

Meta-analisi sulla legatura del PDA: gli studi disponibili sono sufficienti a guidare la scelta clinica?

Manuela Condò

Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, Ospedale Manzoni, Lecco

Recensione dell'articolo: Weisz DE, More K, McNamara PJ, Shah P. PDA ligation and health outcomes: a meta-analysis. *Pediatrics* 2014;133:e1024-46.

Abstract

Meta-analysis on PDA ligation: are the available studies sufficient for an appropriate clinical choice?

The therapeutic strategy for patent ductus arteriosus (PDA) ligation in premature infants is still under discussion. Weisz et al. have carried out a systematic review and meta-analysis on the efficacy of PDA ligation compared to medical therapy. The study population consisted of premature infants <32 weeks' gestation with a clinical and/or cardiovascular ultrasound diagnosis of PDA. The impact of PDA ligation in terms of mortality, neonatal severe morbidity and neurodevelopmental impairments (NDI) in early childhood was evaluated. One randomized controlled trial (RCT) and 39 cohort studies were included, most of which had a moderate risk of bias, because of the failure to adjust for survival and important preligation confounders. The meta-analysis was performed using the random-effect model, due to the heterogeneity among the studies. The results of the meta-analysis showed that PDA ligation, compared to medical treatment, was associated with a reduced mortality (aOR: 0.54; 95% CI: 0.38-0.77); no difference for combined mortality or NDI in early childhood (aOR: 0.95; 95% CI: 0.58-1.57) was found; PDA ligation was also associated with increased chronic lung disease (CLD) (aOR: 2.51; 95% CI: 1.98-3.18), severe retinopathy of prematurity (ROP) (aOR: 2.23; 95% CI: 1.62-3.08) and NDI (aOR: 1.54; 95% CI: 1.01-2.33). The meta-analysis is burdened by numerous methodological biases and its results confirm the difficulty for clinicians to identify the best treatment choice for PDA ligation in premature infants.

Quaderni acp 2014; 21(5): 214-217

La strategia terapeutica di chiusura del dotto arterioso pervio (PDA) nei neonati prematuri costituisce ancora oggetto di discussione. Weisz e coll. hanno effettuato una revisione sistematica e meta-analisi sull'efficacia della legatura del PDA rispetto alla terapia medica. La popolazione studiata comprendeva neonati prematuri <32 settimane di gestazione con diagnosi clinica e/o ecocardiografica di PDA, nei quali è stato valutato l'impatto della legatura del PDA in termini di mortalità, morbosità neonatale grave e deficit di sviluppo neuroevolutivo (NDI) nella prima infanzia. Sono stati inclusi un trial randomizzato controllato (RCT) e 39 studi di coorte, la maggior parte dei quali presentava un rischio moderato di bias, per il mancato aggiustamento per sopravvivenza e importanti confondenti pre-trattamento chirurgico. La meta-analisi è stata eseguita con il modello 'a effetti casuali', vista l'eterogeneità tra gli studi. I risultati della meta-analisi hanno evidenziato che la legatura del PDA, rispetto al trattamento medico, si associa a ridotta mortalità (OR: 0,54; IC 95%: 0,38-0,77), senza però differenza nell'esito combinato mortalità o NDI nella prima infanzia (OR: 0,95; IC 95%: 0,58-1,57); la legatura del PDA si associa altresì ad aumento della malattia polmonare cronica (CLD) (OR: 2,51; IC 95%: 1,98-3,18), della retinopatia del pretermine (ROP) di grado elevato (OR: 2,23; IC 95%: 1,62-3,08) e dell'NDI (OR: 1,54; IC 95%: 1,01-2,33). La meta-analisi è gravata da numerosi bias metodologici e i suoi risultati confermano la difficoltà per i clinici di individuare la scelta terapeutica più adatta alla chiusura del PDA nei neonati prematuri.

Introduzione

Il trattamento del dotto arterioso pervio (PDA) nei neonati prematuri è ancora ampiamente oggetto di dibattito. L'interesse dei neonatologi per il PDA è legato all'elevata mortalità e morbosità a esso associata, in particolare nei neonati con peso neonatale molto basso (VLBW <1500 g di peso alla nascita) o molto pretermine (VPI <32 settimane di età gestazionale); lo shunt sin-dx attraverso il dotto arterioso è causa sia di ridotto flusso ematico sistemico, con rischio aumentato di emorragia intraventricolare (IVH), insufficienza renale ed enterocolite necrotizzante (NEC), che di iperafflusso polmonare, con rischio di emorragia polmonare, broncodisplasia (BPD) e aumento della durata della ventilazione meccanica [1].

