione, cecità, descrizione dei persi al follow-up

Esiti: l'esito primario è clinicamente rilevante e ben definito

Conflitto di interessi: non è dichiarato

### **Trasferibilità**

Popolazione studiata: si tratta di uno studio statunitense e la maggior parte della popolazione studiata era di colore o ispanica (61%); non sembra vi siano però particolari motivi per considerare non trasferibili alla nostra popolazione i risultati.

Tipo di intervento: Alla luce dei risultati dello studio e in particolare del rischio aumentato di eventi avversi legato all'uso del lansoprazolo, risulta preoccupante il dato evidenziato in alcune regione (ad esempio in Veneto) di un aumento della prescrizione degli inibitori di pompa anche in età pediatrica. I risultati dello studio ne sconsigliano comunque l'utilizzo nei bambini con asma mal controllata.

# Associare un probiotico alla terapia antibiotica ambulatoriale è veramente utile? Evidenze da una revisione sistematica.

Johnston BC, Goldenberg JZ, Vandvik PO, Sun X, Guyatt GH. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(11):CD004827

## Obiettivo

Lo studio è una revisione sistematica della letteratura che si pone l'obiettivo principale di valutare l'efficacia di vari probiotici nel ridurre l'incidenza della diarrea da antibiotici (AAD) e la loro sicurezza in termini di reazioni avverse. Valuta quindi se vi sono eventualmente dei ceppi e delle dosi che risultano più efficaci.

## Metodo

<b>Popolazione</b>	Trials controllati randomizzati, indipendentemente da linguaggio e stato di pubblicazione, riguardanti una popolazione di età 0-18 anni in terapia antibiotica per qualsiasi tipo di patologia. Gli studi sono stati identificati grazie a una ricerca multifonte realizzata sulle principali banche dati. Sono stati esclusi gli studi in cui non sono indicati il tipo e la dose del probiotico o in cui vengano utilizzati anche dei prebiotici a dosi superiori a 2,5 gr, in quanto possono influire sull'ambiente microbico intestinale.
<b>Intervento</b>	Utilizzo di specifici e definiti probiotici (Bacillus spp., Bifidobacterium spp., Lactobacillo spp., Lactococcus spp., Leuconostoc cremoris, Saccharomices spp, Streptococcus spp, da soli o in associazione) in qualsiasi formulazione (capsule ,bustine, yogurt etc.).
<b>Controllo</b>	I controlli possono assumere un placebo, una profilassi attiva alternativa o nessun trattamento
<b>Outcomes/Esiti</b>	Gli esiti principaleI sono rappresentati da: 1) incidenza della diarrea secondaria a terapia antibiotica; 2) eventi avversi (numero e tipo). Vengono inoltre valutati anche la durata della diarrea e il numero di scariche giornaliere.
<b>Tempo</b>	La ricerca nella letteratura è aggiornata al maggio 2010

## Risultati principali

Tra tutti gli studi individuati, 16 (3432 partecipanti) rispondevano ai criteri di inclusione e sono stati introdotti nell'analisi. Per quanto riguarda l'incidenza generale della diarrea (dato riportato in 15 studi) i risultati della metanalisi, basata solo sui pazienti che avevano completato lo studio (2874 soggetti), evidenzia un ampio beneficio dei probiotici. L'incidenza di AAD era infatti del 9% nel gruppo trattato con probiotici contro il 18% del gruppo di controllo (RR 0.52 IC 95% 0.38-0.72)

Questo beneficio non era però più statisticamente significativo quando venivano considerati nell'analisi anche i persi al follow up nei diversi studi inclusi. L'incidenza della diarrea nel gruppo che assume un probiotico risultava infatti del 16% contro il 18% del gruppo di controllo ( RR 0.81 95% 0.63-1.04 ).

Gli studi presentano una ampia eterogeneità (I2 = 56%) e viene pertanto condotta una analisi per sottogruppi definiti a priori nel disegno dello studio. Suddividendo gli studi in due sottogruppi secondo la dose dei probiotici (alte dosi >5 miliardi CFUs/die, basse dosi <5 miliardi) risulta che con alte dosi di probiotici (Lactobacillus rham. o Saccharomyces boul) l'incidenza di AAD era pari all'8% mentre nel gruppo di controllo era del 22% (1474 partecipanti, RR 0.40 IC 95% 0.29-0.55 ). Nel sottogruppo a basse dosi l'incidenza di AAD non risulta invece significativamente diversa nei gruppi (gruppo probiotici 8% vs 11% dei controlli; 1382 partecipanti RR 0.80 IC 95% 0.53-1.21).

