

# Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) (gennaio-febbraio 2021)

Il CDSR è il database della Cochrane Library che contiene le revisioni sistematiche (RS) originali prodotte dalla Cochrane Collaboration. L'accesso a questa banca dati è a pagamento per il full text, gratuito per gli abstracts (con motore di ricerca). L'elenco completo delle nuove RS e di quelle aggiornate è disponibile su internet. Di seguito è riportato l'elenco delle nuove revisioni di area pediatrica di gennaio e febbraio 2021. La selezione è stata realizzata dalla redazione della newsletter pediatrica. Cliccando sul titolo si viene indirizzati all'abstract completo disponibile in MEDLINE, la banca dati governativa americana, o presso la Cochrane Library. Di alcune revisioni vi offriamo la traduzione italiana delle conclusioni degli autori.

### Revisioni sistematiche nuove o aggiornate di area pediatrica gennaio-febbraio 2020 (Issue 1-2, 2021)

- 1. Transillumination and optical coherence tomography for the detection and diagnosis of enamel caries
- **2.** Band ligation versus sham or no intervention for primary prophylaxis of oesophageal variceal bleeding in children and adolescents with chronic liver disease or portal vein thrombosis
- **3**. Beta-blockers versus placebo or no intervention for primary prophylaxis of oesophageal variceal bleeding in children with chronic liver disease or portal vein thrombosis
- **4**. Ethosuximide, sodium valproate or lamotrigine for absence seizures in children and adolescents
- 5. Antibiotic therapy versus no antibiotic therapy for children aged 2 to 59 months with WHO-defined non-severe pneumonia and wheeze
- **6**. Hand hygiene for the prevention of infections in neonates
- 7. House modifications for preventing malaria
- **8**. Interventions for treating iron deficiency anaemia in inflammatory bowel disease
- **9**. Wheat flour fortification with iron and other micronutrients for reducing anaemia and improving iron status in populations
- **10**. Indomethacin for symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants
- 11. Tyrosine supplementation for phenylketonuria
- **12**. Behavioural interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis
- **13**. Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19
- 14. Salbutamol for transient tachypnea of the newborn
- **15**. Fluid restriction in the management of transient tachypnea of the newborn
- 16. Surgical interventions for infantile nystagmus syndrome
- 17. Skin care interventions in infants for preventing eczema and food allergy
- 18. Antidepressant treatment for postnatal depression
- **19**. Integrated community case management of childhood illness in low- and middle-income countries
- 20. Antidepressants for functional abdominal pain disorders in children and adolescents

- 21. Topical versus systemic antibiotics for chronic suppurative otitis media
- 22. Systemic antibiotics for chronic suppurative otitis media
- 23. Fresh versus frozen embryo transfers in assisted reproduction
- **24**. High versus low medium chain triglyceride content of formula for promoting short-term growth of preterm infants

#### Segni e sintomi per determinare se un paziente che si presenta nelle cure primarie o accede all'ospedale ha COVID-19

Struyf T, et al.

Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19

The Cochrane Library, 2021

Aggiornamento di quella pubblicata a luglio 2020, questa revisione ha identificato 44 studi, con 26.884 partecipanti in totale. La prevalenza del COVID-19 variava dal 3% al 71% con una mediana del 21%. Vi sono stati tre studi provenienti da strutture di assistenza primaria (1.824 partecipanti), nove studi da centri di test ambulatoriali (10.717 partecipanti), 12 studi eseguiti in reparti ambulatoriali ospedalieri (5.061 partecipanti), sette studi su pazienti ricoverati (1.048 partecipanti), 10 studi nel pronto soccorso (3.173 partecipanti) e tre studi in cui l'impostazione non è stata specificata (5.061 partecipanti). Gli studi non hanno chiaramente distinto il COVID-19 grave, per cui tutti i risultati sono presentati insieme. Quindici studi avevano un alto rischio di parzialità per la selezione dei partecipanti perché l'inclusione negli studi dipendeva dai protocolli di studio che includevano molti dei segni e dei sintomi in esame in questa revisione. Questo può aver influenzato in modo particolare la sensibilità di quelle caratteristiche utilizzate nei protocolli di riferimento, come febbre e tosse. Cinque studi hanno incluso solo partecipanti con polmonite all'imaging, suggerendo che si tratta di una popolazione altamente selezionata. In altri 12 studi, non è stato possibile valutare il rischio di bias di selezione, per cui è difficoltoso giudicare la validità dell'accuratezza diagnostica dei segni e dei sintomi di questi studi inclusi. L'applicabilità dei risultati di questo aggiornamento della revisione è migliorata rispetto alla revisione originale. Una percentuale maggiore di studi ha incluso partecipanti che si sono presentati a contesti ambulatoriali, dove si svolge la maggior parte delle valutazioni cliniche per COVID-19. Tuttavia, nessuno degli studi ha presentato dati sui bambini separatamente, e solo uno si è concentrato specificamente sugli adulti più anziani. Sono stati raccolti dati su 84 segni e sintomi. I risultati sono stati molto variabili tra gli studi. La maggior parte aveva una sensibilità molto bassa e un'elevata specificità. Solo la tosse (25 studi) e la febbre (7 studi) avevano una sensibilità in pool di almeno il 50%, ma le specificità erano da moderate a basse. La tosse ha avuto una sensibilità del 67.4% e specificità del 35%. La febbre aveva una sensibilità del 53.8% e una specificità del 67.4%. Il rapporto di probabilità positiva in comune della tosse è stato solo 1.04 e quello della febbre 1.65.



