

# Utilizzo dell'indometacina nella pervietà del dotto di Botallo

Simona Faraci\*, Grazia Scibilia\*\*

\*Medico in attesa di inserimento alla Scuola di Specializzazione in Pediatria; \*\*Specializzanda in Pediatria, Università di Messina

*Quaderni acp vuole offrire ai lettori un'ulteriore modalità per la lettura critica delle evidenze scientifiche. Presenteremo un riassunto strutturato di articoli di letteratura secondaria, quella, cioè, che valuta criticamente gli studi pubblicati su uno specifico quesito clinico. Viene qui analizzato un articolo di Sachin Shah pubblicato su Archimedes, la sezione degli scenari clinici di Archives Disease in Childhood (Sachin Shah. Should a prolonged or short course of indomethacin be used in preterm infants to treat patent ductus arteriosus? Arch Dis Child 2003; 88:1132-3).*

## Abstract

### Can a prolonged course of indomethacin increase treatment's efficacy of patent ductus arteriosus?

*In the paper published by "Archimedes" all inherent studies have been analysed. Definite recommendations could not be elaborated due to the lack of data regarding preterm infants. The Authors investigated the matter analysing also a Cochrane meta-analysis and a RCT study not included by "Archimedes", reaching nevertheless the same conclusions.*

Quaderni acp 2005; 12(3): 128-130

**Key words** Indomethacin. Ibuprofen. Patent ductus arteriosus. Preterm infant

*Un trattamento prolungato con indometacina può aumentarne l'efficacia nel trattamento della pervietà del dotto di Botallo? Una revisione su "Archimedes" ha analizzato gli studi che si sono posti il problema, ma per la scarsità di dati riguardanti i bambini di peso molto basso alla nascita non è riuscita a fornire raccomandazioni definitive. Le Autrici approfondiscono la ricerca commentando una metanalisi della Cochrane, stranamente non citata nel lavoro di "Archimedes", e un più recente RCT che, comunque, non modificano i messaggi conclusivi. A margine vengono presi in considerazione anche lavori sull'efficacia dell'ibuprofene nella terapia e nella prevenzione della pervietà del dotto di Botallo.*

**Parole chiave** Indometacina. Ibuprofene. Dotto arterioso di Botallo. Prematuro

## Background

Il dotto di Botallo nella circolazione fetale mette in comunicazione l'arteria polmonare con l'aorta e rimane aperto grazie alla bassa pressione di ossigeno e all'elevata concentrazione di prostaglandine (PG) nel sangue fetale. Alla nascita il dotto si chiude trasformandosi nel "legamento arterioso di Botallo".

Nel prematuro può rimanere aperto per l'elevata concentrazione di PG circolanti nonché per l'aumentata sensibilità alla loro azione vasodilatatrice, cosicché si determina uno shunt sinistro-destro con sovraccarico del circolo polmonare e conseguente alterazione dei vasi e del tessuto polmonare; la pervietà (PDA) può essere incompatibile con la vita, ma può manifestarsi anche con ritardo di crescita, astenia, ridotta tolleranza allo sforzo, dispnea. Nel bambino prematuro rappresenta una

delle principali cardiopatie (31% dei neonati di peso inferiore a 1500 g) predisponendo al rischio di emorragie cerebrali, enterocolite necrotizzante, displasia broncopulmonare e morte. L'indometacina (I) è un inibitore delle PG utilizzato nel trattamento del PDA nei pretermine.

## LA REVISIONE DI ARCHIMEDES

La revisione si è posta il problema se un ciclo prolungato con I possa aumentare la probabilità di chiusura definitiva del dotto, alla luce del fatto che i livelli di prostaglandina aumentano nelle 24-72 ore successive all'ultima dose, periodo che coincide con il maggiore rischio di riapertura del PDA.

## La domanda

In un bambino pretermine dovrebbe essere usata una terapia prolungata o

breve con I per il trattamento della pervietà del dotto arterioso di Botallo?

Gli Autori hanno formulato la domanda in quattro parti.

In un **bambino pretermine con pervietà del dotto arterioso** [PAZIENTE] è meglio una **cura prolungata con I** [INTERVENTO] o una **breve terapia convenzionale** [CONFRONTO] nella **prevenzione di ricadute e nel diminuire la necessità di una legatura chirurgica?** [OUTCOME]

## La ricerca e suoi risultati

La ricerca è stata eseguita su Medline (1996, Dec 2002) utilizzando come termini di ricerca "indomethacin" AND "patent ductus arteriosus" AND "infant, newborn".

