

# Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) (maggio-giugno 2023)

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 maggio e giugno 2023. 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 maggio-giugno 2022 (Issue 5-6, 2023)

1. Re-feeding versus discarding gastric residuals to improve growth in preterm infants
2. Infant isolation and cohorting for preventing or reducing transmission of healthcare-associated infections in neonatal units
3. Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome
4. Opioids for procedural pain in neonates
5. Non-surgical adjunctive interventions for accelerating tooth movement in patients undergoing orthodontic treatment
6. Oral stimulation for promoting oral feeding in preterm infants
7. Pentoxifylline for treatment of sepsis and necrotising enterocolitis in neonates
8. Routine monitoring of gastric residual for prevention of necrotising enterocolitis in preterm infants
9. Non-pharmacological management of infant and young child procedural pain
10. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis
11. Antivirals for prevention of hepatitis B virus mother-to-child transmission in human immunodeficiency virus positive pregnant women co-infected with hepatitis B virus
12. Interventions for waterpipe smoking cessation
13. Hand hygiene for the prevention of infections in neonates
14. Interventions for the symptoms and signs resulting from jellyfish stings
15. Comparative effectiveness of psychological interventions for treating the psychological consequences of sexual abuse in children and adolescents: a network meta-analysis
16. Alemtuzumab for multiple sclerosis
17. Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis
18. Acetylcholinesterase inhibitors for autistic spectrum disorders
19. Interleukin-6 blocking agents for treating COVID-19: a living systematic review
20. Prebiotics to prevent necrotising enterocolitis in very preterm or very low birth weight infants
21. PEG-asparaginase treatment regimens for acute lymphoblastic leukaemia in children: a network meta-analysis
22. Lactoferrin for the postoperative management of term neonates after gastrointestinal surgery
23. Retention procedures for stabilising tooth position after treatment with orthodontic braces
24. Videolaryngoscopy versus direct laryngoscopy for tracheal intubation in neonates
25. Treatment for osteoporosis in people with beta-thalassaemia
26. Transcutaneous bilirubinometry versus total serum bilirubin measurement for newborns
27. Conventional chest physiotherapy compared to other airway clearance techniques for cystic fibrosis
28. Nasal high flow therapy for primary respiratory support in preterm infants
29. Antiseptic solutions for skin preparation during central catheter insertion in neonates

## Contraccettivi orali contenenti drospirenone per la sindrome premestruale

Ma S et al.

### Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome

*Cochrane Database of Systematic Reviews 2023*

La sindrome premestruale (PMS) è un problema comune, e la sua forma più grave è il disturbo premestruale disforico (PMDD). I contraccettivi orali combinati (COC) a base di progestinici ed estrogeni, sono stati studiati per la loro capacità di ridurre i sintomi premestruali. Per il trattamento del PMDD nelle donne che scelgono i contraccettivi orali per la contraccezione, è stato approvato un contraccettivo orale combinato contenente drospirenone e una bassa dose di estrogeno. Obiettivo di questa revisione era valutare efficacia e sicurezza dei COC contenenti drospirenone in donne con PMS. Sono stati inclusi 5 RCT (858 donne, la maggior parte con diagnosi di PMDD). L'evidenza è risultata di qualità da molto bassa a moderata; le limitazioni principali riguardavano gravi rischi di bias per scarsa documentazione dei metodi di studio, grave inconsistenza e imprecisione. I risultati si riferiscono ai COC contenenti drospirenone e etinilestradiolo (EE) versus placebo: con evidenza di bassa qualità questi possono migliorare complessivamente i sintomi premestruali (differenza media standardizzata (SMD) -0.41, 95% CI da -0.59 a -0.24; 2 studi, N = 514; I<sub>2</sub> = 64%); e il danno funzionale dovuto ai sintomi (differenza media (MD) -0.31, 95% CI da -0.55 a -0.08; 2 RCT, N = 432; I<sub>2</sub> = 47%), le attività sociali (MD -0.29, 95% CI da -0.54 a -0.04; 2 RCT, N = 432; I<sub>2</sub> = 53%), e le relazioni (MD -0.30, 95% CI da -0.54 a -0.06; 2 RCT, N = 432; I<sub>2</sub> = 45%). I COC contenenti drospirenone e EE possono aumentare l'abbandono degli studi a causa degli effetti avversi (odds ratio (OR) 3.41, 95% CI 2.01 to 5.78; 4 RCT, N = 776; I<sub>2</sub> = 0%). Ciò significa che assumendo un rischio di abbandono con placebo del 3%, il rischio con drospirenone più EE sarà tra il 6% e il 16%.

