

Cannule nasali ad alti flussi in neonati pretermine dopo estubazione

Roberta Cacciavellani, Sabina Ciotti, Luigi Gagliardi

UO di Pediatria e Neonatologia, Ospedale Versilia, USL12, Viareggio

This randomized multicenter study, carried out in 3 Australian Neonatal Intensive Care Units, compared High Flow Nasal Cannulae (HFNC) with nasal CPAP in 303 preterm neonates <32 weeks after extubation, in a “non inferiority” trial.

Although the frequency of failure was higher in the HFNC group than in nCPAP group (34.2% vs 25.8%), the threshold chosen by the authors to declare a “significant” inferiority (20%) was not reached, and thus the conclusions were that HFNC are “not inferior” to CPAP. Non-inferiority studies are very rare in paediatrics and neonatology, and critically depend on the margin of non-inferiority chosen, which is always arbitrary and often controversial.

In this case, the choice of a very generous non-inferiority margin, equal to a “number needed to harm” of 5, makes the conclusions less convincing even if the study was methodologically sound and well carried out.

Questo studio randomizzato multicentrico, svolto in 3 Terapie Intensive Neonatali australiane, ha paragonato l'uso di cannule nasali ad alto flusso (HFNC) rispetto alla nasal CPAP in 303 neonati pretermine <32 settimane dopo estubazione, in uno studio di “non inferiorità”. Sebbene la frequenza di fallimento sia stata maggiore nel gruppo HFNC rispetto a quello nCPAP (34,2 vs 25,8%), il limite stabilito dagli autori per dichiarare una inferiorità “significativa” (20%) non è stato raggiunto; le conclusioni sono state quindi che le HFNC sono “non inferiori” alla CPAP. Gli studi di non inferiorità sono molto rari in neonatologia e pediatria e dipendono criticamente dal limite di non inferiorità scelto, che è arbitrario e spesso discutibile.

In questo caso la scelta di un margine di non inferiorità molto generoso, pari a un “number needed to harm” di 5, riduce la persuasività delle conclusioni nonostante lo studio sia metodologicamente solido e ben condotto.

Nonostante sia stato raggiunto un notevole miglioramento nella sopravvivenza dei neonati prematuri, l'incidenza delle complicazioni polmonari a lungo termine, legate prevalentemente al danno da ventilazione meccanica, rimane ancora oggi alta.

Per ridurre tale incidenza, nelle Terapie Intensive Neonatali si è andata affermando la necessità di utilizzare una ventilazione non invasiva¹ che ha trovato la sua principale espressione nella nasal CPAP (nCPAP): essa permette di applicare in maniera efficace una pressione positiva alle vie aeree dei neonati con insufficienza respiratoria, ma può non essere sempre ben tollerata, limite legato

prevalentemente al posizionamento, al fissaggio e ai traumi nasali.

Questi ultimi hanno un tasso di incidenza che può arrivare al 20-60%^{2,3}, e, sebbene siano in genere limitati a zone di eritema facilmente guaribili e raramente accompagnati da sequele di natura estetica, possono rappresentare, oltre che una fonte di disagio per i neonati, anche una sede di infezione.

Per cercare di ridurre i problemi legati alla nCPAP recentemente si è diffuso l'interesse verso l'impiego di cannule nasali ad alti flussi (HFNC) come forma alternativa di supporto respiratorio non invasivo^{4,5}.

Le HFNC vengono già impiegate per

la somministrazione di ossigeno nella gestione di infezioni respiratorie virali come la bronchiolite⁶, anche se una recente revisione *Cochrane* riporta che non esistono ancora prove sufficienti per determinare l'efficacia di tale trattamento⁷. Nel neonato pretermine l'impiego delle HFNC è stato studiato in numerose situazioni cliniche quali la gestione delle fasi post-estubazione, il trattamento iniziale del distress respiratorio, le apnee della prematurità o lo svezzamento dalla nCPAP⁴.

Sebbene ancora poche cose si conoscano con certezza, molti sono i meccanismi d'azione proposti, tra cui un miglioramento dell'efficienza ventilatoria, una riduzione del lavoro respiratorio (legati prevalentemente al “washout” delle prime vie aeree) e la possibilità di applicare una pressione continua di distensione polmonare⁴⁻⁸.