La variabilità nella gestione del PDA dipende innanzitutto dalla definizione diagnostica, in quanto si utilizzano comunemente termini come 'PDA sintomatico' e 'PDA emodinamicamente significativo', che prevedono differenti criteri clinici ed ecocardiografici.

Le difficoltà sulla scelta terapeutica riguardano *in primis* l'opportunità o meno di trattare il dotto, sia perché non vi è ancora evidenza che il trattamento migliori gli esiti a lungo termine, sia per il rischio di esporre inutilmente il paziente agli effetti collaterali della terapia [2]. La profilassi del PDA con indometacina, cioè la somministrazione di questo farmaco a tutti i neonati grandi pretermine o di peso molto basso, riduce l'incidenza di PDA, di IVH di 3° e 4° grado e il rischio di legatura del PDA, ma non gli esiti neurosensoriali a 18 mesi di vita [3]. Anche la profilassi con ibuprofene non si associa a riduzione della mortalità o di BPD [4]. L'indicazione al trattamento viene posta più comunemente nei prema-

Per corrispondenza:

Manuela Condò

e-mail: manucondo@libero.it

telescopio

turi con segni clinici di PDA o in fase pre-sintomatica, utilizzando criteri clinico-ecocardiografici [5].

La variabilità riguarda anche le modalità di trattamento del PDA, con possibilità di terapia conservativa (restrizione dei liquidi, diuretici, strategie ventilatorie), di utilizzo di FANS (indometacina, ibuprofene) o del più recente paracetamolo e infine della legatura chirurgica. Le terapie mediche possono prevedere differenti posologie e durate di trattamento.

Per quanto riguarda la legatura del PDA, è pratica comune utilizzarla come terapia 'rescue', in caso di fallimento o inapplicabilità della terapia medica, per la morbosità a essa correlata, tra cui pneumotorace, alterata performance miocardica, retinopatia del pretermine (ROP), malattia polmonare cronica (CLD), deficit neuroevolutivo (NDI) [6].

Da tutto ciò deriva la difficoltà per i clinici di orientarsi in merito alla migliore scelta terapeutica. Vi sono anche dei limiti a eseguire meta-analisi su tale tematica, stante la paucità di studi randomizzati controllati (RCT) e l'eterogeneità degli studi osservazionali disponibili.

Risultati dello studio

Lo studio di Weisz e coll. è innanzitutto una revisione sistematica, a cui segue una meta-analisi, per quanto nel titolo ci si riferisca solo a quest'ultima [6].

L'oggetto di tale studio era la valutazione dell'impatto della legatura del PDA nei neonati prematuri, in termini di rischio di mortalità, patologie neonatali gravi e NDI nella prima infanzia. La categoria di prematuri studiati comprendeva neonati <32 settimane di gestazione almeno per l'80% della popolazione in esame, con diagnosi clinica e/o ecocardiografica di PDA. Tali criteri d'inclusione sono già indicativi di eterogeneità tra gli studi.

Gli studi dovevano comprendere tra gli esiti almeno uno tra i seguenti: mortalità prima della dimissione, CLD, ROP grave (stadio 2 plus richiedente trattamento o ≥ 3), NDI nella prima infanzia (a 15-48 mesi di età corretta), esito combinato di mortalità o NDI nella prima infanzia, deficit cognitivo e paralisi cerebrale.

Nella revisione sistematica sono stati inclusi 40 studi, di cui 39 di coorte e solo

TABELLA 1: RISULTATI DELLA META-ANALISI

Esito	OR	IC 95%	P
Mortalità	0,54	0,38-0,77	39%
Mortalità o NDI prima infanzia	0,95	0,58-1,57	71%
CLD	2,51	1,98-3,18	44%
ROP severa	2,23	1,62-3,08	37%
NDI prima infanzia	1,54	1,01-2,33	48%
Paralisi cerebrale	1,51	0,86-2,63	0%
Disturbo cognitivo*	1,96	1,14-3,37	-

* Un solo studio

un RCT. Trattandosi per lo più di studi osservazionali, il rischio di bias è potenzialmente elevato; la valutazione del rischio di bias è stata effettuata tramite la Newcastle-Ottawa Scale per gli studi osservazionali e la Cochrane Risk of Bias tool per l'RCT. I rischi di bias individuati erano dovuti al mancato aggiustamento per la sopravvivenza e per alcuni confondenti post-natali pre-legatura del PDA, tra cui l'IVH, la dipendenza ventilatoria e la sepsi.