Solo anosmia (11 studi), solo ageusia (6 studi) e anosmia o ageusia (6 studi) avevano sensibilità inferiori al 50% ma specificità superiore al 90%. L'anosmia ha avuto una sensibilità in pool del 28,0% e una specificità del 93.4%. L'ageusia aveva una sensibilità in pool del 24.8% e una specificità del 91.4%. L'anosmia o l'ageusia avevano una sensibilità in pool del 41.0% e una specificità del 90.5%. I rapporti di verosimiglianza positivi raggruppati della sola anosmia e dell'anosmia o dell'ageusia erano rispettivamente 4.25 e 4.31, appena al di sotto della definizione arbitraria degli autori di "bandierina rossa", cioè un rapporto di probabilità positivo di almeno 5. Il rapporto di probabilità positivo in comune della sola ageusia è stato di soli 2.88. Solo due studi hanno valutato combinazioni di segni e sintomi diversi, combinando principalmente febbre e tosse con altri sintomi. Queste combinazioni avevano una specificità superiore all'80%, ma a costo di una sensibilità molto bassa (< 30%). La maggior parte dei singoli segni e sintomi inclusi in questa revisione sembrano avere un'accuratezza diagnostica molto scarsa, dato che va interpretato nel contesto della distorsione della selezione e dell'eterogeneità tra gli studi. Sulla base dei dati attualmente disponibili, né l'assenza né la presenza di segni o sintomi sono abbastanza accurate da diagnosticare o escludere il COVID-19. La presenza di anosmia o ageusia può essere utile come bandierina rossa per COVID-19. La presenza di febbre o tosse, data la loro elevata sensibilità, può anche essere utile per identificare le persone per ulteriori test. Sono ancora urgentemente necessari studi prospettici in una popolazione non selezionata che si presenti alle cure primarie o alle strutture ambulatoriali ospedaliere, esaminando combinazioni di segni e sintomi per valutare la presentazione del COVID-19. I risultati di tali studi potrebbero dare informazioni utili per futuri protocolli gestionali.

# Efficacia della terapia antibiotica per la polmonite non grave e broncospasmo nei bambini di età da 2 a 59 mesi

Lassi ZS, et al.

Antibiotic therapy versus no antibiotic therapy for children aged 2 to 59 months with WHO-defined non-severe pneumonia and wheeze