Nel sottogruppo alte dosi in una successiva analisi, in cui si tiene conto dei persi al follow up, il risultato si modifica ma viene mantenuto l'effetto protettivo, anche se meno significativo (1776 partecipanti, incidenza di AAD 17% nei trattati contro 22% dei controlli; RR 0.72 IC 0.53 -0.99, I2 58% )

Nessuno degli 11 trials ( 1583) che riportava gli effetti avversi ha documentato effetti avversi importanti.

## Conclusioni

Nonostante l'eterogeneità nei ceppi dei probiotici utilizzati, nelle dosi, durata e qualità degli studi, l'evidenza complessiva suggerirebbe un effetto protettivo dei probiotici nella prevenzione della AAD. In particolare risulta significativo e credibile l'effetto protettivo quando vengono assunte dosi di probiotici superiori ai 5 miliardi. Tale dato verrebbe inoltre supportato dal valore del NNT che nel sottogruppo ad alte dosi risulta di 7 ( IC 95% 6-10). Tuttavia l'analisi GRADE, che verifica la qualità di ogni singolo esito, evidenzia che anche la qualità dell'esito primario (incidenza di diarrea) è bassa essendo in genere elevato il numero di persi al follow up ed ampia l'eterogeneità dei vari studi. Gli autori affermano quindi che necessitano conferme da RCT ampi e ben disegnati.

## Altri studi sull'argomento

Una ricerca sugli studi pubblicati dal 2009 seleziona tre lavori sull'argomento. Autori americani effettuano una metanalisi <sup>(1)</sup> su 10 studi che riguardano sia adulti che bambini e prendono in considerazione solo il Lactobacillus come probiotico da somministrare per prevenire la diarrea da antibiotico. Anche in questo caso si tratta di studi di qualità metodologica diversa, con ampia eterogeneità per quanto riguarda dose e durata del trattamento. Una prima analisi complessiva evidenzerebbe un effetto preventivo del probiotico (RR 0.35, IC 95% 0.19-0.67), ma una successiva analisi per sottogruppi non rileva più questo beneficio in età pediatrica. (RR 0.44, IC 95% 0.18-1.08). Una revisione della letteratura viene fatta anche da autori indiani <sup>(2)</sup> interessati dall'aumento della associazione di probiotici alla terapia antibiotica e con un interesse specifico sulla diarrea da clostridium difficile. Essi giungono alle stesse conclusioni dello studio in esame: per prevenire un caso di diarrea, evento comunque non così frequente, devono essere trattati con probiotici 7 bambini e gli autori sollecitano a tenere in considerazione i costi ed i benefici di tale prevenzione.

1. Kale-Pradhan PB, Jassal HK, Wilhelm SM. Role of Lactobacillus in the prevention of antibiotic-associated diarrhea: a meta-analysis. *Pharmacotherapy* 2010;30(2):119-26.

2. Alam S, Mushtaq M. Antibiotic associated diarrhea in children. *Indian Pediatr* 2009;46(6):491-6.

## Che cosa aggiunge questo studio

La valutazione complessiva degli studi mette chiarezza nella grande eterogeneità degli studi condotti sull'argomento. La revisione indica comunque come significativo e credibile l'effetto protettivo quando vengono assunte dosi elevate di probiotici.

## Commento

### Validità interna

#### Disegno dello studio:

Si tratta di una ricerca esaustiva per quanto riguarda le principali banche dati. Ulteriori informazioni sono state ricercate consultando altre fonti secondarie quali abstracts di congressi; è stata fatta una ricerca manuale nelle bibliografie degli articoli identificati e sono stati contattati autori, esperti e ditte farmaceutiche per eventuali lavori in corso o non pubblicati. La selezione degli studi, l'estrazione dei dati e la valutazione della qualità metodologica sono state effettuate indipendentemente e in doppio da 2 autori. I lavori selezionati vengono singolarmente e adeguatamente descritti e la qualità metodologica di ognuno indicata. L'eterogeneità viene valutata e ne viene stabilito il grado. Le possibili cause dell'eterogeneità vengono indagate attraverso l'analisi per sottogruppi e attraverso l'analisi di sensitività viene valutato quanto questo incida sui risultati ottenuti dai vari studi. Il bias di pubblicazione viene indagato. Per ogni singolo outcome viene indicato il grado della qualità dell'evidenza (alto, medio, basso, molto basso) attraverso l'applicazione dei criteri GRADE ed in caso di bassa evidenza, ricercati i possibili motivi (ed esempio persi al follow-up, eterogeneità..)

