

# Ventilazione oscillatoria nel neonato prematuro: nuovo studio, vecchi dubbi

Luca Maggio  
 UO di Neonatologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Recensione dell'articolo di Cools F, et al. *Elective high-frequency oscillatory versus conventional ventilation in preterm infants: a systematic review and meta-analysis of individual patients' data*. Lancet, 2010 Jun 12;375:2082-91.

## Abstract

### **High frequency oscillatory ventilation in preterm newborn infants: new study, old doubts**

*Despite many randomised trials, neonatologists are still unsure about the potential benefits and harms of HFOV for support of preterm infants with respiratory distress. To clarify this issue, the PreVILIG collaboration planned the first meta-analysis of individual patients' data in neonates; meta-analysis of individual patients' data, rather than trial-based data, might indeed reduce biased conclusions. Individual patients' data were obtained for 3229 infants from 10 trials: there was no overall advantage detected for elective use of HFOV; no subgroup of infants benefited from HFOV and ventilator type or ventilation strategy did not change the overall treatment effect. The results do not support the elective use of HFOV for preterm infants and neither its selective utilization on the basis of gestational age, birthweight for gestation, initial lung disease severity, or exposure to antenatal corticosteroids.*

Quaderni acp 2011; 18(1): 16-18

**Keywords** Premature infant. HFOV. BPD

*Nonostante i numerosi trial pubblicati, esistono ancora dubbi relativamente ai possibili vantaggi e ai rischi dell'HFOV rispetto alla ventilazione convenzionale nel trattamento della sindrome respiratoria del prematuro. Con l'obiettivo di fare chiarezza in merito, il gruppo PreVILIG ha pubblicato una meta-analisi basata sui dati dei singoli pazienti, in grado dunque di valutare in modo più preciso, completo e affidabile la rilevanza clinica dell'intervento. L'analisi dei dati, basata su 10 trial per un totale di 3229 pazienti, non ha evidenziato alcun vantaggio significativo dell'HFOV relativamente agli outcome primari dell'intera popolazione e dei singoli sottogruppi di neonati. Questi risultati non legittimano l'uso elettivo della HFOV nei prematuri con sindrome respiratoria né quello selettivo in particolari gruppi a elevato rischio di danno polmonare.*

**Parole chiave** Neonato prematuro. Ventilazione oscillatoria. Bronco-displasia

## HFOV, la ventilazione gentile

La ventilazione oscillatoria ad alta frequenza (HFOV) è stata accolta in terapia intensiva neonatale con l'entusiasmo e la convinzione riservati solo a quelle novità capaci di imprimere una svolta agli esiti più gravi della prematurità. Quasi tutti gli studi condotti sugli animali sembravano infatti garantire la possibilità concreta di un minor barotrauma e volutrauma rispetto alle varie forme di ventilazione convenzionale (VC), traducibili in un rischio decisamente ridotto di bronco-displasia (BPD).

Non sempre però i dati sperimentali si traducono in chiari vantaggi clinici e, sfortunatamente, i risultati dei numerosi

trial randomizzati controllati che, nei nati prematuri con distress respiratorio, hanno confrontato HFOV e VC, mostrano risultati contrastanti e difficilmente generalizzabili. Inutile, poi, chiedere aiuto alle meta-analisi pubblicate precedentemente a riguardo perché ovviamente penalizzate da dati troppo eterogenei [1-3].

## Come ottenere nuove informazioni da vecchi dati

In questo contesto è più che legittimo l'interesse suscitato dallo studio di Cools et al., coordinato dal PreVILIG (Prevention of Ventilator Induced Lung Injury Collaborative Group), innanzitutto perché forte di una scelta metodologica non

ancora utilizzata in neonatologia; si tratta, infatti, di una revisione sistematica e meta-analisi basata sui dati dei singoli pazienti, ottenuti direttamente dai ricercatori che avevano condotto i singoli trial. I vantaggi di tale approccio non sono affatto da sottovalutare perché, riducendo tutti quei bias legati all'interpretazione di dati cumulativi, consentono di valutare in modo più preciso, completo e affidabile, la rilevanza clinica dell'intervento [4-6].

Lo studio ha preso in considerazione tutti i trial condotti in soggetti con età gestazionale al di sotto delle 35 settimane e randomizzati a HFOV o a VC. Ai responsabili dei singoli trial è stata richiesta tutta una serie di dati inerenti a ogni singolo paziente arruolato: in particolare, informazioni su 17 variabili riguardanti le caratteristiche di base, 4 l'intervento sperimentale, 6 l'intervento di controllo, 7 i co-interventi e 16, infine, gli esiti valutati [7].