Dal punto di vista della gestione le HFNC possono rappresentare un interessante supporto respiratorio in quanto sono di facile impiego, ben tollerate e in grado di ottenere una buona compliance da parte dei pazienti non interferendo con l'alimentazione e con le manovre di accudimento dei genitori^{9,10}, per quanto ancora molto si deve riuscire a capire riguardo ai loro rischi e benefici.

Una revisione *Cochrane* del 2011⁵ ha incluso 4 piccoli studi randomizzati (3 pubblicati e uno no) confrontando le HFNC (umidificate e non) con altre forme di supporto respiratorio non invasivo (nCPAP) su un totale di 177 neonati pretermine. Gli Autori hanno concluso che non esistono ancora prove sufficienti per stabilire la sicurezza o l'efficacia delle HFNC come forma di supporto respiratorio nei neonati prematuri.

Quando esse sono utilizzate dopo l'estubazione, possono essere associate a un più alto tasso di reintubazione rispetto alla nCPAP. In questo contesto è interessante esaminare più in dettaglio lo studio di Manley e coll.¹¹.

Si tratta di un trial multicentrico, randomizzato, di “non inferiorità” su oltre 300 neonati, in cui gli Autori conclu-

Recensione dell'articolo: Manley BJ, Owen LS, Doyle LW, Andersen CC, Cartwright DW, Pritchard MA, Donath SM, Davies PG. High-Flow Nasal Cannulae in Very Preterm Infants after Extubation. *N Engl J Med* 2013;369:1425-33.

dono che l'impiego degli alti flussi in neonati pretermine (EG <32 settimane di gestazione) nel trattamento della *respiratory distress syndrome* (RDS) in fase post-estubazione è "non inferiore" all'nCPAP. L'articolo ha numerosi aspetti di interesse: tratta, come abbiamo visto, un argomento "caldo", è stato pubblicato su una rivista molto prestigiosa, utilizza una metodica di analisi molto rara (lo studio di "non inferiorità") e riporta conclusioni su cui non tutti i lettori possono trovarsi d'accordo.

Caratteristiche dello studio

Il trial è stato condotto da maggio 2010 a luglio 2012 in tre Terapie Intensive Neonatali australiane e ha reclutato 303 neonati pretermine suddivisi, mediante randomizzazione, in due gruppi: uno costituito da 152 neonati pretermine trattati con HFNC e uno formato da 151 neonati trattati con nCPAP.

I criteri di inclusione erano rappresentati da età gestazionale inferiore a 32 settimane, necessità di intubazione, ventilazione meccanica e successiva estubazione e supporto respiratorio non invasivo.

L'outcome primario era rappresentato dal fallimento del trattamento entro 7 gg dall'estubazione.

I criteri di fallimento utilizzati sono stati i seguenti: necessità di aumento della $\text{FiO}_2 > 0,2$ per mantenere una SatO_2 periferica di 88-92%; $\text{pH} < 7,2$; pCO_2 arteriosa o capillare > 60 mmHg; uno o più episodi di apnea nelle 24 ore che hanno richiesto una ventilazione a pressione positiva intermittente; sei o più episodi di apnea che hanno richiesto stimolazione fisica in 6 ore consecutive; urgente necessità di reintubazione e ventilazione meccanica secondo il parere del neonatologo curante.

I neonati in cui il trattamento con le cannule ad alto flusso è andato incontro a fallimento sono stati trattati con nCPAP, mentre quelli originariamente trattati con nCPAP sono stati reintubati. L'analisi è stata condotta secondo un principio di "intention to treat", con uno schema di non inferiorità (NI, con limite posto al 20%) (box 1).