Gli Autori hanno poi eseguito una meta-analisi, utilizzando un modello 'a effetti casuali', e hanno combinato separatamente i dati corretti e i dati grezzi; le differenze tra i vari gruppi sono state riportate come odds ratio corretti (OR) con intervalli di confidenza (IC) al 95%. L'eterogeneità è stata valutata tramite l' I^2 statistico ed è considerata significativa per $I^2 > 50\%$.

Nella meta-analisi, dal confronto tra i gruppi e i sottogruppi di trattamento (legatura del PDA, terapia medica, terapia conservativa, FANS, FANS + legatura del PDA), i risultati dell'analisi univariata e multivariata hanno evidenziato una ridotta mortalità per il gruppo sottoposto a legatura del PDA, mentre è emerso un aumentato rischio per i restanti esiti (CLD, ROP severa, NDI nella prima infanzia, danno cognitivo); nessuna differenza è stata riscontrata per l'esito combinato mortalità o NDI nella prima infanzia, né per la paralisi cerebrale (tabella 1).

La conclusione degli Autori è che la meta-analisi offre indicazioni a migliorare l'evidenza disponibile per orientare i clinici

rispetto alla legatura del PDA. Allo stesso tempo mette in evidenza le difficoltà dei neonatologi quando si tratta di prendere in considerazione l'intervento chirurgico. Infatti l'associazione di tale modalità terapeutica con una ridotta mortalità è gravata da numerosi bias metodologici. Tale esito emerge principalmente da studi osservazionali, che non tengono conto in modo adeguato dei bias di sopravvivenza e del confondimento da indicazione e che utilizzano differenti definizioni di PDA emodinamicamente significativo, come detto in precedenza. Gli Autori esprimono quindi la necessità di effettuare RCT, che però sarebbero caratterizzati da una ridotta validità esterna a causa della variabilità nelle procedure nei vari centri, ma soprattutto studi osservazionali che prendano in considerazione le possibili covariate pre-legatura del PDA.

Valutazione metodologica dello studio

L'obiettivo della revisione sistematica e della meta-analisi è ben definito; viene infatti valutato l'impatto della legatura del PDA nei neonati <32 settimane di gestazione sul rischio di mortalità, morbosità neonatale grave e NDI nella prima infanzia.

Tale obiettivo risulta clinicamente rilevante. I neonatologi infatti si trovano di fronte a un'innumerabile quantità di studi che considerano differenti opzioni terapeutiche per la chiusura del PDA nei neonati prematuri e che giungono a risultati talora contrastanti.

La ricerca degli studi sembra essere stata condotta in modo esaustivo, dato anche il

ricorso al Cochrane Central Register of Controlled Trials [7]. I dati sono stati estratti da due ricercatori indipendenti. I criteri d'inclusione degli studi appaiono ragionevoli e coerenti rispetto all'obiettivo prefissato. In particolare è stata presa in considerazione una categoria ristretta di neonati prematuri (<32 settimane di gestazione almeno per l'80% dei neonati studiati), a differenza di altre revisioni sistematiche [8]. Per la diagnosi di PDA sono stati utilizzati criteri clinici e/o ecocardiografici, il che, comunque, conferma la variabilità della gestione clinica riguardante il PDA ed è anche un primo elemento di possibile eterogeneità tra gli studi selezionati.

Per quanto riguarda l'esposizione, gli studi dovevano confrontare almeno un gruppo o sottogruppo di trattamento chirurgico con uno di terapia medica; i sottogruppi chirurgici comprendevano quello della 'terapia medica e legatura' (terapia medica seguita da intervento chirurgico) e quello della 'legatura primaria' (chirurgia senza precedente terapia medica); dei sottogruppi medici facevano parte quello della 'sola farmaco-terapia' (FANS, paracetamolo) e quello della 'terapia conservativa' (assenza di terapia farmacologica o chirurgica). La terapia chirurgica consisteva in una toracotomia laterale sinistra, con applicazione di una clip o legatura del PDA, eseguita al letto del paziente o in sala operatoria, entro 40 settimane di età gestazionale corretta.

Anche dalla tipologia e numerosità dei sottogruppi di confronto emerge l'estrema eterogeneità degli studi disponibili in letteratura sul trattamento del PDA; in particolare le caratteristiche di base della popolazione del gruppo della terapia chirurgica e di quello della terapia medica sono molto diverse (età gestazionale e peso neonatale più bassi nei trattati chirurgicamente).