Non vi è certezza dell'effetto di drospirenone più EE sui sintomi premenstruali dell'umore, quando misurati con strumenti validati non sviluppati specificatamente per i sintomi premenstruali. I COC contenenti drospirenone possono portare a più effetti avversi totali (OR 2.31, 95% CI 1.71 - 3.11; 3 RCT, N = 739; I2 = 0%). Ciò significa che assumendo un rischio di effetti avversi con placebo del 28%, il rischio con drospirenone più EE sarà tra il 40% e il 54%. In particolare più dolore mammario, nausea, sanguinamento intermenstruale e disturbo mestruale. Non è certo l'effetto su nervosismo, cefalea, astenia e dolore. Non sono stati riportati effetti avversi gravi rari come tromboembolismo venoso. In conclusione i COC contenenti drospirenone e EE possono migliorare i sintomi premenstruali che causano disagio funzionale alle donne con PMDD. Anche il placebo ha un effetto significativo. Non sappiamo se il farmaco funzioni dopo 3 cicli, se aiuti le donne con sintomi meno gravi, o sia migliore di altri COC contenenti un progestinico differente.

### Oppioidi per il dolore procedurale nei neonati

Kinoshita M et al.

#### Opoids for procedural pain in neonates

*Cochrane Database of Systematic Reviews 2023*

Oppioidi, interventi non-farmacologici e altri farmaci sono le opzioni per la gestione del dolore. Nei neonati gli oppioidi più utilizzati sono morfina, fentanyl e remifentanyl; tuttavia è stato riportato un impatto negativo degli oppioidi su struttura e funzione del cervello in via di sviluppo. Obiettivo di questa revisione era valutare rischi e benefici degli oppioidi in neonati a termine o pretermine esposti a dolore procedurale in confronto con placebo o nessun farmaco, intervento non-farmacologico, altri analgesici o sedativi, altri oppioidi, o stesso oppioide con differente via di somministrazione. Sono stati inclusi 13 studi indipendenti (823 neonati): 7 studi hanno confrontato oppioidi con nessun trattamento o placebo, 2 studi con soluzione dolce orale o intervento non-farmacologico, e 5 studi (di cui 2 parte dello stesso studio) con altri analgesici e sedativi. Nel confronto oppioidi vs intervento non-farmacologico è molto incerta l'evidenza sull'effetto degli oppioidi sullo score del dolore valutato con la scala Crying Requires oxygen Increased vital signs Expression Sleep (CRIES) durante la procedura rispetto al raccoglimento facilitato (MD -4.62, 95% CI da -6.38 a -2.86; 100 partecipanti, 1 studio) o alla stimolazione sensoriale (MD 0.32, 95% CI da -1.13 a 1.77; 100 partecipanti, 1 studio) - evidenze di certezza molto bassa. Non sono stati riportati altri esiti principali. Nel confronto oppioidi vs altri analgesici o sedativi è molto incerto l'effetto degli oppioidi sullo score del dolore valutato con la scala PIPP/PIPP-R durante la procedura (MD -0.29, 95% CI da -1.58 a 1.01; 124 partecipanti, 2 studi); fino a 30 minuti dopo la procedura (MD -1.10, 95% CI da -2.82 a 0.62; 12 partecipanti, 1 studio); e da una a due ore dopo la procedura (MD -0.17, 95% CI da -2.22 a 1.88; 12 partecipanti, 1 studio) - evidenze di certezza molto bassa. L'evidenza è molto bassa anche circa l'effetto degli oppioidi sugli episodi di apnea durante (RR 3.27, 95% CI 0.85 -12.58; 124 partecipanti, 2 studi) e dopo la procedura (RR 2.71, 95% CI 0.11 to 64.96; 124 partecipanti, 2 studi) e sull'ipotensione (RR 1.34, 95% CI 0.32 - 5.59; 204 partecipanti, 3 studies). Non sono stati ripor-

