

Condotta di attesa o ibuprofene precoce nei gravi prematuri con dotto arterioso pervio: potrebbe essere meglio fare meno

Hundscheid T, Onland W, Kooi EMW, et al.

BeNeDuctus Trial Investigators. Expectant Management or Early Ibuprofen for Patent Ductus Arteriosus

N Engl J Med. 2023 Mar 16;388(11):980-990. doi: 10.1056/NEJMoa2207418. Epub 2022 Dec 6. PMID: 36477458

Nei neonati pretermine la persistenza del dotto arterioso pervio è associata ad un aumento di mortalità e morbilità neonatali, displasia broncopolmonare (BPD), enterocolite necrotizzante (NEC) ed emorragia intraventricolare (IVH), tuttavia non è dimostrato un rapporto causale e sono ancora discusse l'utilità, i tempi e le modalità di un trattamento farmacologico finalizzato alla chiusura. In questo studio di non inferiorità, multicentrico, in aperto, 273 neonati di età gestazionale < 28 SG, con PDA di diametro >1.5 mm e shunt sinistro-destro, sono stati randomizzati a ricevere una gestione di attesa o un trattamento precoce con ibuprofene. È stato valutato un esito primario composito comprendente enterocolite necrotizzante, displasia broncopolmonare da moderata a severa, o morte valutati all'età cronologica di 36 settimane. Un evento dell'outcome primario si è verificato in 63 di 136 neonati (46.3%) nel gruppo condotta di attesa e in 87 di 137 (63.5%) nel gruppo ibuprofene (differenza di rischio assoluto, -17.2 punti percentuali; margine superiore 95% intervallo di confidenza [CI], -7.4; $P < 0.001$ per non-inferiorità). Gli autori concludono che la condotta di attesa per PDA nei neonati gravemente prematuri è non inferiore al trattamento precoce con ibuprofene rispetto a enterocolite necrotizzante, displasia broncopolmonare da moderata a severa, o morte all'età cronologica di 36 settimane. Si discutono alcuni limiti dello studio: numerosità inferiore a quella necessaria per il limite di non-inferiorità (è stata arruolata la metà dei pazienti calcolata), trattamento open-label consentito in casi prespecificati del gruppo attesa, esito composito trainato sostanzialmente dall'elevata incidenza di displasia broncopolmonare nel gruppo ibuprofene, non inclusione di emorragia intraventricolare nell'outcome primario.

Wait-and-see or early ibuprofen in severe preterm infants with a patent ductus arteriosus: maybe less is better

In preterm infants, persistence of the pervious ductus arteriosus is associated with increased neonatal mortality and morbidity, bronchopulmonary dysplasia (BPD), necrotizing enterocolitis (NEC) and intraventricular hemorrhage (IVH), however, a causal relationship is not proven and the usefulness, timing and modalities of pharmacological treatment aimed at closure are still debated. In this noninferiority, multicenter, open-label study, 273 infants of gestational age <28 SG, with PDA diameter >1.5 mm and left-right shunt, were randomized to receive wait-and-see management or early treatment with ibuprofen. A composite primary outcome including necrotizing enterocolitis, moderate to severe bronchopulmonary dysplasia, or death assessed at the chronological age of 36

weeks was evaluated. A primary outcome event occurred in 63 of 136 infants (46.3%) in the wait-and-see conduct group and in 87 of 137 (63.5%) in the ibuprofen group (absolute risk difference, -17.2 percentage points; upper margin 95% confidence interval [CI], -7.4; $P < 0.001$ for non-inferiority). The authors conclude that the expected conduct for PDA in severely premature infants is non-inferior to early treatment with ibuprofen compared with necrotizing enterocolitis, moderate to severe bronchopulmonary dysplasia, or death at chronological age 36 weeks. Some limitations of the study are discussed: lower numerosity than required for the non-inferiority limit (half of the calculated patients were enrolled), open-label treatment allowed in prespecified cases in the wait-and-see group, composite outcome driven substantially by the high incidence of bronchopulmonary dysplasia in the ibuprofen group, non-inclusion of intraventricular hemorrhage in the primary outcome. Respiratory sleep disorders (SDB) affect about 12% of children. An Australian multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial, conducted in tertiary care centers, aims to test the efficacy of intranasal mometasone in improving symptoms and quality of life of children with SDB compared an intranasal saline solution. A total of 276 subjects aged 3 to 12 years with SDB were recruited. The results show no difference between the two treatments. In fact, in both groups there is an equal percentage of improvement in symptoms, a fact that could be due in both groups to the treatment or to the natural evolution. This leads the authors to state that a proportion of children with SDB could be managed in the primary care setting.