Altri dati sono stati cercati su Cochrane Controlled Trials Register (Issue 4, 2002), EMBASE (1980, Dec 2002), CINAHL (1982, Dec 2002), riassunti pubblicati in *Pediatric Research* (1990-2002).

## Risultato della ricerca

Sono stati identificati cinque articoli rilevanti riportati in *tabella 1*.

## Commenti dell'Autore della revisione

I 5 RCT presi in considerazione differiscono nel dosaggio (sia nel trattamento con il ciclo breve che in quello prolungato), nel metodo diagnostico e nell'avvio del trattamento. Inoltre vi è una larga variabilità nell'età gestazionale, nel peso alla nascita e negli outcomes.

Nella maggioranza degli studi comunque l'incidenza degli effetti collaterali era minore nel ciclo di trattamento prolungato rispetto a quello più breve senza altre differenze tra i 2 gruppi in termini di morbilità.

Per corrispondenza:

Grazia Scibilia

e-mail: [graziellascibilia@yahoo.it](mailto:graziellascibilia@yahoo.it)

leggere e fare

TABELLA 1: CICLO DI INDOMETACINA PROLUNGATO VS BREVE NEL TRATTAMENTO DEL PDA NEL PRETERMINE

Autore, data e Paese	Pazienti	Tipo di studio (liv. di evidenza)	Outcomes	Risultati principali	Commenti sui lavori
Rhodes et al. 1988 USA (1)	70 pretermine < 1500 g randomizzati: 34 per un ciclo prolungato di I per una settimana e 36 con un ciclo breve (2 dosi di I). A tutti 2 dosi di I di 0,15 mg/kg ogni 12 ore. Il gruppo con terapia prolungata ha ricevuto in più 0,1 mg/kg una volta al giorno x 5 giorni.	Prospettico randomizzato controllato (livello 1b)	Chiusura dopo il 1° ciclo Recidiva di PDA Necessità di legatura	RR 1,11 (IC 95%: 0,77-1,61) RR 1,51 (IC 95%: 0,65-3,52) RR 2,12 (IC 95%: 0,20-22,30)	Non cecità. Nessuna differenza negli indici di mortalità.
Hammerman and Aramburo 1990 Israele (2)	39 bambini < 1500 g trattati con terapia standard di I (0,2 mg/kg/dose ogni 8 ore); ne sono stati poi randomizzati 20 per una terapia di mantenimento (0,2 mg/kg ogni 24 ore x 5 giorni) e 19 per placebo per 5 giorni.	Prospettico randomizzato controllato (livello 1b)	Chiusura dopo il 1° ciclo Recidiva di PDA Necessità di legatura	RR 1,22 (IC 95%: 0,90-1,66) RR 0,11 (IC 95%: 0,01-1,84) RR 0,14 (IC 95%: 0,02-1,00); NNT 3,0 (IC 95%: 2-12)	Doppio cieco. Non c'è stato incremento degli effetti tossici dell'I.
Rennie and Cooke 1991 UK (3)	121 bambini < 2500 g con segni clinici di PDA randomizzati: 59 per una cura prolungata di I (0,1 mg/kg di I ogni 24 ore x 6 giorni) e 62 per una cura breve (0,2 mg/kg ogni 12 ore per 3 dosi totali).	Prospettico randomizzato controllato (livello 1b)	Chiusura dopo il 1° ciclo Recidiva di PDA Necessità di legatura	RR 1,16 (IC 95%: 0,99-1,36) RR 0,61 (IC 95%: 0,32-1,17) RR 0,58 (IC 95%: 0,27-9,10)	Non cecità. Non è stata utilizzata l'ecocardiografia per accertare il PDA. L'alto tasso di mortalità nel gruppo con terapia prolungata di I, non direttamente correlato al trattamento: la maggior parte è deceduta dopo il primo mese.
Tammela et al. 1999 Finlandia (4)	61 bambini con età gestazionale di 24-32 settimane randomizzati: 31 per un ciclo breve di I (3 dosi di 0,2, 0,1 e 0,1 mg/kg in 24 ore); 30 per un ciclo prolungato (0,1 mg/kg ogni 24 ore per 7 giorni). Ecocardiografie a 3, 9 e 14 giorni dall'inizio del trattamento.	Prospettico randomizzato controllato (livello 1b)	Chiusura dopo il 1° ciclo Necessità di legatura Necessità di 2° ciclo	RR 0,71 (IC 95%: 0,54-0,93) Incremento della necessità di intervento chirurgico nel gruppo con terapia prolungata [RR 4,65 (IC 95%: 1,09-19,78); NNH 4,0 (IC 95%: 2-20)] RR 1,03 (IC 95%: 0,37-2,85)	Cecità solo per l'assegnazione del trattamento. Nessuna differenza nel tasso di mortalità.
Lee et al. 2001 Singapore (5)	140 bambini < 1500 g con PDA sintomatico maggiore o uguale a 1,5 mm, randomizzati: 70 per terapia convenzionale con I (0,2 mg/kg/dose ogni 12 ore per 3 dosi) e 70 per basse dosi di I per un periodo prolungato (0,1 mg/kg ogni 24 ore per 6 dosi).	Prospettico randomizzato controllato (livello 1b)	Chiusura dopo il 1° ciclo Necessità di legatura	RR 1,02 (IC 95%: 0,87-1,27) RR 0,62 (IC 95%: 0,27-1,39)	Non cecità. Analisi secondo l'Intention to Treat. Nessuna differenza nel tasso di mortalità.

