

# Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) (gennaio-febbraio 2022)

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-febbraio 2022. 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 2022 (Issue 1-2, 2022)

1. Extended-release methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults
2. Interventions for the management of transient tachypnoea of the newborn - an overview of systematic reviews
3. Clonazepam monotherapy for treating people with newly diagnosed epilepsy
4. Sealants for preventing dental caries in primary teeth
5. Antiepileptic drugs for the primary and secondary prevention of seizures after stroke
6. Binocular versus standard occlusion or blurring treatment for unilateral amblyopia in children aged three to eight years
7. Foot orthoses for treating paediatric flat feet
8. Oral antihistamine-decongestant-analgesic combinations for the common cold
9. Delayed introduction of progressive enteral feeds to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants
10. Indoor residual spraying for preventing malaria in communities using insecticide-treated nets
11. Rapid versus slow withdrawal of antiepileptic drugs
12. Intermittent prophylactic antibiotics for bronchiectasis

## Metilfenidato a rilascio prolungato per il deficit di attenzione e iperattività (ADHD) negli adulti

Boesen K, et al.

### Extended-release methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults

*Cochrane Database of Systematic Reviews 2022*

Sono stati ricercati gli studi che hanno confrontato le formulazioni di metilfenidato a rilascio prolungato a qualsiasi dosaggio versus placebo e altri farmaci per ADHD in adulti con diagnosi di ADHD. Sono stati inclusi 24 studi (5.066 partecipanti, età media 36 anni), di cui 21 valutati per l'outcome della revisione. Gli studi, con una durata media di 8 settimane, sono stati condotti prevalentemente in Nord America ed Europa; 12 studi (76% dei partecipanti) sono stati finanziati dall'industria, e 20 sono stati

classificati ad elevato rischio di bias. Relativamente agli esiti il metilfenidato non ha avuto effetto sulle giornate lavorative perse al follow-up di 13 settimane, mentre ha migliorato i sintomi ADHD auto-risportati. Tra gli esiti secondari il metilfenidato ha avuto un piccolo effetto sul miglioramento della qualità di vita auto-risportata, sui sintomi ADHD rilevati dagli esaminatori, sui sintomi ADHD valutati dai familiari, e un rischio aumentato di qualsiasi effetto avverso. La certezza delle evidenze è stata giudicata molto bassa per tutti gli esiti, principalmente per l'elevato rischio di bias, il breve follow-up e la scarsità di dati comparativi. Tutti gli studi presentavano nel disegno almeno un limite alla trasferibilità dei risultati, per esempio esclusione di partecipanti con comorbidità psichiatriche come depressione o ansia, inclusione solo di partecipanti con una precedente risposta positiva a metilfenidato o a farmaci simili.

## Interventi per il trattamento della tachipnea transitoria del neonato – una panoramica di revisioni sistematiche

Bruschettini M, et al

### Interventions for the management of transient tachypnoea of the newborn - an overview of systematic reviews

*Cochrane Database of Systematic Reviews 2022*

Sono state ricercate le revisioni Cochrane sul trattamento della tachipnea transitoria del neonato (TTN) in neonati a termine (> 37 settimane di gestazione) o late preterm (34 - 36 settimane di gestazione) in riferimento agli interventi somministrati entro le prime 48 ore di vita; gli esiti primari erano la durata della tachipnea e la necessità di ventilazione meccanica. Sono state incluse 6 revisioni Cochrane (1.134 neonati arruolati in 18 studi), sul trattamento della TTN in neonati a termine e late preterm, che hanno valutato salbutamolo (7 trials), adrenalina (1 trial), budesonide (1 trial), diuretici (2 trials), restrizione di liquidi (4 trials), e supporto respiratorio non-invasivo (3 trials). La qualità delle revisioni era elevata; la certezza delle evidenze era molto bassa per gli esiti primari, a causa dell'imprecisione delle stime (studi piccoli) e rischio di bias. Per quanto riguarda la durata della tachipnea, salbutamolo può ridurre la durata rispetto a placebo (differenza media (MD) -16.83 ore, 95% intervallo di confidenza (CI) da -22.42 a -11.23, 2 studi, 120 neonati, evidenza di certezza bassa). Nessuna revisione ha confrontato adrenalina o corticosteroidi con placebo rispetto alla durata della tachipnea; una revisione che ha valutato la "tendenza a normalizzazione della frequenza respiratoria" non ha rilevato differenze tra adrenalina e placebo. Di evidenza molto incerta sono risultati: l'effetto dei diuretici rispetto a placebo (MD -1.28 ore, 95% CI da -13.0 a 10.45, 2 studi, 100 neonati), l'effetto della pressione positiva continua (CPAP) in confronto a ossigeno-terapia a flusso libero (MD -21.1 ore, 95% CI da -22.9 a -19.3, 1 studio, 64 neonati); l'effetto della ventilazione nasale ad alta frequenza (NHFV) in confronto a CPAP (MD -4.53 ore, 95% CI da -5.64 a -3.42, 1 studio, 40 neonati); l'effetto della ventilazione nasale intermittente a pressione positiva (NIPPV) in confronto a CPAP (MD 4.30 ore, 95%