Il "limite" è la differenza assoluta tra le percentuali di fallimento in un gruppo rispetto all'altro. In pratica l'assunto è che, se la differenza è nel limite del 20%, in più o in meno, i due trattamenti vengono dichiarati equivalenti.

box 1

Gli studi di non inferiorità

- Sono studi dove lo sperimentatore presume che un trattamento sia meno efficace di un altro, ma è disposto, in cambio di altri vantaggi (maggiore tollerabilità, minor costo ecc.), ad accettare questa inferiorità nel caso sia entro certi limiti: se questi limiti non vengono superati, allora lo sperimentatore dichiara la "non inferiorità".
- Si tratta, rispetto ai trial "classici", di valutare una diversa "ipotesi nulla". Nei primi, l'ipotesi nulla è di uguaglianza di efficacia; negli studi di NI l'ipotesi nulla è di inferiorità fino a un certo limite.
- Il principale punto debole di questi studi è l'arbitrarietà del limite di NI scelto, che se troppo grande toglie significato allo studio stesso.

Risultati principali

Le caratteristiche demografiche e cliniche di madri e neonati sono risultate simili. Relativamente all'outcome primario, 39 neonati su 151 (25,8%) del gruppo sottoposto a nCPAP hanno presentato un fallimento del trattamento verso 52 neonati su 152 (34,2%) nel gruppo trattato con HFNC, con una differenza pari a 8,4%.

L'intervallo di confidenza al 95% della differenza era compreso tra -1,9% e +18,7%; pertanto, non avendo il limite superiore dell'intervallo superato la soglia del 20%, i due trattamenti sono stati dichiarati equivalenti.

Nel sottogruppo di neonati con età gestazionale inferiore a 26 settimane la differenza nella percentuale di fallimento del trattamento ha raggiunto il limite del 20% (81,3 vs 61,3%), con intervallo di confidenza al 95% compreso tra -1,9% e +41,8%, risultando quindi "significativa" secondo i criteri scelti dagli Autori.

Dato che in caso di fallimento nel gruppo HFNC i neonati non venivano immediatamente intubati ma inizialmente sottoposti a nCPAP, gli intubati sono stati in numero lievemente maggiore nel gruppo inizialmente sottoposto a nCPAP (tabella 1).

Non vi sono state differenze negli esiti secondari (morte, ossigenodipendenza a 36 settimane, pneumotorace ecc.), mentre i traumi nasali sono risultati inferiori nel gruppo HFNC (tabella 1).

Punti di forza

Lo studio è stato ben organizzato e ben condotto. La popolazione inclusa non presentava sbilanciamento nei bracci e non vi sono state perdite durante il follow-up. Sono stati utilizzati dei criteri di reintubazione, dopo il fallimento della ventilazione non invasiva, correntemente

applicati nella pratica clinica e supportati dalla letteratura; inoltre la velocità di flusso >2 l/min nelle HFNC è stata quella standard usualmente impiegata⁴.

Criticità

I risultati di uno studio a bracci paralleli non in cieco, seppure ben definito e ben condotto come in questo caso, possono dipendere dall'operatore che può, suo malgrado, essere influenzato dal risultato atteso, cosa che non avviene negli esperimenti condotti in cieco.

In questo caso l'outcome era completamente nelle mani degli sperimentatori; sebbene i criteri di fallimento fossero ben specificati, tuttavia un certo grado di soggettività e interpretazione dei criteri non può essere escluso e potrebbe aver generato bias.

D'altronde è impossibile pensare di eseguire uno studio in cieco su questo argomento.

Conclusioni degli Autori

I risultati di questo studio riguardano l'applicazione dell'HFNC nel trattamento dei neonati post-estubazione.

La conclusione degli Autori è che in questa indicazione tale metodica è "non inferiore" alla nCPAP nei neonati di età gestazionale < 32 settimane.

Dei 152 neonati pretermine sottoposti a questa metodica ventilatoria non invasiva, 100 hanno beneficiato del trattamento, evitando di essere sottoposti alla nCPAP in prima istanza. Quindi potrebbe essere ragionevole, dopo l'estubazione, utilizzare questa metodica meno invasiva e procedere successivamente all'applicazione della nCPAP nei neonati non responsivi, soprattutto nei neonati meno prematuri. Questi risultati ovviamente non possono essere estrapolati al

trattamento primario dell'RDS come alternativa alla nCPAP.