The Cochrane Library, 2021

Questa revisione si è posta l'obiettivo di verificare l'efficacia, nei bambini da 2 a 59 mesi, della terapia antibiotica per la polmonite non grave con respiro sibilante. È stata utilizzata la definizione OMS 2014 che definisce la polmonite un episodio acuto di tosse o difficoltà nella respirazione, associato a polipnea - 50 o più atti respiratori/minuto tra 2-12 mesi e 40 o più tra 12 e 59 mesi - e rientramenti. La classificazione della polmonite per l'OMS comprende la valutazione di alcuni segni clinici e sintomi e la gravità della malattia. Il trattamento viene adattato in base alla classificazione. Per i casi non gravi di polmonite, l'OMS raccomanda il trattamento con antibiotici orali, tuttavia la polmonite è più comunemente causata da virus che non richiedono un trattamento antibiotico, mentre quella causata dai batteri ha bisogno di gestione con antibiotici per evitare complicazioni. Poiché non c'è una chiara modalità per distinguere rapidamente tra polmonite virale e batterica si ritiene attualmente più sicuro dare antibiotici, tuttavia, questo può portare allo sviluppo di antibiotico-resistenza. Questa revisione ha raccolto tre RCT multicentrici, in doppio cieco, che hanno coinvolto 3.256 bambini in Malawi (n=1.126), Pakistan (n=456), India (n=1.674). I trattati hanno ricevuto un ciclo di 3 giorni di Amoxicillina e i controlli placebo, con follow-up di 2 settimane. I dosaggi utilizzati sono stati differenti: da 31 mg/kg/die a 54 mg/kg/ die (n=1.674) oppure 500 mg/die da 2 a 11 mesi, 1.000 mg/die da 12 to 35 mesi, 1.500 mg/ die da 36 to 59 mesi (n=1.126), oppure 45 mg/ kg per 3 giorni (n=456). Gli outcome principali valutati sono stati: il tasso di guarigione e il tasso di fallimento terapeutico nei trattati verso placebo; gli outcome secondari: ricadute, mortalità, effetti collaterali della terapia. Gli studi sono stati valutati con il sistema GRADE a basso rischio di bias per la generazione della sequenza di randomizzazione, occultamento dell'allocazione, cecità, selezione. Solo uno studio è stato giudicato ad alto rischio di bias per la mancanza di cecità dei valutatori degli esiti. La terapia antibiotica può comportare una riduzione del fallimento terapeutico del 20% (RR 0.80, IC 95% 0.68, 0.94; tre studi; 3.222 partecipanti; evidenza di bassa certezza); tuttavia, non è stato osservato alcun impatto sulla guarigione clinica (RR 1.02, IC 95% 0.9, 1.08; uno studio; 456 partecipanti; evidenza di certezza moderata), sulle ricadute (RR 1.00, IC 95% 0.74, 1.34; tre studi; 2.795 partecipanti; evidenza a bassa certezza) e sugli effetti collaterali del trattamento (RR 0.81, IC 95% 0.60, 1.09; tre studi, 3.253 partecipanti; evidenza a bassa certezza). Nessun decesso è stato segnalato in entrambi i gruppi (dati su 2.112 pazienti). Gli autori concludono che non ci sono prove sufficienti per supportare o contestare l'uso di antibiotici per il trattamento della polmonite non grave associata a broncospasmo in questa fascia d'età e che occorrono nuovi RCT per rispondere ai quesiti posti.

#### Trattamento antidepressivo per la depressione postpartum

Brown JWE, et al. **Antidepressant treatment for postnatal depression**The Cochrane Library, 2021

Aggiornamento della precedente del 2014, questa revisione ha lo scopo di valutare l'efficacia di diversi farmaci antidepressivi e confrontare il loro effetto rispetto a qualsiasi altro trattamento (psicologico, psicosociale o farmacologico), placebo o cure usuali. Sono stati inclusi 11 RCT, su 1.016 di donne con depressione nei primi 12 mesi postpartum, la maggior parte dei quali provenienti da paesi di lingua inglese ad alto reddito, due da paesi a medio reddito. Le donne sono state reclutate da diverse strutture di assistenza primaria, maternità e ambulatoriali basate sulla comunità. 9 studi su 11 hanno utilizzato inibitori selettivi della reuptake della serotonina (SSRI), con durata del trattamento compresa tra 4 e 12 settimane. 6 studi hanno confrontato i farmaci verso il placebo, 3 dei quali utilizzavano anche un altro intervento non farmacologico; 3 studi confrontavano i farmaci con un intervento psicologico e 1 aveva un gruppo che effettuava entrambe le terapie, per 2 studi il confronto era con un altro farmaco (un diverso antidepressivo o estradiolo per via transdermica); solo in 1 studio il controllo era nessun intervento o intervento psicosociale (visite d'ascolto) o medicina complementare. La meta-analisi ha evidenziato che potrebbe esserci un vantaggio