In teoria, una breve terapia con **I** sopprime l'azione dilatatrice dei prostanoidi e facilita la chiusura del dotto. Questa transitoria soppressione però potrebbe non lasciare tempo sufficiente per l'anatomica chiusura del dotto, specialmente nei bambini con basso peso alla nascita, nei quali il PDA è molto più sensibile alle PG e non si chiude così tenacemente come nei bambini nati a termine ed è più suscettibile a una riapertura. Questo teorico vantaggio non si è comunque ritrovato in tutti gli studi. Ulteriori studi sono necessari nel determinare il regime migliore e la giusta dose di **I**, specialmente nei bambini, alla nascita, di peso < 1000 g.

Gli Autori auspicano un trial con quattro bracci di trattamento: trattamento breve o lungo di **I** in bambini entro i primi 7 giorni dalla diagnosi ecocardiografica di PDA e trattamento breve o lungo in bambini con PDA quando la condizione diventa clinicamente sintomatica. L'outcome potrebbe essere la mortalità e la necessità di legatura chirurgica.

#### COMMENTI ALLA REVISIONE DI ARCHIMEDES

**1.** Gli Autori non hanno preso in considerazione una revisione Cochrane (6) che si era posta gli stessi obiettivi di ricerca; nella revisione erano stati analizzati 4 degli studi (1-4) presi in considerazione nell'articolo recensito in quanto il lavoro di Lee (5) è stato pubblicato dopo la revisione della Cochrane. La metanalisi effettuata conclude che nei pretermine con PDA il trattamento prolungato con **I** rispetto al ciclo breve ha un effetto borderline nel ridurre la percentuale di riapertura del dotto [RR 0,54 (IC 95%: 0,3-0,99); RD: 0,12 (IC 95%: 0,24 - 0,01); NNT = 8 (IC 95%: 4 - 100)] e può essere associato a un aumentato rischio di patologia polmonare cronica [RR 2,24 (IC 95%: 0,98 - 5,12); RD 0,24 (IC 95%: 0,01 - 0,47)]. Tuttavia il ciclo prolungato appare ridurre il rischio di emorragia intraventricolare severa [RR 0,49 (IC 95%: 0,25 - 0,98); RD -0,12 (IC 95%: 0,24 - 0,01); NNT 8 (IC 95%: 4 - 100)] e compromissione renale [RR 0,52 (IC 95%: 0,34 - 0,81); RD -0,20 (IC 95%: -0,33 - 0,08); NNT 5 (IC 95%: 3 - 13)], ma per la scarsità di dati riguardanti

bambini di peso molto basso alla nascita sulla base di questi studi non è possibile fornire raccomandazioni definitive.

**2.** Utilizzando la stessa strategia di ricerca degli Autori su Medline, tramite PubMed abbiamo trovato un più recente trial randomizzato pubblicato da Lee (7) in cui non veniva raccomandato l'uso del ciclo prolungato di **I** sulla base di uno studio eseguito in 140 prematuri, 69 dei quali trattati alla dose convenzionale di 0,2 mg/kg/dose ogni 12 ore per 3 dosi vs 71 con 0,1 mg/kg/dose al dì per 6 dosi avendo come outcome primario la chiusura del dotto (68% vs 72%; IC 95%: -19% - 11%) e come outcomes secondari la necessità di un secondo ciclo di terapia (24% vs 19%), la legatura chirurgica (16% vs 10%), gli effetti collaterali (oliguria transitoria 31% vs 9%, NEC 1,4% vs 7%).