Non tutti i ricercatori sono stati in grado di fornire le informazioni necessarie e dei 17 trial (3652 pazienti) ritenuti eleggibili per la revisione sistematica 10 (3229 pazienti) sono stati inclusi nell'analisi.

## Risultati principali

Guardando agli outcome primari, l'uso di HFOV rispetto a quello della VC non si associa a differenze statisticamente significative relative al rischio di morte o BPD a 36 settimane di età postmestruale (RR 0,95; IC 95% 0,88-1,03), di morte o grave complicanza neurologica (RR 1,00; IC 95% 0,88-1,13) o di morte o BPD a 36 settimane di età postmestruale o grave complicanza neurologica (RR 0,98; IC 95% 0,91-1,05).

La metodologia rigorosa può essere già considerata garanzia sufficiente per ritenere affidabile il risultato principale della revisione, ma non vanno dimenticati altri due punti che consolidano la validità

Per corrispondenza:  
 Luca Maggio  
 e-mail: [luca.maggio@tin.it](mailto:luca.maggio@tin.it)

telescopio

dello studio. Il primo è l'assenza di eterogeneità significativa, il secondo è la conferma dei risultati anche dopo una "sensitivity analysis", cioè un'analisi della robustezza dei risultati che ha come obiettivo quello di confermare i dati anche modificando alcuni criteri di inclusione degli studi nella revisione. In questo caso gli outcome primari non cambiano se, per esempio, vengono inclusi anche i trial con più del 20% dei dati mancanti o se viene escluso l'HIFI trial, condotto in era pre-surfactant e con una strategia di HFOV a bassa pressione, o se vengono esclusi quei trial con meno di 100 neonati arruolati o con un crossover di oltre il 20% in almeno uno dei due gruppi di trattamento [8].

Il limite principale della revisione non appartiene dunque a come i dati sono stati analizzati ma alla loro incompletezza: mancano infatti all'appello 430 neonati di 7 trial potenzialmente eleggibili, pari all'11% del totale dei soggetti randomizzati. In realtà, non è semplice capire se la quota di neonati esclusi avrebbe modificato i risultati finali della meta-analisi. Certo è che lo studio non fornisce alcuna informazione sulle caratteristiche dei trial esclusi (popolazione, tipo di intervento, definizione di gruppo di controllo, risultati, ecc.) e dunque pregiudica qualsiasi possibilità di valutare il peso di questo potenziale bias, togliendo robustezza alle conclusioni.

### Analisi per sottogruppi

Cercando di identificare una o più categorie di soggetti in cui i risultati possano essere diversi da quelli generali, nessuno dei tre outcome primari è stato influenzato dall'età postnatale al momento della randomizzazione, dal sesso, dall'età gestazionale, dal peso neonatale al di sotto del 10° percentile, dalla presenza di corioamnionite, dall'indice di ossigenazione all'ingresso nel trial, dalla profilassi prenatale con steroidi né dal fatto di ricevere surfactant prima o dopo la randomizzazione. Anche la tipologia di ventilatore utilizzato per l'HFOV (SensorMedics, HFOV a interruzione di flusso o altri oscillatori) o la scelta di una differente strategia ventilatoria (presenza o assenza di optimum lung volume strategy per l'HFOV e di lung protective ventilation strategy per la VC) non modificano alcun outcome primario.

Esiste tuttavia un sottogruppo di soggetti in cui l'HFOV appare avere dei vantaggi rispetto alla VC: è quello dei neonati randomizzati tra 1 e 4 ore dopo l'intubazione, nei quali il rischio di morte o BPD a 36 settimane di età postmestruale (RR 0,84; IC 95% 0,72-0,98) e quello di morte o BPD a 36 settimane di età postmestruale o grave complicanza neurologica (RR 0,82; IC 95% 0,72-0,94) sono significativamente ridotti.

Resta difficile pensare a una spiegazione con una plausibilità biologica convincente che renda conto del perché solo quei neonati arruolati dopo un'ora ma entro le quattro dall'intubazione possano beneficiare dei potenziali vantaggi dell'HFOV; senza contare che la gran parte degli studi condotti sugli animali dimostra che la precocità dell'inizio dell'HFOV è uno degli elementi critici per ridurre i rischi di danno polmonare. È dunque più che probabile che questo risultato sia viziato dall'artificio di aver voluto trasformare una variabile continua (ore trascorse dall'intubazione all'arruolamento) in una variabile categorica ( $> 1 \leq 4$  ore) e di aver identificato, a posteriori, un cut-off temporale utile per la statistica ma molto meno per la clinica.