Ma l'articolo ha anche altri aspetti d'interesse, tra cui il fatto di essere un trial di "non inferiorità" ("noninferiority trial"). Questa è una modalità di trial poco usata e poco conosciuta (gli Autori dicono che a loro conoscenza non è mai stata utilizzata in neonatologia) e su cui vale la pena soffermarsi.

Gli studi di "non inferiorità"

In effetti, rispetto agli studi che tutti noi conosciamo, negli studi di "non inferiorità" (NI) quello che cambia è solo l'ipotesi nulla studiata. Non ci sono infatti variazioni nel disegno dell'esperimento (in questo caso uno studio randomizzato in aperto a bracci paralleli) e anche i possibili problemi nella conduzione dello studio e i possibili bias sono gli stessi (per es. possibile sbilanciamento nei bracci e conseguente non confrontabilità tra gruppi; perdite al follow-up; scarsa generalizzabilità; analisi "per protocol" anziché "intention to treat", ecc. - *vedi sopra*). Quello che cambia è l'ipotesi studiata, la cosiddetta "ipotesi nulla" che lo sperimentatore cerca di falsificare. Generalmente, l'ipotesi nulla in un trial è quella di uguale efficacia dei due trattamenti in studio (in questo caso: nCPAP e HFNC). Per esempio, se il trial produce risultati "statisticamente significativi", diremo che la nCPAP è più efficace della HFNC o viceversa; se i risultati non sono statisticamente significativi, non potremo concludere che un trattamento è migliore dell'altro e dovremo controllare la "potenza" dello studio.

Se lo studio in questione fosse stato condotto in maniera standard, la p, con test bilaterale, sarebbe risultata pari a 0,11, ma con potenza solo di 0,357. La conclusione sarebbe stata che il trial era sottodimensionato per rispondere al quesito oggetto di studio, ma che vi erano forti dubbi sull'equivalenza dei trattamenti.

In un trial di NI, invece, l'ipotesi nulla è che un trattamento è comunque inferiore all'altro, ma che la differenza è abbastanza piccola da non essere rilevante. Se lo studio trova che la differenza è maggiore di questo margine, allora la non inferiorità è rifiutata; in caso contrario (differenza minore del margine), la "non inferiorità" è accettata.

Nello studio di Manley, il margine scelto era il 20%; la nCPAP ha avuto una percentuale di fallimenti pari al 25,8% e

tabella 1

Risultati principali dello studio. Adattata da voce bibliografica¹¹

| | Gruppo HFNC (n=152) | Gruppo nCPAP (n=151) | Differenza rischio (IC 95%) | |
|--|---------------------|----------------------|-----------------------------|----------|
| Fallimento entro 7 gg dall'estubazione* | | | | |
| Neonati ≥ 26 settimane di EG (n = 240) | 26/120 (21,7) | 20/120 (16,7) | 5,0 (-4,9 a 14,9) | |
| Neonati <26 settimane di EG (n = 63) | 26/32 (81,3) | 19/31 (61,3) | 20,0 (-1,9 a 41,8) | |
| Cause del fallimento del trattamento n/n totale (%)** | | | | P |
| Apnea | 32/52 (61,5) | 25/39 (64,1) | -2,6 (-22,6 a 17,5) | 0,80 |
| Aumento della frazione di ossigeno inspirato | 21/52 (40,0) | 20/39 (51,3) | -10,9 (-31,5 a 9,7) | 0,30 |
| Acidosi respiratoria | 6/52 (11,5) | 2/39 (5,1) | 6,4 (-4,7 a 17,5) | 0,29 |
| Necessità di intubazione urgente | 2/52 (3,8) | 4/39 (10,3) | - 6,4 (-17,3 a 4,5) | 0,22 |
| Reintubazione entro 7 giorni dopo l'estubazione | 27 (17,8) | 38 (25,2) | -7,4 (-16,6 a 1,8) | 0,12 |
| Effetti avversi** | | | | |
| Pneumotorace | 1 (0,7) | 4 (2,6) | -2,0 (-4,9 a 0,9) | 0,17 |
| Trauma nasale | 60 (39,5) | 82 (54,3) | - 14,8 (-25,9 a -3,7) | 0,01 |