tati altri esiti principali. In conclusione è molto incerta l'evidenza circa l'effetto degli oppioidi su qualsiasi outcome in confronto con intervento non-farmacologico o altri analgesici. Non sono stati identificati studi sul confronto oppioidi vs altri oppioidi o differenti vie di somministrazione dello stesso oppioide.

### Stimolazione orale per promuovere l'alimentazione orale nei neonati prematuri

Greene Z et al.

#### Oral stimulation for promoting oral feeding in preterm infants

*Cochrane Database of Systematic Reviews 2023*

I neonati pretermine (< 37 settimane di età post-mestruale (PMA) presentano spesso ritardo nel raggiungimento dell'alimentazione orale. Una normale alimentazione orale è un esito importante per il tempo di dimissione dall'ospedale e può essere un indicatore precoce di integrità neuromotoria ed esiti di neurosviluppo. Una serie di interventi di stimolazione orale può aiutare i neonati a sviluppare la suzione e la coordinazione oromotoria, promuovere l'alimentazione orale precoce e una più rapida dimissione ospedaliera. Questo aggiornamento di una precedente revisione del 2016, ha voluto stabilire l'efficacia degli interventi di stimolazione orale per il raggiungimento dell'alimentazione orale nei neonati pretermine < 37 settimane PMA. Sono stati inclusi 28 RCT (1.831 partecipanti). Sono state eseguite metanalisi sia per il confronto stimolazione orale vs cure standard che per stimolazione orale vs intervento non-orale, senza raggiungere certezze circa gli effetti sui tempi di transizione all'alimentazione orale, durata di permanenza in terapia intensiva, degenza ospedaliera, o esposizione a nutrizione parenterale dei neonati prematuri. Solo 18 dei 28 studi selezionati hanno fornito dati per le metanalisi. Debolezze metodologiche, particolarmente in relazione a cecità dell'allocazione, personale di studio e caregivers, a eterogeneità nelle stime di effetto tra gli studi, e imprecisione delle stime aggregate, costituiscono le ragioni principali per classificare l'evidenza di certezza bassa o molto bassa. Sono giustificati studi di miglior disegno che, quando possibile cerchino di mascherare i caregivers al trattamento, e pongano attenzione alla cecità dei valutatori degli esiti. Inoltre per cogliere il pieno impatto di questi interventi devono essere definite e utilizzate dai ricercatori le misure di outcome che indicano miglioramenti nello sviluppo di competenze motorie orali e di quelle più a lungo termine oltre i 6 mesi di età.

### Monitoraggio di routine del residuo gastrico per la prevenzione di enterocolite necrotizzante nei neonati prematuri

Abiramalatha T et al.

#### Routine monitoring of gastric residual for prevention of necrotising enterocolitis in preterm infants

*Cochrane Database of Systematic Reviews 2023*

Il monitoraggio di routine del residuo gastrico nei prematuri alimentati per gavage è una pratica comune utilizzata per guidare l'inizio e la progressione dell'alimentazione. Si pensa che un

residuo gastrico aumentato o alterato possa essere predittivo di enterocolite necrotizzante (NEC) e che non monitorarlo possa aumentare il rischio di NEC. Tuttavia il monitoraggio di routine come guida, in assenza di standard uniformi, può portare a un ritardo nell'inizio e avanzamento dell'alimentazione, e quindi nell'instaurare una piena alimentazione enterale. Ciò a sua volta può aumentare la durata della nutrizione parenterale totale (TPN) e l'utilizzo di una via centrale venosa, aumentando sia il rischio di complicazioni associate, che di ridotta crescita extrauterina e compromissione del neurosviluppo.