Va tuttavia segnalato che più della metà dei neonati arruolati tra 1 e 4 ore di vita proviene da un unico trial, nel quale i soggetti venivano randomizzati solo se, dopo aver ricevuto una dose di surfactant, avevano ancora bisogno di una MAP di almeno 6 cm H<sub>2</sub>O e di una FiO<sub>2</sub> di almeno 0,25 [9]. Se l'HFOV debba essere la tecnica di prima scelta per quei neonati che anche dopo la prima fase di trattamento continuano ad avere un distress respiratorio in evoluzione è comunque ancora tutto da dimostrare.

### Risultati secondari

L'analisi degli outcome secondari rileva che i neonati randomizzati con HFOV, rispetto a quelli trattati con VC, hanno un rischio minore di essere sottoposti a chiusura chirurgica del dotto di Botallo (RR 0,61; IC 95% 0,43-0,88). Non esistono molti dati in letteratura a riguardo ma gli Autori della revisione suggeriscono un possibile ruolo dell'aumento delle resistenze vascolari polmonari indotto dalla HFOV e dunque il ridotto shunt sinistro-destro a livello duttale durante la fase di reclutamento polmonare [10-11].

Non va comunque dimenticato che il confronto tra VC e HFOV non poteva prevedere la cecità dell'intervento e che dunque alcune scelte terapeutiche, come la chiusura del dotto di Botallo, potrebbero essere state influenzate a priori dal tipo di ventilazione in corso.

I neonati del gruppo HFOV hanno anche un rischio ridotto di forme gravi di retinopatia della prematurità (RR 0,83; IC 95% 0,71-1,00). A questo proposito si potrebbe ipotizzare il ruolo favorevole della "optimum lung volume strategy", caratterizzata dalla priorità nella rapida riduzione della FiO<sub>2</sub>, ma l'interpretazione rimane del tutto speculativa perché i dati a disposizione della revisione sistematica si limitano al fabbisogno di ossigeno nelle prime 24 ore dopo la randomizzazione.

Tra gli effetti collaterali negativi, l'uso di HFOV si associa a un rischio maggiore (RR 1,15; IC 95% 1,00-1,33) di air leak polmonare (pneumotorace, pneumomediastino, pneumopericardio, enfisema interstiziale). Il dato potrebbe far presupporre una maggior facilità di sovradistensione alveolare e di lesione dell'epitelio delle vie aeree in corso di HFOV ma, come gli altri outcome precedenti, deve essere giudicato con la cautela a cui si è obbligati di fronte alle analisi per sottogruppi.

### Cosa c'è ancora da fare

Tirando le somme, questo è un lavoro organizzato e condotto in maniera eccellente che offre dati affidabili per poter pensare alla HFOV come a una tecnica ventilatoria associata a un'efficacia simile a quella della VC e non gravata da maggiori effetti collaterali negativi. Tuttavia, se l'obiettivo da raggiungere fosse stato realmente questo, sarebbe stato più indicato disegnare dei trial di equivalenza, che non mirano a dimostrare la superiorità di un intervento rispetto a un altro ma piuttosto la loro similitudine.

In realtà, anche alla luce delle brillanti aspettative, si chiedeva alla HFOV indubbiamente qualcosa di più, ma questo qualcosa non è ancora arrivato: il rischio di morte o BPD è lo stesso rispetto a quello associato alla VC mentre invece si sperava potesse essere in qualche misura ridotto. Inutile, quindi, precipitarsi a sostituire in toto tecniche collaudate con

altre forme di ventilazione, che dalla loro hanno il solo vantaggio di essere più nuove e con un appeal tecnologico migliore [12].

Questo non significa che l'HFOV sia una tecnica di ventilazione da accantonare ma piuttosto da raffinare, avendo però come nuovo punto di riferimento l'efficacia delle nuove tecniche di VC che, tra l'altro, non sempre sono state quelle utilizzate tra i controlli dei trial presi in esame dalla revisione.

Al capitolo sicurezza della HFOV la voce relativa agli effetti a lungo termine è tuttora poco indagata. Rispetto al numero di trial condotti, i dati di follow up sono infatti rari e incompleti. Valutare gli outcome a distanza non era uno degli obiettivi della revisione ma aver curato in modo così rigoroso l'analisi di dati individuali dovrebbe essere un buon punto di partenza per poter pensare anche alla raccolta di dati a medio e lungo termine.