Metodo

Obiettivo (con tipo studio)

Studio randomizzato controllato multicentrico di non inferiorità per stabilire se, nei neonati gravemente prematuri con dotto arterioso pervio (PDA) confermato ecocardiograficamente, una condotta di attesa sia non inferiore al trattamento precoce con ibuprofene nella prevenzione di enterocolite necrotizzante, displasia broncopolmonare da moderata a severa, o morte all'età cronologica di 36 settimane.

Popolazione

Neonati di età gestazionale <28 settimane tra le 24 e le 72 ore di vita, con PDA con diametro >1.5 mm al punto più piccolo e

shunt transduttale sinistro – destro.

Criteri di esclusione: controindicazioni alla somministrazione di ibuprofene, uso di inibitori della ciclo-ossigenasi prima della randomizzazione, ipertensione polmonare persistente (definita da uno shunt transduttale destro - sinistro $\geq 33\%$ del ciclo cardiaco), un difetto cardiaco congenito (diverso da PDA), una patologia congenita o anomalia cromosomica a rischio di vita, o un'anomalia congenita associata a un esito anomalo del neurosviluppo. Lo studio è stato condotto in 17 unità di terapia intensiva neonatale in Olanda, Belgio e Danimarca.

Intervento

136 soggetti sono stati allocati al gruppo nessun trattamento finalizzato alla chiusura del PDA. Era consentita ecocardiografia non in cieco se indicata dai cardiologi pediatrici locali o dopo un evento dell'outcome primario verificatosi dall'età cronologica di 36 settimane. Un trattamento farmacologico open-label poteva essere successivamente considerato solo in presenza di criteri clinici ed ecocardiografici prespecificati di insufficienza cardio-vascolare con shunt sinistro – destro clinicamente significativo.

Controllo

137 soggetti sono stati allocati a ricevere ibuprofene secondo i protocolli locali preferibilmente entro 3 ore dalla randomizzazione (alla dose media di 10 mg/Kg di peso corporeo, seguito da 2 dosi successive di 5 mg/Kg). Dopo un ciclo completo di ibuprofene, a distanza di almeno 12 ore dall'ultima dose, veniva eseguita valutazione ecocardiografica. La chiusura era definita da un dotto arterioso non visualizzabile all'eco-color Doppler o con diametro transduttale < 0.5 mm. In assenza di chiusura veniva somministrato un secondo ciclo di ibuprofene. Dopo 2 cicli, se soddisfatti i criteri clinici ed ecocardiografici prespecificati di insufficienza cardio-vascolare con shunt sinistro – destro clinicamente significativo, poteva essere considerato un terzo ciclo di ibuprofene o legatura duttale.

Outcome/Esiti

L'outcome primario era un composito di enterocolite necrotizzante (definita come stadio di Bell IIa o superiore), displasia broncopolmonare da moderata a severa, o morte valutati all'età cronologica di 36 settimane. La displasia broncopolmonare era definita dalla necessità di supplementazione di ossigeno o supporto ventilatorio a pressione positiva all'età cronologica di 36 settimane dopo almeno 28 giorni cumulativi di ossigeno supplementare. Sono state raccolte le informazioni relative agli eventi avversi e agli eventi avversi gravi non compresi tra gli esiti secondari, e alle deviazioni del protocollo.

Tempo

Lo studio è stato realizzato da dicembre 2016 a dicembre 2020. Il follow-up si è concluso all'età cronologica di 36 settimane.