**Obiettivi della revisione:** 1) verificare efficacia e sicurezza del monitoraggio di routine versus nessun monitoraggio del residuo gastrico in neonati prematuri; 2) verificare efficacia e sicurezza del monitoraggio di routine del residuo gastrico basato su due diversi criteri per l'interruzione dell'alimentazione o riduzione del volume alimentare in neonati prematuri.

Sono stati inclusi 5 studi (423 neonati) con questi risultati principali. Monitoraggio di routine versus nessun monitoraggio del residuo gastrico in neonati prematuri: per questo confronto 4 studi (336 neonati pretermine) rispondevano ai criteri di inclusione; 3 studi sono stati condotti su neonati di peso alla nascita < 1.500 g, e 1 su neonati di peso alla nascita tra 750 g e 2.000 g.

Il monitoraggio di routine del residuo gastrico, con evidenza di certezza moderata:

- probabilmente ha poco o nessun effetto sul rischio di NEC (RR 1.08, 95% CI 0.46 - 2.57);
- probabilmente aumenta il tempo per stabilire una piena alimentazione enterale (MD 3.14 giorni, 95% CI 1.93 - 4.36);
- probabilmente aumenta il numero di giorni in TPN (MD 2.57 giorni, 95% CI 1.20 - 3.95);
- probabilmente aumenta il rischio di infezione invasiva (RR 1.50, 95% CI 1.02 - 2.19);

Qualità e volume del residuo gastrico rispetto alla sola qualità del residuo gastrico per l'interruzione dell'alimentazione nei neonati prematuri: per questo confronto 1 studio (87 neonati pretermine di peso alla nascita 1.500-2.000 g) rispondeva ai criteri di inclusione.

Utilizzando due differenti criteri di residuo gastrico per interrompere l'alimentazione, con evidenza di certezza bassa:

- può esserci nessuna o poca differenza nell'incidenza di NEC (RR 5.35, 95% CI 0.26 - 108.27); nel tempo per stabilire una piena alimentazione (MD -0.10 giorni, 95% CI da -0.91 a 0.71); nel tempo di riguadagno del peso alla nascita (MD 1.00 giorni, 95% CI da -0.37 a 2.37); nel numero di giorni in TPN (MD 0.80 giorni, 95% CI da -0.78 a 2.38); nel rischio di infezione invasiva (RR 5.35, 95% CI 0.26 - 108.27); nella mortalità da tutte le cause prima della dimissione ospedaliera (RR 3.21, 95% CI 0.13 - 76.67).

### Interventi per segni e sintomi provocati da puntura di medusa

McGee RG et al.

#### Interventions for the symptoms and signs resulting from jellyfish stings

Cochrane Database of Systematic Reviews 2023

La puntura di medusa è comune in molte regioni costiere, causando sintomi di gravità dipendente dalla specie: dolore, reazioni cutanee e, per alcune specie, la sindrome di Irukandji (che può