* Analisi di non inferiorità

** Analisi tradizionale, con ipotesi nulla di eguaglianza tra i gruppi

l'HFNC del 34,2%, con differenza 8,4% e intervallo di confidenza al 95% di -1,9, +18,7%. Poiché la soglia del 20% non è stata raggiunta, la conclusione di non inferiorità non è stata rifiutata. Se gli Autori avessero invece scelto un margine di non inferiorità del 15%, la conclusione sarebbe stata differente, e cioè di rifiuto della non inferiorità.

Prima di tornare sul punto del margine di non inferiorità scelto, che chiaramente è un aspetto cruciale, è opportuno riflettere sulla logica degli studi di NI, che è molto peculiare. In effetti, a dispetto del nome, negli studi di NI in realtà l'inferiorità viene data per scontata e il dubbio è solo sulla sua entità. Il significato di "non inferiore" è "non così tanto inferiore"! In questo caso, l'HFNC risulta "non inferiore del 20%", ma è inferiore del 18% (e del 15% ecc.).

Un esempio fittizio permetterà di capire bene la forza e la debolezza dello studio. Supponiamo che uno di noi (LG) sfi di Usain Bolt a una gara di velocità sui

100 metri. Verranno disputate 10 prove scambiando in modo randomizzato le corsie e poi analizzando statisticamente i risultati. Le gare si svolgeranno secondo le consuete procedure in uso in atletica leggera. Ovviamente, Usain Bolt che è l'uomo più veloce del mondo vince facilmente tutte le prove. In un trial classico le conclusioni sono chiare. Bolt è più veloce di LG, $p < 0,002$. Però, siccome si è deciso di fare un NI trial con un margine di NI pari a una differenza di 4 secondi o più, nel caso la differenza sia > 4 secondi solo in 7 gare su 10, la famosa p sarebbe 0,21, "non significativa". Ora LG, pur essendo chiaramente più lento di Bolt, potrà dire di essere risultato "non inferiore" a Bolt sui 100 metri.

È importante sottolineare ancora che in un trial di non inferiorità nessuna procedura viene modificata rispetto a un trial classico (la corsa, le regole e le procedure sono le stesse, e anche i tempi registrati sono gli stessi). Solo la parte riguardante l'analisi dei risultati è diversa.

Quando pensare di organizzare uno studio di NI? Quando il farmaco o trattamento alternativo è più tollerato/meno costoso/gravato da minori effetti avversi rispetto al farmaco o trattamento standard, per cui, nel caso fosse quasi altrettanto efficace, sarebbe da preferire per i suoi vantaggi ancillari.

Nel caso dello studio in questione, le HFNC sono più semplici da gestire, meglio tollerate e gravate da minori lesioni nasali. Ovviamente il margine di quasi efficacia (NI) viene scelto in modo arbitrario dallo sperimentatore, ma deve essere giustificato a priori in modo da risultare convincente per il lettore.

Nello studio di Manley e coll. le HFNC potevano essere inferiori fino al 20% rispetto alla nCPAP prima di far scattare la dichiarazione di inferiorità.

Questa arbitrarietà è il tallone d'Achille degli studi di NI e infatti è stata criticata nelle lettere che sono seguite alla pubblicazione dell'articolo^{12,13}; una differenza del 20% è molto alta, e traducendo questo valore in "number needed to treat" (o meglio: in "number needed to harm") otteniamo il valore 5 (1/0,20), molto basso. Quasi tutte le terapie efficaci che conosciamo hanno un NNT > 5 (cioè dobbiamo trattare più di 5 soggetti per risparmiare un caso di malattia: per esempio, per la profilassi con steroidi prenatali l'NNT è superiore a 5 dalle 30 settimane in su, per l'ipotermia in caso di asfissia è 6-7).

Conclusioni

In conclusione, gli studi di NI pongono problemi e offrono prospettive che qui abbiamo solamente sfiorato. Rinviamo ad altri articoli più tecnici un approfondimento sull'argomento¹⁴.