In alternativa all'**I** diversi studi negli ultimi anni propongono, per il trattamento del PDA, l'uso dell'ibuprofene in vena con lo scopo di evitare possibili complicanze dell'**I** causate dalla riduzione del flusso ematico a livello renale, gastrointestinale, cerebrale.

Ohlsson (8) ha pubblicato una revisione sistematica sull'uso dell'ibuprofene nel trattamento del PDA nei pretermine e/o nei neonati di peso basso (LBW) per determinare l'efficacia e la sicurezza dell'ibuprofene rispetto all'**I**. Ha concluso che l'**I** dovrebbe rimanere ancora il trattamento di scelta nel PDA, dal momento che non si rileva differenza statisticamente significativa sia per l'outcome primario (chiusura del dotto) nei 2 gruppi [RR 0,92 (IC 95%: 0,69 - 1,22)] né per mortalità, legatura chirurgica, e altre complicanze. Inoltre, sebbene l'ibuprofene riduca il rischio di oliguria [NNT 9 (IC 95%: 5 - 14)], può però aumentare il rischio di patologia polmonare cronica [RR 1,37 (95% CI 1,01 - 1,86); NNH 7 (IC 95%: 3 - 100)] e di ipertensione polmonare (3 casi).

**4.** A margine ci sembra utile segnalare la questione della profilassi con ibuprofene in vena entro le prime 6 ore di vita: è stata dimostrata (8) l'efficacia dell'ibuprofene (10 mg/kg seguito da 2 dosi di 5 mg/kg dopo 24 e 48 ore) rispetto al placebo [84% vs 60% (RR 1,40. IC 95%: 1,23 - 1,59)], senza differenza significativa di

emorragia intraventricolare [8% vs 9% (RR 0,97. IC 95%: 0,51 - 1,82)]. Segnalando invece una riduzione del flusso urinario e un aumento di creatinemia nel gruppo dei trattati. Gournay (9) ha dovuto interrompere lo studio prematuramente dopo aver arruolato 135 bambini per 3 casi di ipertensione polmonare grave e ha concluso che la profilassi, pur riducendo la necessità di intervento chirurgico da 6 (9%) a 0 (p=0.03) e la percentuale di emorragia intraventricolare severa da 15 (23%) a 7 (11%) (p=0.10), non migliorava la sopravvivenza (71% vs 72%) a causa dell'alta frequenza di complicanze. Entrambi gli studi sollevano il dubbio se il potenziale beneficio che si vuole ottenere con la chiusura profilattica del dotto giustifica l'esposizione di tutti i bambini a un farmaco del quale circa 2/3 di loro non avrebbe avuto bisogno e che ha effetti collaterali potenzialmente più seri della condizione che si tenta di prevenire. ♦

#### Bibliografia

- (1) Rhodes PG, Ferguson MG, Reddy NS. Effects of prolonged versus acute indomethacin therapy in very low birth infants with patent ductus arteriosus. *Eur J Pediatr* 1988;147:481-4.
- (2) Hammerman C, Aramburo MJ. Prolonged indomethacin therapy for the prevention of recurrences of patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 1990;117:771-6.
- (3) Rennie JM, Cooke RWI. Prolonged low dose indomethacin for persistent ductus arteriosus of prematurity. *Arch Dis Child* 1991;66:55-8.
- (4) Tammela O, Ojala R, Iivainen T, et al. Short versus prolonged indomethacin therapy for patent ductus arteriosus in preterm infants. *J Pediatr* 1999; 134:552-7.
- (5) Lee J, Rajadurai S, Wong KY, et al. Comparing two indomethacin dosing regimes for treating patent ductus arteriosus (PDA): a randomised controlled trial. *Pediatr Research* 2001;49:387A.
- (6) Herrera C, Holberton J, Davis P. Prolonged versus short course of indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(4).
- (7) Lee J, Rajadurai VS, Tan KW et al. Randomized trial of prolonged low-dose versus conventional-dose indomethacin for treating patent ductus arteriosus in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2003;112:345-50.
- (8) Ohlsson A, Walia R, Shah S. Ibuprofen for the treatment of a patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(2).
- (9) Gournay V, Roze JC, Kuster A, Daoud P, Cambonie G, et al. Prophylactic ibuprofen versus placebo in very premature infants: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004 nov 27; 364:1939-44.