Tra gli esiti, gli studi dovevano comprenderne almeno uno tra mortalità prima della dimissione, CLD, ROP grave, NDI nella prima infanzia, esito combinato di mortalità o NDI nella prima infanzia, deficit cognitivo e paralisi cerebrale. La completezza del follow-up per gli studi di coorte è stata ritenuta accettabile se la percentuale di bambini controllati era $\geq 90\%$ per gli esiti neonatali e $\geq 75\%$ per

COSA CI DICONO I RISULTATI DI QUESTO STUDIO

- Non sempre le meta-analisi sono informative e necessarie; dipende dal modo con cui i vari studi hanno affrontato l'argomento.
- La valutazione se effettuare o meno la legatura del dotto si basa più su considerazioni cliniche, variabili da caso a caso, che su evidenze ricavate da RCT o da studi osservazionali ben condotti.

CONFONDIMENTO, CONFONDIMENTO DA INDICAZIONE ED ETEROGENEITÀ

- Si parla di "confondimento" quando una variabile si associa sia ai fattori di esposizione che agli esiti. Ne può risultare un'apparente associazione tra variabili o, meno frequentemente, la mancata evidenza di una reale associazione.
- Nel "confondimento da indicazione" si attribuiscono al trattamento gli effetti dovuti al motivo per cui il trattamento viene effettuato.
- La "eterogeneità" indica il grado di diversità tra gli studi inclusi in una meta-analisi. L' I^2 o indice di Higgins esprime la percentuale di varianza dovuta alla reale eterogeneità tra gli studi e non al caso; è significativa se $> 50\%$.

gli esiti neurologici; è stata accettata una percentuale $\geq 70\%$ per gli esiti neurologici, qualora i bambini persi al follow-up fossero stati descritti accuratamente e non fossero emerse differenze sostanziali rispetto alla coorte dei bambini controllati.

Per la meta-analisi sono stati ritenuti eleggibili 40 studi, di cui 39 di coorte e un solo RCT, nonostante una meta-analisi dovrebbe idealmente utilizzare per lo più RCT per avere risultati qualitativamente elevati, perché poco influenzati da bias [7].

Il numero dei trial e la numerosità totale dei pazienti degli studi inclusi (32.345 prematuri) sono risultati elevati e hanno quindi consentito una buona precisione dei risultati della meta-analisi.

Per quanto riguarda le caratteristiche degli studi inclusi, dei 39 studi osservazionali, 28 avevano eseguito il confronto tra gruppi di trattamento senza aggiustamento per le covariate, mentre 11 avevano effettuato analisi multivariate. La maggior parte degli studi di coorte presentava un rischio di bias lieve-moderato, mentre per quelli con confronti univariati il rischio di bias è risultato medio-alto, per la presenza di importanti differenze perinatali tra i due gruppi di trattamento. Nessuno studio di coorte ha valutato il rischio di bias di sopravvivenza.

L'unico RCT incluso nella meta-analisi è il vecchio studio di Cotton e coll. del

1978, che presentava un rischio di bias lieve-moderato e non descriveva le modalità di randomizzazione, né i metodi utilizzati per la valutazione in cieco degli esiti [9]. Tale studio era stato peraltro escluso dalla revisione sistematica della Cochrane sopracitata, perché prevedeva il confronto tra la chiusura chirurgica del PDA e la sola terapia conservativa, senza terapia farmacologica.

La meta-analisi è stata condotta combinando separatamente i dati corretti e grezzi, utilizzando il modello 'a effetti casuali'; questo modello statistico, a differenza di quello 'a effetti fissi', viene utilizzato in presenza di significativa eterogeneità tra i risultati degli studi [7]. L'eterogeneità è stata valutata ed espressa tramite l' I^2 statistico, con significatività per $I^2 > 50\%$. Il confronto tra i gruppi terapeutici è stato effettuato tramite gli OR con IC al 95%, poi riportati su una scala logaritmica per la rappresentazione grafica della meta-analisi.

La ridotta mortalità e l'aumento di NDI possono essere almeno in parte spiegati con la presenza di alcuni bias, tra i quali vanno citati la legatura del PDA come terapia 'rescue' (terapia chirurgica dopo il fallimento della terapia medica) e il bias di sopravvivenza, in quanto i neonati devono essere sopravvissuti alla terapia medica per giungere a quella chirurgica. Vi è poi il confondimento da indicazione, perché la morbosità pre-legatu-

ra, fattore di rischio per l'NDI, può essere stata più elevata nei neonati sottoposti a intervento.

Per tutti questi problemi metodologici si può concludere che i risultati della meta-analisi non possono essere considerati abbastanza robusti per ricavarne delle indicazioni terapeutiche univoche.

Problemi aperti e conclusioni

Studiare le strategie terapeutiche del PDA è clinicamente rilevante per l'elevata incidenza del PDA nei neonati prematuri (36,2% nei grandi prematuri ricoverati nelle TIN italiane), e per i rischi di mortalità e morbosità a esso associati [10].