Esiti: l'esito studiato è ben definito e di interesse per l'attività ambulatoriale di un pediatra

### Trasferibilità

Popolazione studiata: gli studi primari inclusi nella revisione sono stati realizzati sia in paesi sviluppati e in via di sviluppo; i primi includono diversi paesi europei, Italia compresa. I risultati sembrano quindi trasferibili anche nel contesto italiano. Rispetto agli eventi avversi legati ai probiotici, gli autori sottolineano che, sebbene non ne siano stati osservati di seri nei bambini sani arruolati nei trial, eventi avversi da moderati a seri sono stati invece osservati in soggetti gravemente debilitati o immuno-compromessi. In questa popolazione l'uso dei probiotici dovrebbe essere evitato.

Tipo di intervento: E' per il momento non possibile trasferire questo tipo di intervento nella pratica quotidiana dei nostri ambulatori. Troppo diversi sono i tipi di probiotici utilizzati nei vari studi e in quantità e per periodi altrettanto diversi. Anche le alte dosi di probiotici che sembrerebbero efficaci richiedono però una conferma.

# L'ecografia dell'anca riduce il ricorso alle procedure operative per la displasia congenita dell'anca.

Von Kries R, Ihme N, Altenhofen L, et al. General ultrasound screening reduces the rate of first operative procedures for developmental dysplasia of the hip: a case-control study. J Peds 2012;160:271-275

## Obiettivo

Studio caso-controllo per valutare l'efficacia dello screening ecografico nella prevenzione degli esiti chirurgici della displasia dell'anca.

## Metodo

<b>Popolazione</b>	Bambini tedeschi nati nel quinquennio da gennaio 1996 a dicembre 2001 e seguiti da maggio 1997 ad aprile 2002. Sono esclusi i bambini con malattie che possano portare allo sviluppo della displasia o bambini con una displasia acquisita. I casi sono rappresentati da bambini sottoposti a trattamento chirurgico per displasia, i controlli sono i bambini che non sono stati sottoposti a trattamento chirurgico, nati nello stesso periodo, e intervistati telefonicamente.
<b>Esposizione</b>	Ecografia delle articolazioni coxo femorali tra le 4 e le 6 settimane di vita. Lo screening ecografico viene considerato corretto se eseguito entro le 7 settimane di vita.
<b>Outcomes/Esiti</b>	Interventi chirurgici (riduzione chiusa mediante trazione; tenotomia dell'adduttore o artrografia + ingessatura o imbragatura; riduzione chirurgica con o senza osteotomia)
<b>Tempo</b>	Interventi eseguiti tra maggio 1997 e aprile 2002.

## Risultati principali

Sono stati compilati 1887 questionari di cui 446 hanno incontrato i criteri di inclusione. Di questi 344 hanno ricevuto lo screening ecografico entro le 7 settimane di vita. I controlli, con interviste telefoniche, sono 1173, 128 di questi non avevano eseguito lo screening ecografico. ODDS di esposizione (screening):

- nei malati  $344/102=3,37$
- nei controlli  $1045/128=8,16$ .

OR 0,41. L'OR aggiustato per anno di nascita e per sesso è pari a 0,48: lo screening ecografico riduce dunque del 52% il tasso di procedure operative. Questo risultato è simile per tutti e tre gli interventi considerati (significatività solo per la riduzione chiusa).

## Conclusioni

Lo screening ecografico riduce del 52% il tasso di procedure operative.

## Altri studi sull'argomento

La ricerca in letteratura ha consentito di identificare 3 revisioni sistematiche sull'argomento. Una Revisione Cochrane, aggiornata al gennaio 2011, non ha trovato studi che abbiano esaminato l'effetto dello screening (clinico e/o ecografico) e il trattamento precoce rispetto all'assenza di screening. Uno studio sullo screening ecografico universale rispetto al solo esame clinico non ha trovato una significativa riduzione di diagnosi tardive o chirurgia, ma un aumento significativo nel trattamento. Uno studio di confronto tra screening ecografico e solo esame clinico non ha trovato una significativa riduzione di diagnosi tardive o chirurgia, nè differenze significative nel tasso di trattamento. La meta-analisi dei due studi non ha trovato tra screening ecografico universale ed ecografia mirata una significativa riduzione di diagnosi tardive o chirurgia. Non vi sono prove sufficienti a dare chiare raccomandazioni per la pratica.