CI da -19.14 a 27.74, 1 studio, 40 neonati). Nessuna revisione ha confrontato la restrizione di liquidi con l'idratazione standard, rispetto alla durata della tachipnea. Per quanto riguarda la necessità di ventilazione meccanica, l'evidenza è molto incerta per l'effetto di salbutamolo rispetto a placebo (rapporto di rischio (RR) 0.60, 95% CI 0.13 - 2.86, differenza di rischio (RD) meno 10, 95% CI da meno 50 a più 30 per 1.000, 3 studi, 254 neonati). È stata trovata un'evidenza di certezza molto bassa anche per l'effetto di adrenalina rispetto a placebo (RR 0.67, 95% CI 0.08 - 5.88, RD meno 70, 95% CI da meno 460 a più 320 per 1.000, 1 studio, 20 neonati); l'effetto dei corticosteroidi rispetto a placebo (RR 0.52, 95% CI 0.05 - 5.38, RD meno 40, 95% CI da meno 170 a più di 90 per 1.000, 1 studio, 49 neonati); l'effetto di restrizione di liquidi rispetto a idratazione standard (RR 0.73, 95% CI 0.24 - 2.23, RD meno 20, 95% CI da meno 70 a più 40 per 1.000, 3 studi, 242 neonati); l'effetto di CPAP rispetto a ossigeno a flusso libero (RR 0.30, 95% CI 0.01 - 6.99, RD meno 30, 95% CI da meno 120 a più 50 per 1000, 1 studio, 64 neonati); l'effetto di NIPPV rispetto a CPAP (RR 4.00, 95% CI 0.49 - 32.72, RD più 150, 95% CI da meno 50 a più 350 per 1.000, 1 studio, 40 neonati); e per l'effetto di NHFV versus CPAP (effetto non stimabile 1 studio, 40 neonati). Sono risultati carenti i dati sui rischi.

### Sigillanti per la prevenzione di carie dentale nei denti primari

Ramamurthy P, et al

#### Sealants for preventing dental caries in primary teeth

*Cochrane Database of Systematic Reviews 2022*

Obiettivo della revisione era valutare gli effetti dei sigillanti rispetto a nessuna o differente sigillatura nella prevenzione delle carie di cavità e fessure sulle superfici occlusali dei molari primari nei bambini e riportare gli effetti avversi e la conservazione dei diversi tipi di sigillanti. Sono stati inclusi 9 studi che hanno randomizzato 1.120 bambini di età 18 mesi - 8 anni all'arruolamento. 3 studi hanno valutato gli effetti di sigillatura versus nessuna sigillatura. A causa delle differenze nel disegno di studio, come età dei partecipanti e durata del follow-up, i dati non sono stati raggruppati. Per i sigillanti a rilascio di fluoro è risultata insufficiente l'evidenza nello sviluppo di nuove lesioni da carie a 24 mesi rispetto ai gruppi di nessun trattamento (1 studio, 85 bambini, 255 superfici dentali). Per i sigillanti a base di vetro ionomero, l'evidenza era dubbia; uno studio ha trovato evidenze insufficienti per una differenza al follow-up tra i 12 e i 30 mesi (OR 0.97, 95% CI 0.63 - 1.49; 449 bambini), mentre un altro con follow-up a 12 mesi ha trovato un ampio effetto positivo dei sigillanti (OR 0.03, 95% CI 0.01 - 0.15; 107 bambini). La certezza di queste evidenze è bassa per i limiti, imprecisione e inconsistenza degli studi. 6 studi (411 bambini randomizzati) hanno confrontato direttamente differenti materiali sigillanti, di cui 4 (221 bambini) hanno fornito dati per l'outcome primario. A causa delle differenze nel disegno di studio, come età dei partecipanti e durata del follow-up, i dati non sono stati raggruppati. L'incidenza di sviluppo di nuove carie è risultata generalmente bassa tra i vari tipi di materiali valutati. La certezza dell'evidenza era bassa o molto bassa. Solo uno studio ha riportato effetti avversi, costituiti da riflesso del conato durante il posizionamento del sigillante. L'insieme dei risultati riflette la fragilità e l'incer-

tezza della base di evidenza e, data l'importanza dell'argomento, richiede prove da studi più robusti.