comprendere dolore addominale/toracico, tachicardia, ipertensione, disturbi cardiaci, e raramente morte). Per questi sintomi sono stati proposti molti trattamenti, ma la loro efficacia non è chiara. Questo aggiornamento di una revisione del 2013 ha incluso 2 nuovi studi (con 139 nuovi partecipanti) per un totale di 9 studi con 574 partecipanti, sia con puntura accidentale, che esposti a puntura in setting di laboratorio. Gli interventi sono stati classificati in 2 gruppi di confronto: applicazioni di caldo versus freddo; applicazioni topiche. La certezza di evidenza è stata declassata per grave rischio di bias, imprecisione e inconsistenza per alcuni risultati. Per il confronto applicazioni di caldo versus freddo hanno contribuito 4 studi relativi a punture accidentali trattate in spiaggia o in ospedale. La descrizione delle meduse corrispondeva a *Physalia*, *Carybdea alata* e *Chironex fleckeri* (Australia e Hawaii). I trattamenti sono stati applicati con impacchi caldi o acqua calda (doccia, bagno, secchi o canne), o impacchi ghiacciati o freddi. L'evidenza è risultata di certezza molto bassa per tutti gli esiti, pertanto non è certo se il caldo in confronto al freddo porti a una riduzione clinicamente significativa del dolore entro 6 ore dalla puntura di *Physalia* (RR 2.25, 95% CI 1.42 - 3.56; 2 studi, 142 partecipanti) o *Carybdea alata* e *Chironex fleckeri* (RR 1.66, 95% CI 0.56 - 4.94; 2 studi, 71 partecipanti). Non è certo se ci sia differenza negli effetti avversi legati al trattamento (RR 0.50, 95% CI 0.05 - 5.19; 2 studi, 142 partecipanti). Non è certo se qualsiasi trattamento porti a riduzione clinicamente significativa del dolore entro 1 ora dalla puntura o risoluzione del dolore alla fine del trattamento. Per il confronto applicazioni topiche, uno studio (62 partecipanti) ha valutato il trattamento in spiaggia di punture accidentali da *Carybdea alata* con acqua fresca, acqua marina, Sting Aid (un prodotto commerciale a base di ingredienti naturali), o pasta a base di papaina. Un altro studio ha incluso 97 volontari sani punti da *Chrysaora chinensis* (Malesia) in setting sperimentale e trattati con alcool isopropilico, ammoniacca, acqua calda, acido acetico o sodio bicarbonato. L'evidenza è risultata di certezza molto bassa per tutti gli esiti, pertanto non è certo se le applicazioni topiche portino a una riduzione clinicamente significativa del dolore (1 studio, 62 partecipanti con puntura da *Carybdea alata*). Per quanto riguarda gli effetti avversi legati al trattamento, 1 studio (puntura da *Chrysaora chinensis*) ha sospeso il trattamento con ammoniacca per ustione di primo grado in un partecipante. In conclusione non è chiaro se ognuno dei trattamenti valutati riduca o risolva il dolore, o determini altri benefici dopo la puntura delle specie di meduse considerate. Inoltre i dati della revisione sono relativi solo a punture di un piccolo numero di specie presenti in Australia, Malesia, e Hawaii (USA), quindi non possono essere utilizzati per decidere il trattamento per altri tipi di medusa.

### Bilirubinometria transcutanea versus misurazione sierica della bilirubina totale per i neonati

Okwundu CI et al.

#### Transcutaneous bilirubinometry versus total serum bilirubin measurement for newborns

Cochrane Database of Systematic Reviews 2023

Il gold standard per la misurazione dei livelli di bilirubina è il procedimento di laboratorio da campione ematico, tuttavia sono

disponibili dispositivi non invasivi di misurazione transcutanea della bilirubina (TcB). Questa revisione si è posta l'obiettivo di determinare l'accuratezza diagnostica delle misurazioni di bilirubina transcutanea per la rilevazione di iperbilirubinemia nei neonati. Sono stati inclusi 23 studi (5.058 partecipanti) con basso rischio di bias. Gli studi, condotti in paesi e setting differenti, su neonati di differenti età gestazionale e post-natale, hanno confrontato vari dispositivi TcB (JM 101, JM 102, JM 103, BiliChek, Bilitest e JH20-1C) e utilizzato differenti valori cutoff per un risultato positivo. Nella maggior parte degli studi, la misurazione è stata presa da fronte, sterno o entrambi. La sensibilità dei diversi valori cutoff TcB per rilevare iperbilirubinemia significativa variava dal 74% al 100%, e la specificità dal 18% all' 89%. L'elevata sensibilità dei dispositivi TcB per rilevare iperbilirubinemia indica che questi sono affidabili test di screening per escludere iperbilirubinemia nei neonati, mentre i risultati positivi richiederebbero conferma mediante misurazione della bilirubina sierica.