Dalla revisione sistematica con meta-analisi presa in esame emerge che la legatura del PDA si associa a ridotta mortalità rispetto alla terapia medica e ad aumentato rischio di CLD, ROP grave, NDI nella prima infanzia e danno cognitivo, mentre non vi è differenza nell'esito combinato mortalità o NDI nella prima infanzia. L'individuazione di importanti bias metodologici (disponibilità di studi per lo più osservazionali con eterogeneità statistica lieve-moderata, scarsità di analisi multivariate, inadeguata attenzione ai bias di sopravvivenza e al confondimento da indicazione) rende però discutibile l'opportunità di eseguire una meta-analisi. D'altra parte gli Autori illustrano approfonditamente tali limitazioni, offrendo ai clinici, a loro parere, la possibilità di una valutazione più critica e consapevole dei risultati degli studi

attualmente disponibili sulla legatura del PDA.

Emerge infine l'importanza di eseguire nuovi trial e studi osservazionali con un disegno metodologico che tenga conto delle criticità rilevate. ♦

Bibliografia

- [1] Hermes-DeSantis ER, Clyman RI. Patent ductus arteriosus: pathophysiology and management. *J Perinatol* 2006;26(Suppl 1):S14-8.
- [2] Benitz WE. Patent ductus arteriosus: to treat or not to treat? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012;97:F80-2.
- [3] Schmidt B, Davis P, Moddemann D, et al. Long-term effects of indomethacin prophylaxis in extremely-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2001;344(26):1966-72.
- [4] Ohlsson A, Shah SS. Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in the preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;7:CD004213. doi: 10.1002/14651858.
- [5] Evans N. Current controversies in the diagnosis and treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Adv Neonatal Care* 2003;3(4):168-77.
- [6] Weisz DE, More K, McNamara PJ, Shah P. PDA ligation and health outcomes: a meta-analysis. *Pediatrics* 2014;133(4):e1024-46. doi: 10.1542/peds.2013-3431.
- [7] Egger M, Smith GD, Phillips AN. Meta-analysis: principles and procedures. *BMJ* 1997;315(7121):1533-7.
- [8] Malviya MN, Ohlsson A, Shah SS. Surgical versus medical treatment with cyclooxygenase inhibitors for symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;3:CD003951. doi: 10.1002/14651858.CD003951.pub3.
- [9] Cotton RB, Stahlman MT, Bender HW, et al. Randomized trial of early closure of symptomatic patent ductus arteriosus in small preterm infants. *J Pediatr* 1978;93(4):647-51.
- [10] Ronconi A, Corchia C, Bellù R, et al. Esiti dei neonati di basso peso nelle Terapie Intensive Neonatali partecipanti all'Italian Neonatal Network nel 2008. Rapporti ISTISAN 2012.

INDOOR TANNING

L'indoor tanning (IT) è la esposizione a un lettuccio con tanning, o ad altri strumenti che utilizzano a scopo cosmetico radiazioni ultraviolette (97% UVA e 3% UVB). È ben noto che la cute può essere danneggiata e vedere così l'insorgere del cancro particolarmente nei giovani: il rischio di melanoma sembra accertato.

Una lettera a *The Lancet* (2014; 384:131-2) riporta che circa il 20% dei teenagers usa l'IT e riferisce di una indagine che ha raccolto, con una interfaccia di Twitter, i tweets sull'argomento IT in due settimane della primavera 2013. Sono stati individuati 154.496 tweet (7,7 per minuto), lanciati da 120.000 persone con la potenzialità di raggiungere 120.000.000. Una percentuale molto modesta (2,5%) si riferiva ai rischi associati all'IT; il costo era molto trascurato (0,46%). Gli Autori sottolineano due dati:

- la diffusione dell'interesse per l'IT;
- la possibilità di utilizzare i social network come strumento di educazione sanitaria sia per l'invio di messaggi salutari che per la prevenzione di messaggi pericolosi.

ADDIO AL RICAMBIO GENERAZIONALE IN SANITÀ

È approvata, sulla *Gazzetta Ufficiale* del 18 agosto, la Legge sulla riforma della pubblica amministrazione. Per ciò che riguarda il personale, e in particolare quello delle aziende sanitarie, gli articoli 1e 2 riguardano il cosiddetto "ricambio generazionale". Contrariamente ai primi testi proposti, rimane il trattenimento in servizio, fino ai 70 anni, dei dirigenti sanitari. Questo è in contraddizione con le regole di tutto il restante personale del pubblico impiego.