### Plantari per il trattamento del piede piatto pediatrico

Evans AM, et al.

#### Foot orthoses for treating paediatric flat feet

*Cochrane Database of Systematic Reviews 2022*

Sono stati ricercati tutti gli studi randomizzati di ortesi del piede (FOs) come intervento per il trattamento del piede piatto pediatrico e valutati i seguenti esiti: dolore, funzione, qualità di vita, successo del trattamento, effetti avversi. Sono stati inclusi 16 studi con 1.058 bambini, di età 11 mesi -19 anni, con piede piatto flessibile in differenti condizioni: asintomatici, artrite giovanile idiopatica (JIA), sintomatici e disturbo dello sviluppo di coordinazione (DCD). L'eterogeneità non ha permesso il raggruppamento dei dati. Sono stati valutati 3 confronti: plantari su misura (CFO) versus calzature; plantari prefabbricati (PFO) versus calzature; CFO versus PFO, nel piede piatto asintomatico e in quello sintomatico (JIA). L'effetto di plantari su misura (alto costo) o plantari prefabbricati (basso costo) rispetto alle calzature, e di plantari su misura versus plantari prefabbricati su dolore, funzione e qualità della vita, è incerto (Evidenza di certezza bassa o molto bassa). Ciò è rilevante per la pratica clinica, data la differenza economica tra CFOs e PFOs. I plantari possono migliorare il dolore e la funzione rispetto alle calzature nei bambini con JIA, con minima differenza tra i costosi CFOs e i generici PFOs. Questa revisione aggiorna la precedente del 2010, confermando che, in assenza di dolore, l'uso di plantari su misura per bambini sani con piede piatto flessibile non è supportato da evidenze, e fornisce conclusioni molto limitate sui plantari nel trattamento del piede piatto pediatrico. Gli autori concludono che l'attenzione deve essere re-indirizzata verso le condizioni pediatriche rilevanti del piede, che causano dolore, limite funzionale, o riducono la qualità della vita, e che le ricerche sul piede piatto asintomatico nel bambino sano dovrebbero essere relegate alla storia, sostituite da un razionale di ricerca orientato ai bambini con patologia indiscussa del piede, come JIA, paralisi cerebrale, piede talo equino varo congenito, trisomia 21 e Charcot Marie Tooth. Futuri aggiornamenti di questa revisione riguarderanno solo condizioni pediatriche rilevanti del piede.

### Associazioni di antistaminici - decongestionanti - analgesici orali per il raffreddore comune

De Sutter AIM, et al.

#### Oral antihistamine-decongestant-analgesic combinations for the common cold

*Cochrane Database of Systematic Reviews 2022*

Aggiornamento di una precedente revisione del 2012 con l'obiettivo di stabilire l'efficacia di associazioni di antistaminici - decongestionanti - analgesici orali rispetto a placebo o altri controlli attivi (escluso antibiotici) nel ridurre la durata ed alleviare i sintomi (sensazione di malessere, congestione nasale, starnuti e tosse) in bambini e adulti con raffreddore comune. Sono stati

identificati 30 studi (6.304 partecipanti) con 31 confronti di trattamento: placebo in 26 studi e un principio attivo (paracetamolo, clorfenindione + fenilpropanolamina + belladonna, difenidramina) in 6 studi (2 studi avevano controllo sia con placebo che con principio attivo). La maggior parte degli studi ha arruolato adulti; 9 studi hanno incluso bambini, molto piccoli (6 mesi – 5 anni) in 3 studi, e di età 2 – 16 in 5 studi. Uno studio ha incluso adulti e bambini > 12 anni.

#### **Antistaminici – decongestionanti:**

14 studi (1.298 partecipanti). I dati cumulativi di efficacia globale per 6 studi (281 partecipanti nel gruppo trattamento e 284 partecipanti nel gruppo placebo) mostrano odds ratio (OR) di fallimento terapeutico = 0.31 (evidenza di certezza moderata); numero di pazienti da trattare per un ulteriore beneficio (NNTB) = 3.9 (95% CI 3.03 to 5.2). Alla valutazione finale (follow-up: 3 - 10 giorni), il 55% dei partecipanti nel gruppo placebo avevano una risposta positiva rispetto al 70% del gruppo trattamento. Il gruppo attivo ha presentato più effetti avversi rispetto al controllo: 128/419 (31%) versus 100/423 (13%) (OR 1.58, evidenza di certezza moderata).