È chiaro che negli studi di NI un margine di arbitrarietà consistente è sempre presente, per cui "caveat emptor": il lettore (ma anche il ricercatore) stiano in guardia!

Inoltre, il focalizzarsi su alcuni aspetti su cui calcolare la non inferiorità può

Cosa ci dicono i risultati di questo studio

- L'HFNC è meglio tollerata e meno invasiva della CPAP; considerato che nei neonati di età gestazionale ≥ 26 settimane ha mostrato un'efficacia non inferiore a quest'ultima, potrebbe essere un valido trattamento da utilizzare in prima istanza dopo l'estubazione.
- Nei neonati di età gestazionale < 26 settimane, invece, la percentuale di fallimento della HFNC è risultata molto superiore a quella CPAP (81,3 vs 61,3%).

far passare in secondo piano altre informazioni rilevanti, analizzate secondo la strategia classica, laddove la potenza può non essere sufficiente a dimostrare la presenza di una differenza (in questo studio, per esempio, il gruppo randomizzato all'HFNC ha meno reintubazioni del gruppo nCPAP).

Infine, un ulteriore aspetto da rimarcare è che non basta che uno studio sia pubblicato su una rivista prestigiosa e di alto impatto: è sempre necessario valutare ogni articolo con attenzione per giudicare i punti di forza e di debolezza.

Corrispondenza

l.gagliardi@neonatalnet.org

1. De Winter JP, De Vries MAG, Zimmermann LJI. Clinical practice: noninvasive respiratory support in newborns. *Eur J Pediatr* 2010;169:777-82.

2. Yong SC, Chen SJ, Boo NY. Incidence of nasal trauma associated with nasal prong versus nasal mask during continuous positive airway pressure treatment in very low birthweight infants: a randomised control study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90:F480-3.

3. Fischer C, Bertelle V, Hohlfeld J, Forca-

da-Guex M, Stadelmann-Diaw C, Tolsa J. Nasal trauma due to continuous positive airway pressure in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2010;95:447-51.

4. Manley BJ, Dold SK, Dovic PG, Roehr PG. High flow nasal cannulae for respiratory support of preterm infants: a review of the evidence. *Neonatology* 2012;102:300-8.

5. Wilkinson D, Anderson C, O'Donnell CP, De Paoli AG. High flow nasal cannulae for respiratory support of preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;5:CD006405. doi:10.1002/14651858.CD006405.

6. McKiernan C, Chua LC, Visintainer PF, Allen H. High flow nasal cannulae in infants with bronchiolitis. *J Pediatr* 2010;156:634-8.

7. Beggs S, Wong ZH, Kaul S, Ogden KJ, Walters JA. High-flow nasal cannula therapy for infants with bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;1:CD009609. doi:10.1002/14651858.CD009609.

8. Dysart K, Miller TL, Wolfson MR, Shaffer TH. Research in high flow therapy: mechanisms of action. *Respir Med* 2009;103:1400-5.

9. Mosca F, Colnaghi M, Agosti M, Fumagalli M. High-flow nasal cannulae: transient fashion or new method of non-invasive ventilatory assistance? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25 Suppl 4:68-9.

10. Manley BJ, Owen L, Doyle LW, Davies PG. High-flow nasal cannulae and nasal continuous positive airway pressure use in non-tertiary special care nurseries in Australia and in New Zealand. *J Paediatr Child Health* 2012;48:16-21.

11. Manley BJ, Owen LS, Doyle LW, et al. High-Flow Nasal Cannulae in Very Preterm Infants after Extubation. *N Engl J Med* 2013;369:1425-33.

12. Gagliardi L, Rusconi F. High-Flow Nasal Cannulae in very preterm infants after extubation. *N Engl J Med* 2014; 370:384-5 (letter).

13. Roberts SA, Mitchell S, Victor S. High-Flow Nasal Cannulae in very preterm infants after Extubation. *N Engl J Med* 2014; 370:385 (letter).

14. Kaul S, Diamond GA. Good Enough: A primer on the analysis and interpretation of noninferiority trials. *Ann Intern Med* 2006; 145:62-9.