Risultati principali

Sono stati randomizzati 273 neonati, età gestazionale media 26 settimane, peso medio alla nascita 845 g. Un evento dell'outcome primario si è verificato in 63 di 136 neonati (46.3%) nel gruppo condotta di attesa e in 87 di 137 (63.5%) nel gruppo ibuprofene (differenza di rischio assoluto, -17.2 punti percentuali; margine

superiore 95% intervallo di confidenza [CI], -7.4 ; $P < 0.001$ per non-inferiorità). Enterocolite necrotizzante si è verificata in 24 di 136 neonati (17.6%) nel gruppo condotta di attesa e in 21 di 137 (15.3%) nel gruppo ibuprofene (differenza di rischio assoluto, 2.3 punti percentuali; 95% CI, da -6.5 a 11.1); displasia broncopolmonare si è avuta rispettivamente in 39 di 117 neonati (33.3%) e in 57 di 112 (50.9%), (differenza di rischio assoluto, -17.6 punti percentuali; 95% CI, da -30.2 a -5.0). La morte si è verificata in 19 di 136 neonati (14.0%) e in 25 di 137 (18.2%), rispettivamente (differenza di rischio assoluto, -4.3 punti percentuali; 95% CI, da -13.0 a 4.4). I tassi di eventi avversi erano simili nei 2 gruppi. I risultati delle analisi di sottogruppo erano coerenti con i dati complessivi, con l'eccezione di una differenza potenziale legata al sesso che suggeriva un esito migliore per i maschi rispetto alle femmine nel gruppo attesa.

Conclusioni

La condotta di attesa per PDA nei neonati gravemente prematuri è non inferiore al trattamento precoce con ibuprofene rispetto a enterocolite necrotizzante, displasia broncopolmonare da moderata a severa, o morte all'età cronologica di 36 settimane.

Altri studi sull'argomento

Il dotto arterioso pervio è comune nei neonati pretermine ed è associato ad un aumento di mortalità e morbilità neonatali, displasia broncopolmonare (BPD), enterocolite necrotizzante (NEC) ed emorragia intraventricolare (IVH). Le prove a sostegno che la chiusura indotta dal trattamento farmacologico, peraltro non privo di effetti avversi, porti anche ad una riduzione della mortalità e morbilità neonatale sono limitate e contraddittorie. È anche controverso se il trattamento precoce mirato del PDA emodinamicamente significativo (hs) migliori gli esiti clinici. Un ulteriore elemento di complessità è dato dalla mancanza di una definizione coerente di PDA emodinamicamente significativo e da un approccio terapeutico basato principalmente sul diametro del PDA; infatti, il diametro del PDA, spesso utilizzato come criterio di inclusione negli studi, potrebbe non essere un indicatore affidabile di PDA emodinamicamente significativo nonostante sia comunemente utilizzato per guidare le decisioni terapeutiche [1]. Una revisione Cochrane del 2020 che ha incluso 14 RCT con 910 neonati arruolati, si è posta l'obiettivo di valutare efficacia e sicurezza delle strategie di trattamento precoce versus condotta di attesa per il PDA-hs nel ridurre mortalità e morbilità nei neonati pretermine. L'analisi ha mostrato che il trattamento precoce (entro 7 giorni) o molto precoce (entro 72 ore) del PDA-hs probabilmente non riduce la mortalità nei pretermine (evidenza di certezza moderata). Il trattamento farmacologico precoce del PDA-hs può aumentare l'esposizione agli antinfiammatori non steroidei (NSAID) (evidenza di certezza bassa) senza verosimilmente ridurre malattia polmonare cronica (CLD) (evidenza di certezza moderata), grave IVH o NEC (evidenza di certezza bassa). Non è certo se il trattamento farmacologico molto precoce del PDA-hs aumenti l'esposizione a NSAID (evidenza di certezza molto bassa). Il trattamento molto precoce non riduce la legatura chirurgica, IVH grave o NEC (evidenza di certezza moderata), e può non ridurre CLD o deficit di neurosviluppo (evidenza di certezza bassa). Gli autori concludono che sono neces-