Un'ultima parola sui possibili conflitti di interesse. Si dichiara che nessuno dei finanziatori ha avuto un ruolo nel disegno dello studio, nella raccolta, nell'analisi e nell'interpretazione dei dati, né tantomeno nella stesura del lavoro. Sponsor ufficiali: Nestlé Belgium, Belgian Red Cross e Dräger International. ♦

#### Bibliografia

- [1] Henderson-Smart DJ, Bhuta T, Cools F, Offringa M. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003, Issue 4. Art. No.: CD000104.  
 [2] Henderson-Smart DJ, Cools F, Bhuta T, Offringa M. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute

pulmonary dysfunction in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, Issue 3. Art. No.: CD000104.

[3] Cools F, Henderson-Smart DJ, Offringa M, Askie LM. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, Issue 3. Art. No.: CD000104.

[4] Stewart LA, Parmar MKB. Meta-analysis of the literature or of individual patient data: is there a difference? *Lancet* 1993;341:418-22.

[5] Simmonds MC, Higgins JP, Stewart LA, et al. Meta-analysis of individual patients' data from randomized trials: a review of methods used in practice. *Clin Trials* 2005;2:209-17.

[6] Reade MC, Delaney A, Bailey MJ, et al. Prospective meta-analysis using individual patient data in intensive care medicine. *Intensive Care Med* 2010;36:11-21.

[7] Cools F, Askie LM, Offringa M, for the Prevention of Ventilator Induced Lung Injury Collaborative Study Group (PreVILIG Collaboration). Elective high-frequency oscillatory ventilation in preterm infants with respiratory distress syndrome: an individual patient data meta-analysis. *BMC Pediatr* 2009;16:9-33.

[8] HIFI Study Group. High-frequency oscillatory ventilation compared with conventional intermittent mechanical ventilation in the treatment of respiratory failure in preterm infants: neurodevelopmental status at 16 to 24 months of postterm age. *J Pediatr* 1990;117:939-46.

[9] Courtney SE, Durand DJ, Asselin JM, et al., for the Neonatal Ventilation Study Group. High-frequency oscillatory ventilation versus conventional mechanical ventilation for very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2002;347:643-52.

[10] Cambonie G, Guillaumont S, Luc F, et al. Haemodynamic features during high-frequency oscillatory ventilation in preterms. *Acta Paediatr* 2003;92:1068-73.

[11] Polglase GR, Moss TJM, Nitsos I, et al. Differential effect of recruitment maneuvers on pulmonary blood flow and oxygenation during HFOV in preterm lambs. *J Appl Physiol* 2008;105:603-10.

[12] Courtney SE, Durand DJ, Asselin JM, et al. Pro/con clinical debate: high-frequency oscillatory ventilation is better than conventional ventilation for premature infants. *Crit Care* 2003;7:423-6.

## VENITE A TABIANO CHE HA VENT'ANNI!

Terme di Tabiano (Parma)

18-19 febbraio 2011

### Venerdì 18 Febbraio

ore 9 FAI LA DIAGNOSI

Screening neonatale allargato  
(A. Burlina)

Gli esami dell'endocrinologo  
(M. Pocecco)

Immagini in uronefrologia:  
eco e poco più? (L. Peratoner)

Il neuroimaging nelle anomalie EEG  
(G. Gobbi)

Liber scriptus (C. Panza)

ore 11,30 SESSIONI PARALLELE

In laboratorio

(A. Burlina)

Dall'immagine ecografica alla diagnosi  
(L. Peratoner)

I disturbi parossistici non epilettici  
(G. Gobbi)

Pubertà anticipata, malattia tiroidea,  
ipostaturalismo (M. Pocecco)

LE RACCOMANDAZIONI DELLO SPECIALISTA

L'alologo (E. Barbi)

Il nutrizionista: chi mangia troppo  
(M. Iaia)

... e chi muore di fame (L. Peratoner)

Il dermatologo (M. Cutrone)

Il termalista (M. Pizzi)

ore 18 SESSIONI PARALLELE

Il dolore in chi non ha voce

(E. Barbi)

Il rischio obesità in età prescolare  
(M. Iaia)

I casi clinici dermatologici pratici  
(M. Cutrone)

ore 20 Cena musicale del ventennale  
con V. Canepa & M. Zecca

### Sabato 19 Febbraio

ore 9 OCCHI BENE APERTI

Fluoro (R. Buzzetti)

PPI: quando sì e quando no  
(E. Valletta)

Midazolam (E. Barbi)

La tosse ambientale (G. Toffol)

ore 11,30 FIN DA PICCOLI

Gli interventi precoci:

ragioni e vantaggi (G.C. Biasini)

Le guide anticipatorie:

aiutare i genitori a essere esperti  
dei bambini (S. Manetti)

ore 12,30

Compilazione questionario (C. Panza)

Prenotazioni last minute  
0324 565523