Una precedente revisione sistematica, pubblicata su BMJ e aggiornata al marzo 2004, ha ricercato in 23 database di letteratura medica, economica e "grigia" (studi non pubblicati), senza limitazioni di linguaggio, identificando 1 solo studio sulla accuratezza diagnostica che rispondesse ai criteri di inclusione, di bassa qualità metodologica. 10 studi valutavano invece l'impatto dello screening, ma anche questi sono risultati di bassa qualità metodologica. Confrontato con lo screening clinico quello ultrasonografico sembra aumentare la percentuale di trattamento ma essere associato ad un trattamento meno invasivo (riduzione del trattamento chirurgico e dei ricoveri) e più breve. Il problema resta comunque l'accuratezza diagnostica del test che non sembra essere stata studiata in maniera adeguata. Anche in questo caso quindi non ci sono evidenze sufficienti a supportare o a rigettare lo screening universale.

Anche la revisione sistematica (aggiornata al gennaio 2005) pubblicata su Pediatrics dalla US Preventive Services Task

Force, conclude che non vi sono prove sufficienti a raccomandare lo screening come routine. La fisiopatologia e la storia naturale della displasia congenita dell'anca (DDH) sono poco conosciuti. Ci sono prove che lo screening conduce alla individuazione precoce, tuttavia il 60-80% delle anche dei neonati identificati come anomale o sospette l'esame fisico e oltre il 90% di quelle individuate con l'ecografia nel periodo neonatale si risolvono spontaneamente, senza nessun intervento. Esistono prove di scarsa qualità dell'efficacia degli interventi, sia chirurgici che non chirurgici; la necrosi avascolare dell'anca è riportata in misura del 0-60% dei bambini trattati. Non è stato possibile valutare il bilancio tra benefici e rischi dello screening, ma preoccupano i danni potenziali associati con il trattamento di bambini identificati con lo screening di routine.

### Referenze

Shorter D, Hong T, Osborn DA. Screening programmes for developmental dysplasia of the hip in newborn infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 9. Art. No.: CD004595.

Woolacott NF, Puhan MA, Steurer J, Kleijnen J. Ultrasonography in screening for developmental dysplasia of the hip in newborns: systematic review. BMJ 2005;330(7505):1413.

Shipman SA, Helfand M, Moyer VA, et al. Screening for Developmental Dysplasia of the Hip: A Systematic Literature Review for the US Preventive Services Task Force. Pediatrics 2006;117(3):e557-76.

### Che cosa aggiunge questo studio

Sembra suggerire una discreta efficacia dello screening ecografico.

### Commento

#### Validità interna

Disegno dello studio: studio di popolazione caso controllo. I metodi sono piuttosto brevemente presentati, soprattutto non viene descritta accuratamente la procedura di screening. Sono state perse il 50% delle diagnosi. Confondimento: non essendo stato previsto il matching tra casi e controlli, si esegue aggiustamento in fase di analisi, per sesso e anno di nascita. Qualità della ecografia? Nella discussione vengono esaminati i diversi possibili bias legati al disegno dello studio.

Esiti: outcome definito come risparmio di intervento chirurgico.

#### Trasferibilità

Popolazione studiata: I criteri di inclusione ed esclusione sono esplicitati; trasferibilità OK.

Tipo di intervento: non sono forniti dettagli sui tipi di displasia diagnosticati. Non c'è una buona definizione della procedura ecografica. Tuttavia lo studio si propone come "real life study": non ci si occupa tanto di come venga eseguito lo screening nelle diverse sedi, ma dell'efficacia di uno screening comunque eseguito.

### Commento del gruppo

La ricognizione della letteratura, piuttosto negativa sull'efficacia dello screening, fa sì che la lettura di questo articolo non ci convinca a cambiare la nostra pratica professionale. I risultati incoraggianti (dimezzamento dell'outcome chirurgico) suggerirebbero tuttavia di tentare una simile ricerca sui dati italiani, ricerca probabilmente fattibile senza grandi difficoltà. Lascia qualche perplessità l'epoca di esecuzione dell'ecografia.