sari nuovi ampi studi che includano prematuri ad elevato rischio di morbidità correlate al PDA, con potenza adeguata agli esiti importanti per i pazienti e che siano minimamente contaminati da trattamento open-label, per verificare se il trattamento precoce mirato del PDA-hs migliori gli esiti clinici [2]. Nell'ultima revisione della Cochrane Neonatale sono state riassunte le evidenze disponibili sugli interventi, farmacologici e no, sulla prevenzione del PDA e complicanze correlate, e sugli interventi per il trattamento del PDA sintomatico o asintomatico nei neonati pretermine (<37 settimane) o basso peso alla nascita (< 2.500g). La ricerca, estesa al 20 ottobre 2022, ha incluso 16 revisioni Cochrane, corrispondenti a 138 RCT e 11.856 neonati pretermine. Per il trattamento del PDA sintomatico, tutti gli inibitori delle prostaglandine disponibili mostrano di essere più efficaci nella chiusura del PDA rispetto a placebo o nessun trattamento. L'ibuprofene per via orale sembra essere il farmaco più efficace nella chiusura del PDA sintomatico (RR 0.62 IC 95% 0.44-0.86 evidenza di certezza moderata) e con minor incidenza di effetti avversi, in particolare il rischio di NEC è inferiore (RR 0.68 CI 95% 0.49-0.94) rispetto a indometacina e paracetamolo (certezza moderata) [3]. Una recente revisione sistematica con metanalisi ha raccolto 7 RCT (1.273 pazienti) pubblicati entro febbraio 2023, che hanno valutato una gestione d'attesa rispetto al trattamento attivo (farmacologico e/o chirurgico) mirato alla chiusura del PDA nei neonati prematuri. Punto di forza di questa revisione è l'esclusione degli studi in cui nel gruppo di controllo c'era un'incidenza > 25% per il trattamento di chiusura PDA in aperto post-randomizzazione. L'outcome primario era il rischio di mortalità per tutte le cause. Gli esiti secondari consistevano nell'incidenza di BPD (qualsiasi definizione), NEC (qualsiasi stadio), emorragia intraventricolare (IVH) (qualsiasi grado), retinopatia del prematuro (ROP) (qualsiasi stadio) e sepsi, la percentuale di neonati che necessitavano di intervento chirurgico di legatura del PDA o occlusione transcateretere, durata del supporto ventilatorio e durata della necessità di ossigeno supplementare. Per le valutazioni della qualità degli RCT è stato utilizzato lo strumento Cochrane Risk of Bias rivisto (RoB 2), 5/7 studi sono stati giudicati di alta qualità metodologica. La metanalisi, ha evidenziato che gli esiti di mortalità per tutte le cause, BPD, NEC, IVH, ROP, sepsi e la necessità di legatura chirurgica o occlusione transcateretere del PDA non differivano per la gestione attesa del PDA rispetto al trattamento attivo. Inoltre, i risultati erano gli stessi indipendentemente dal fatto che il trattamento attivo fosse stato iniziato a scopo profilattico o meno. Gli autori concludono che la gestione dell'attesa è paragonabile al trattamento attivo per quanto riguarda la mortalità e altri esiti clinici avversi nei neonati prematuri. La gestione dell'attesa evita i costi e gli effetti potenzialmente dannosi dei trattamenti farmacologici ma sono necessari futuri studi randomizzati su larga scala e in doppio cieco con una definizione coerente di PDA emodinamicamente significativo e focalizzati su sottogruppi ad alto rischio chiaramente delineati o su un successivo trattamento selettivo per valutare ulteriormente il ruolo della condotta d'attesa [4]. Jansen et al hanno pubblicato una revisione (includendo studi pubblicati sino ad aprile 2020) con l'obiettivo di studiare le caratteristiche dei pazienti sulle misure degli esiti rilevanti negli RCT che hanno valutato il trattamento farmacologico rispetto al placebo o al non intervento. Non sono state trovate differenze significative rispetto a broncodisplasia, enterocolite necrotizzante, sepsi, leucomalacia periventricolare, retinopatia del pretermine e mortalità tra il gruppo d'intervento e quello di controllo, sia nei vari sottogruppi