degli SSRI rispetto al placebo nel follow-up a 5-12 settimane nella risposta alla terapia (55% contro 43%; rapporto di rischio in pool (RR) 1.27, IC 95% 0.97, 1.66); nella remissione (42% contro 27%; RR 1.54, IC 95% 0.99, 2.41); e nella riduzione dei sintomi depressivi (differenza media standardizzata (SMD) -0.30, IC 95% -0.55, -0.05; 4 studi, 251 donne). Non è stato possibile condurre meta-analisi per eventi avversi a causa della variabilità nella segnalazione degli stessi. Non sono state evidenziate differenze di accettabilità tra SSRI e placebo (27% contro 27%; RR 1.10, IC 95% 0.74, 1.64; 4 studi; 233 donne). La certezza di tutte le prove per gli SSRI era bassa o molto bassa a causa del piccolo numero di studi inclusi e di una serie di potenziali fonti di bias, compresi alti tassi di perdita al follow-up. Inoltre non sono state trovate prove sufficienti per valutare l'efficacia degli SSRI rispetto ad altre classi di antidepressivi e rispetto ad altri interventi farmacologici, medicinali complementari, interventi psicologici e psicosociali o cure usuali. Una percentuale sostanziale di donne ha subito effetti collaterali, ma non vi sono differenze significative negli effetti negativi tra i gruppi di trattamento in nessuno degli studi. Molto limitati sono i dati raccolti sugli effetti sui bambini, compresi i lattanti allattati al seno, la genitorialità e la famiglia in senso ampio, sebbene non siano stati osservati effetti negativi. Le prove sull'efficacia e la sicurezza degli antidepressivi nella gestione della depressione postnatale rimangono limitate, in particolare per coloro che soffrono di forme più gravi di depressione. Gli antidepressivi SSRI sembrano essere più efficaci rispetto al placebo. Questa revisione evidenzia la forte necessità di nuovi studi di buona qualità per capire meglio se, e per chi, gli antidepressivi o altri trattamenti sono più efficaci per la depressione postnatale e se alcuni antidepressivi sono più efficaci o meglio tollerati di altri. Nella pratica clinica, i risultati di questa revisione devono essere contestualizzati dall'ampia letteratura sugli antidepressivi nella popolazione generale e sulla guida clinica perinatale, per informare una decisione clinica personalizzata rischio-beneficio. I futuri RCT dovrebbero concentrarsi su campioni più grandi, follow-up più lungo, confronti con modalità di trattamento alternative e inclusione dei risultati nei bambini e nei genitori.

# Antidepressivi per il dolore addominale funzionale nei bambini e negli adolescenti

de Bruijn CMA et al.

Antidepressants for functional abdominal pain disorders in children and adolescents

The Cochrane Library, 2021

Aggiornamento di quella del 2012, questa revisione considera la terapia con farmaci antidepressivi per i bambini da 4-18 anni con disturbi addominali funzionali secondo i criteri di Roma e altre definizioni. Sono stati selezionati 3 studi di cui 2 in USA (di 33 e 90 pazienti) e 1 in Iran (115 pazienti), presso cliniche gastro-enterologiche pediatriche. In tutti gli studi il confronto è avvenuto con il placebo, in due è stata utilizzata l'amitriptilina a 10-30 mg/die (123 pazienti) e in uno il citalopram a 10-20 mg/die (115 pazienti). Tutti gli studi hanno ricevuto un supporto economico, in due casi dall'università, in un caso dalla casa farmaceutica (studio USA, 90 pazienti). Rispetto all'outcome primario dello studio: il successo del trattamento, due studi hanno

utilizzato report di successo su una scala Likert basata sui sintomi, definendo come successo una riduzione di due punti o i due livelli più bassi. L'altro studio, non incluso nella metanalisi, ha definito il successo come un miglioramento del 15% delle scale di valutazione della qualità della vita (QoL). Non vi sono prove sufficienti per determinare gli effetti degli antidepressivi rispetto al placebo sul successo del trattamento (RR 1.17, IC 95% 0.87, 1.56; 2 studi, 205 partecipanti; prove di bassa certezza) per significative imprecisioni dovute a dati estremamente scarsi. Rispetto all'interruzione del trattamento per eventi avversi non è possibile dire se questo avviene di più con gli antidepressivi o il placebo (RR 3.80, IC 95% 0.61, 23.57), imprecisione molto grave a causa di eventi poco frequenti e ridotto numero di partecipanti. L'analisi della sensibilità utilizzando un modello ad effetto fisso e analizzando solo per l'amitriptilina non ha trovato alcuna modifica in questo risultato. A causa dei report eterogenei e limitati, non è stata eseguita alcuna ulteriore metanalisi per altri esiti di gravità o frequenza del dolore. Non vi sono prove sufficienti per determinare l'effetto degli antidepressivi sul successo del trattamento dei dolori funzionali addominali nei bambini e adolescenti rispetto al placebo (prove di bassa certezza). L'esiguo numero di partecipanti negli studi e il basso numero di ritiri non hanno permesso di determinare in modo affidabile se è probabile che i bambini smettano di assumere farmaci a causa di eventi avversi (prove di bassa certezza). Attualmente ci sono pochissime prove a sostegno del processo decisionale clinico relativo all'uso di questi farmaci. Ulteriori studi devono prendere in considerazione la dimensione del campione, misure di risultato omogenee e pertinenti e un follow-up più lungo.