#### **Antistaminici -analgesici:**

4 studi (1608 partecipanti). 2 studi hanno riportato dati sull'efficacia globale; nel primo studio (290 partecipanti nel gruppo attivo e 292 partecipanti nel gruppo acido ascorbico) l'OR per fallimento terapeutico è risultato 0.33 (evidenza di certezza moderata); NNTB 6.67. Il 43% dei partecipanti nel gruppo controllo e il 70% nel gruppo attivo sono guariti dopo 6 giorni di trattamento. Anche il secondo studio ha mostrato un effetto a favore del trattamento attivo. Non ci sono stati effetti avversi significativamente superiori nel gruppo trattamento rispetto al placebo.

#### **Antistaminici -analgesici -decongestionanti:**

6 studi (1.014 partecipanti). 5 studi hanno riportato dati sull'efficacia globale: i dati complessivi di 2 studi in adulti hanno riportato un'efficacia globale con il trattamento attivo (52%) e placebo (34%) equivalente a una differenza di meno di 1 punto a una scale di 4 o 5 punti; l'OR per fallimento terapeutico era 0.47 (evidenza di certezza bassa); NNTB 5.6. Uno studio in bambini di età 2 - 12 anni, e 2 studi in adulti non hanno evidenziato effetti favorevoli. In uno studio 5/224 (2%) nel gruppo attivo versus 9/208 (4%) nel gruppo placebo hanno riportato effetti avversi. Altri 2 studi non hanno riportato differenze tra i gruppi di trattamento. Le attuali evidenze suggeriscono che le associazioni di antistaminici – decongestionanti – analgesici hanno alcuni benefici generali negli adulti e nei bambini più grandi, che devono essere valutati in rapporto al rischio di effetti avversi. Non c'è evidenza di efficacia nei bambini piccoli. Nel 2005, la Food and Drug Administration ha rilasciato un'avvertenza sugli effetti avversi associate all'uso di preparazioni nasali da banco contenenti fenilpropanolamina.

### **Introduzione ritardata di alimentazione enterale progressiva per prevenire l'enterocolite necrotizzante nei neonati di peso molto basso alla nascita**

Young L, et al.

**Delayed introduction of progressive enteral feeds to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants**

*Cochrane Database of Systematic Reviews 2022*

Obiettivo della revisione era determinare gli effetti dell'introduzione ritardata di alimentazione enterale progressiva sul rischio di enterocolite necrotizzante, mortalità e altre morbidità nei neonati gravemente prematuri o di peso molto basso alla nascita (VLBW). Sono stati inclusi 14 studi per un totale di 1.551 neonati. Bias potenziali erano la mancanza di chiarezza nel metodo di randomizzazione e nascondimento in metà degli studi, e l'assenza di cecità di caregivers o investigatori in tutti gli studi. L'introduzione ritardata di alimentazione enterale progressiva è stata generalmente definita come successiva a 4 – 7 giorni dopo la nascita e quella precoce come anteriore a 4 giorni dalla nascita. In 6 studi i neonati (circa la metà di tutti i partecipanti) avevano presentato scarsa crescita intrauterina o redistribuzione circolatoria dimostrata da una velocità del flusso terminale diastolico assente o invertita nell'aorta fetale o arteria ombelicale. La meta-analisi ha mostrato che l'introduzione ritardata di alimentazione enterale progressiva può non ridurre il rischio di enterocolite necrotizzante (RR 0.81, 95% intervallo di confidenza (CI) 0.58 - 1.14; RD -0.02, 95% CI -0.04 to 0.01; 13 studi, 1507 neonati; evidenza di certezza bassa) né tutte le altre cause di mortalità prima della dimissione (RR 0.97, 95% CI 0.70 - 1.36; RD -0.00, 95% CI -0.03 - 0.03; 12 studi, 1399 neonati; evidenza di certezza bassa). L'introduzione ritardata di alimentazione enterale progressiva può lievemente ridurre il rischio di intolleranza alimentare (RR 0.81, 95% CI 0.68 - 0.97; RD -0.09, 95% CI -0.17 - -0.02; 6 studi, 581 neonati; evidenza di certezza bassa) e probabilmente aumentare il rischio di infezione invasiva (RR 1.44, 95% CI 1.15 - 1.80; RD 0.10, 95% CI 0.04 - 0.15; 7 studi, 872 neonati; evidenza di certezza moderata). Posticipare l'introduzione di alimentazione enterale progressiva oltre i 4 giorni dopo la nascita (rispetto a un'introduzione precoce) può non ridurre il rischio di enterocolite necrotizzante o morte nei neonati gravi prematuri o VLBW, mentre può ridurre lievemente l'intolleranza alimentare e probabilmente aumentare il rischio di infezione invasiva.