e indipendentemente dal farmaco utilizzato. Per quanto riguarda l'emorragia intraventricolare (IVH) di grado=>3 l'incidenza era inferiore nei trattati rispetto al placebo o non trattati (RR 0.77 IC95% 0.64-0.94) e nei sottogruppi di neonati con EG inferiori alle 28 settimane (RR 0.77 IC95% 0.61-0.98), con peso alla nascita <1.000g (RR 0.77 IC95% 0.61-0.97) e in quelli in cui il trattamento con Indometacina era iniziato entro le 24 ore dopo la nascita (RR 0.70 IC95% 0.54-0.90). Gli autori concludono che seppure la qualità di evidenza sia bassa, i risultati suggeriscono che il trattamento farmacologico del PDA riduca l'incidenza di IVH severa nei gravi pretermine, nei neonati di peso estremamente basso o se il trattamento con indometacina venga iniziato entro le 24 ore dalla nascita [5]. Un piccolo studio pilota condotto in Irlanda ha randomizzato 60 neonati <29 SG con un elevato score per PDA emodinamicamente significativo (PDAsc ≥5.0) a 36-48 ore di vita, a ricevere ibuprofene o placebo endovena. Il protocollo di studio non consentiva ulteriore terapia per PDA nelle prime 2 settimane. Sono stati rilevati il tasso di consenso, il trattamento open label, e i tassi di chiusura del PDA. L'outcome primario era costituito da CLD o morte. Su 83 famiglie approximate, 73 (88%) hanno fornito il consenso (13 neonati esclusi per PDAsc < 5); 30 neonati sono stati allocati a ibuprofene e 30 a placebo. 8 neonati (12%) hanno ricevuto trattamento open label nelle prime 2 settimane. Il tasso di chiusura del PDA a fine trattamento era 57% nel gruppo intervento e 17% nel gruppo controllo (P < .01), senza alcuna differenza nell'esito clinico primario. Secondo gli autori è fattibile utilizzare uno score PDA per il reclutamento, la percentuale di consenso è alta e il tasso di trattamento open-label è basso. Nel gruppo intervento, tuttavia, il tasso di chiusura del PDA è risultato basso [6]. Roze e altri hanno studiato gli effetti del trattamento precoce con ibuprofene nei pretermine con EG <28 settimane con PDA sulla sopravvivenza senza paralisi cerebrale a età corretta di 24 mesi. Sono stati randomizzati 228 neonati a ricevere entro 12 ore di vita ibuprofene o placebo in doppio cieco. A due anni di età corretta l'outcome è stato valutato in 108 di 114 (94.7%) dei trattati e in 102 di 114 (89.5%) tra i controlli. La sopravvivenza senza paralisi cerebrale a 2 anni di età corretta si è avuta in 77 di 108 (71.3%) nei trattati e in 73 di 102 (71.6%) dopo placebo (RR 0.98 IC95% 0.83-1.16; P=0.83) [7]. L'insieme dei dati, provenienti da studi di piccole dimensioni, con popolazione eterogenea per EG, entità del PDA e fattori di rischio, con tempi di intervento e outcome differenti, e con elevato tasso di trattamento off-label nei gruppi controllo, ad oggi non risponde alla questione, se, quando e come trattare il PDA nei pretermine.

Che cosa aggiunge questo studio

I risultati sembrano confermare la mancanza di effetti positivi sugli esiti clinici del trattamento farmacologico del PDA, già evidenziata in letteratura. La più elevata incidenza di BPD moderata - severa nel gruppo ibuprofene precoce e la possibile differenza legata al sesso, con esiti migliori nei maschi della condotta di attesa, richiedono ulteriori conferme.

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: Lo studio è di discreta qualità metodolo-