## Efficacia di interventi di cura della pelle per prevenire eczema e allergia alimentare

Kelleher MM. et al.

Skin care interventions in infants for preventing eczema and food allergy

The Cochrane Library, 2021

Questa revisione ha valutato 33 RCT comprendenti 25.827 partecipanti, dei quali diversi di bassa qualità e 10 che hanno fornito dati prospettici valutati in più metanalisi. La maggior parte degli studi è stata condotta in ospedali pediatrici e 25 studi hanno randomizzato neonati, in 11 studi ad alto rischio di sviluppare eczema o allergia alimentare secondo definizioni variabili. Gli interventi comprendevano creme idratanti / emollienti; prodotti per il bagno; consigli sulla riduzione dell'esposizione al sapone e della frequenza del bagno; e l'uso di addolcitori d'acqua. Il confronto era verso nessun intervento o cure usuali. Sia la durata dell' intervento sia il follow-up erano molto variabili. Gli autori concludono che gli interventi di cura della pelle come gli emollienti durante il primo anno di vita in lattanti sani probabilmente non sono efficaci per prevenire l'eczema e probabilmente aumentano il rischio di infezione della pelle. Gli effetti degli interventi di cura della pelle sul rischio di allergia alimentare sono incerti e andranno verificati in nuovi studi con migliore impostazione metodologica, in particolare rispetto alla cecità di chi valuta i risultati.



## Transilluminazione e tomografia a coerenza ottica per l'individuazione e la diagnosi della carie dello smalto

Macey R et al.

Transillumination and optical coherence tomography for the detection and diagnosis of enamel caries

The Cochrane Library, 2021

In questa revisione sono stati valutati tre diversi tipi di dispositivi basati sulla luce: tomografia a coerenza ottica (OCT, 10 studi), tecnologia nel vicino infrarosso (NIR, 6 studi) e fibra ottica (FOTI / DIFOTI, 8 studi). Tutti i dispositivi si basano sull'utilizzo di diversi tipi di luce sul dente e possono migliorare la capacità del dentista di identificare precocemente la carie dello smalto dentario. 16/23 studi erano ad alto rischio di bias. L'OCT mostra il potenziale come dispositivo per rilevare precocemente la carie dello smalto, ma sono necessari ricerca e sviluppo di alta qualità poiché l'OCT non è attualmente disponibile per i dentisti generalisti. L'analisi suggerisce che l'OCT è superiore alle tecnologie NIR e in fibra ottica.

#### Salbutamolo per la tachipnea transitoria del neonato

Moresco L. et al. **Salbutamol for transient tachypnea of the newborn** *The Cochrane Library*, 2021

La tachipnea transitoria del neonato compare tipicamente entro le prime due ore di vita nei neonati a termine e pretermine di 34 o più settimane. Sebbene sia di solito una condizione autolimitante, è associata a sindromi sibilanti nella tarda infanzia. Il razionale per l'uso del salbutamolo si basa su studi che dimostrano che i β-agonisti possono accelerare la velocità di clearance del liquido alveolare. Questa revisione è un aggiornamento della precedente del 2020. Sono stati raccolti 7 studi clinici su 498 neonati che confrontavano salbutamolo con placebo. Sei studi hanno valutato una singola dose nebulizzata (in cui il medicinale viene somministrato in una nebbia sottile) e uno studio ha valutato due diversi dosaggi. La qualità delle evidenze è risultata bassa o molto bassa. Non è possibile trarre conclusioni sulla riduzione della durata dell'ossigenoterapia, della tachipnea, sulla necessità di una pressione positiva continua delle vie aeree e di ventilazione meccanica. Il salbutamolo può ridurre leggermente la degenza ospedaliera. Cinque studi sono attualmente in corso per definire meglio questo outcome.