gica. La lista di randomizzazione è stata generata con un sistema web e stratificata per centro ed età gestazionale. Non è stato condotto in cieco per le caratteristiche delle due strategie confrontate. Le caratteristiche dei neonati e delle loro madri erano simili nei 2 gruppi, con l'eccezione di una maggior incidenza di sindrome HELLP (emolisi, enzimi epatici elevati, e piastrine basse) nelle madri del gruppo attesa. Non sono stati registrati persi al follow-up, che tuttavia si è concluso all'età postmestruale di 36 settimane. La non inferiorità del trattamento di attesa rispetto al trattamento precoce con ibuprofene è stata definita come differenza di rischio assoluto con un limite superiore dell'intervallo di confidenza unilaterale inferiore a 10 punti percentuali. L'arruolamento tuttavia si è concluso, per mancanza di finanziamento e lentezza del reclutamento, dopo la randomizzazione di 273 pazienti (48.4% del campione calcolato per escludere non-inferiorità), limitando la significatività dei risultati. L'analisi è stata eseguita sia per intention-to-treat, includendo tutti i pazienti randomizzati, che per-protocol, includendo nel gruppo di attesa anche i neonati che avevano ricevuto un trattamento farmacologico open-label secondo criteri prespecificati (1 caso), escludendo solo quelli che non rispettavano questi criteri (1 caso) o avevano presentato altre condizioni di esclusione (2), e nel gruppo ibuprofene i neonati che non avevano ricevuto la prima o seconda dose del farmaco (5). Sarebbe stata utile un'analisi del sottogruppo dei neonati senza trattamento off-label per verificare la coerenza dei risultati, data la composizione eterogenea del gruppo attesa. Un altro aspetto, sollevato da una lettera all'editore, riguarda l'utilizzo di paracetamolo a dosaggio analgesico sia nei neonati del gruppo ibuprofene (38%) che del gruppo di attesa (25%), farmaco utilizzato per la chiusura del dotto di Botallo e con potenziale effetto sinergico all'ibuprofene, che potrebbe aver determinato l'elevata incidenza di displasia broncopolmonare [8].

Esiti: esito considerato è clinicamente rilevante e ben definito, tuttavia la scelta di un esito composito, pone in secondo piano il peso dei singoli componenti, che in questo studio è rappresentato dalla displasia broncopolmonare; si segnala che l'emorragia intraventricolare, spesso valutata in questi studi, non è stata inclusa nell'esito primario.

Trasferibilità

Popolazione studiata: la maggioranza dei neonati arruolati era bianca e di età gestazionale superiore a 24 settimane. Poiché i neonati sono stati reclutati subito dopo la nascita, non sono stati esposti per tempi prolungati a shunt moderato-ampio e/o ventilazione invasiva, quindi i risultati potrebbero non essere generalizzabili a neonati di popolazione differente o sottoposti a ventilazione invasiva prolungata.

Tipo di intervento: l'intervento studiato è disponibile e realizzabile in Italia.

Conflitto di interesse: lo studio è stato finanziato dalla Netherlands Organization for Health Research and Development (project number, 843002622) e dal Belgian Health Care Knowledge Center.

expectant management of hemodynamically significant patent ductus arteriosus for preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Dec 10;12(12):CD013278. doi: 10.1002/14651858

3. Mitra S, de Boode WP, Weisz DE, Shah PS. Interventions for patent ductus arteriosus (PDA) in preterm infants: an overview of Cochrane Systematic Reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023 Apr 11;4(4):CD013588. doi: 10.1002/14651858

4. Cheema HA, Majeed Z, Hayat T, et al. Expectant management of patent ductus arteriosus for preterm infants: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J.* 2023 Aug 9:S0002-8703(23)00178-3

5. Jansen EJS, Hundscheid T, Onland W, et al. (2021) Factors Associated With Benefit of Treatment of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Pediatr.* 9:626262. doi: 10.3389/fped.2021.62626

6. El-Khuffash A, Bussmann N, Breatnach CR, et al. A pilot randomized controlled trial of early targeted patent ductus arteriosus treatment using a risk based severity score (The PDA RCT). *J Pediatr* 2021;229:127-33.

7. Rozé JC, Cambonie G, Le Thuaut A, et al. Effect of early targeted treatment of ductus arteriosus with ibuprofen on survival without cerebral palsy at 2 years in infants with extreme prematurity: a randomized clinical trial. *J Pediatr* 2021;233: 33-42.e2.

Scheda redatta dal gruppo di lettura di Milano:

Elena Arosio, Claudia Brusadelli, Riccardo Cazzaniga, Elena Groppali, Lucia Di Maio, Ines L'Erario, Laura Martelli, Maria Luisa Melzi, Ambrogina Pirola, Giulia Ramponi, Ferdinando Ragazzon, Patrizia Rogari, Federica Zanetto

1. El-Khuffash A, Levy PT, Gorenflo M, Frantz ID.: The definition of a hemodynamically significant ductus arteriosus. *Pediatr Res* 2019; 85:740-741.

2. Mitra S, Scrivens A, von Kursell AM, Disher T. Early treatment versus