

MeB – Pagine Elettroniche

Volume VIII

Novembre 2005

numero 9

APPUNTI DI TERAPIA

Effetto dell'ossido nitrico inalato nei nati pretermine con grave insufficienza respiratoria

di Giorgio Bartolozzi

Indirizzo per corrispondenza: bartolozzi@unifi.it

L'inalazione di ossido nitrico è ancora un tipo di trattamento molto discusso per i nati pretermine con grave insufficienza respiratoria.

E' ormai conoscenza comune che l'ossido nitrico liberato nel nostro organismo gioca un ruolo chiave nel funzionamento di molti sistemi e che la sua mancanza altera lo sviluppo del parenchima polmonare e vascolare. Sia le malattie croniche polmonari che le emorragie intraventricolari e la leucomalacia periventricolare nei pretermine si associano ad alterazioni successive del neurosviluppo. Da queste conoscenze deriva il suggerimento che l'inalazione di ossido nitrico esogeno possa proteggere l'apparato respiratorio e il sistema nervoso centrale durante le iniziali fasi critiche dello sviluppo, in modo da migliorare il destino nei nati pretermine.

In una ricerca precedente, randomizzata, controllata, eseguita in un singolo centro (**Schreiber MD et al**, 2003), in pretermine con sindrome da alterazione respiratoria, l'inalazione di ossido nitrico ridusse il rischio di morte e di malattia cronica polmonare, insieme a una diminuzione dell'emorragia intraventricolare e della leucomalacia periventricolare.

Nel fascicolo del New England Journal of Medicine del 7 luglio 2005 vengono pubblicati due lavori, per stabilire l'utilità dell'ossido nitrico nei pretermine con insufficienza respiratoria, ma i risultati che essi riportano sono fortemente contrastanti.

Nella pubblicazione di Mestan, dell'Università di Chicago (**Mestan KKL, Marks JD, Hecox K et al**. *Neurodevelopment outcomes of premature infants treated with inhaled nitric oxide*. N Engl J Med 2005, 353:23-32) viene riportata una ricerca prospettica, longitudinale in 138 pretermine (con una sopravvivenza dell'82%): 17 su 70 lattanti (24%), che avevano ricevuto l'inalazione di ossido nitrico presentarono esiti neurologici gravi, contro 31 di 68 pretermine (46%) del gruppo placebo (rischio relativo 0,53; intervallo di confidenza 95% da 0,33 a 0,87; P=0,01). In conclusione Mestan et al. riportano un miglioramento dello sviluppo neurologico nei due anni successivi, nei soggetti trattati con ossido nitrico.

Invece Van Meurs in una ricerca multicentrica (**Van Meurs KP, Wright LL, Ehrenkranz RA et al**. *Inhaled nitric oxide for premature infants with severe respiratory failure*. N

Engl J Med 2005, 353:13-22) su 420 neonati, nati prima della 34° settimana di gestazione, con un peso alla nascita da 401 a 1500 g e con insufficienza respiratoria, più di 4 ore dopo il trattamento con surfactante, o ricevono il placebo con un'inalazione simulata o inalano ossido nitrico (da 5 a 10 parti per milione). La percentuale delle morti o della displasia broncopolmonare fu dell'80% nel gruppo trattato con ossido nitrico e dell'82% nel gruppo placebo (rischio relativo 0,97%: intervallo di confidenza 95% da 0,86 a 1,06; P=0,52). Nei nati con peso superiore ai 1000 grammi, non sono state osservate significative differenze nelle percentuali di emorragia intracranica grave o di leucomalacia periventricolare, mentre in quelli di peso inferiore ai 1000 grammi il trattamento con l'inalazione di ossido nitrico si accompagnò a una più alta mortalità e a una percentuale aumentata di emorragia intracranica grave. Viene concluso che l'uso dell'ossido nitrico inalato nei nati da parto prematuro con un peso inferiore ai 1500 g non diminuisce l'incidenza delle morti o della displasia broncopolmonare. Sono necessari ulteriori studi per determinare se l'ossido nitrico inalato porti beneficio a nati di 1000 g o più.

Per cercare di spiegare questi risultati contrastanti viene riportato inoltre un editoriale di Martin e Walsh, ricercatori che si sono interessati in precedenza dell'argomento (**Martin RJ, Walsh MC**. *Inhaled nitric oxide for preterm infants – Who benefits ?*. N Engl J Med 2005, 353:82-4).

Nonostante che le due ricerche riguardino una stessa sostanza, esse hanno poco in comune. Mestan et al. studiano neonati con un peso medio di 992 g e un'età gestazionale di 27,4 settimane, mentre Van Meurs et al. hanno trattato neonati considerevolmente più piccoli (peso medio 839 g) e meno maturi (età gestazionale media 26 settimane): è inutile ricordare che 150 g e 1,4 settimane di differenza rappresentano per un neonato fortemente pretermine elementi di estrema, decisiva importanza. Va ricordato inoltre che i neonati, studiati da Van Meurs et al. hanno nel 47% (poco meno della metà) un peso inferiore a 750 g (242 g meno del peso medio dei pretermine studiati da Mestan et al.). Anche l'indice medio di ossigenazione dimostra una maggior compromissione respiratoria nei pretermini studiati da Van Meurs (7 contro 20, quando un indice inferiore a 10 riflette una malattia lieve, un indice fra 10 e 20 una sofferenza moderata e un indice superiore a 20 la presenza di un distress respiratorio molto grave).

Contro una letalità del 44% nel gruppo di Van Meurs troviamo una letalità del 22,5% nel gruppo di Mestan.

Ne deriva che la spiegazione più plausibile è che i risultati discordanti degli effetti dell'ossido nitrico sia legata alla gravità della malattia per cui la somministrazione di ossido nitrico inalato a pretermine criticamente ammalati con insufficienza respiratoria non migliora la prognosi.

Nello studio di Van Meurs et al. l'analisi del sottogruppo di bambini con peso alla nascita di 1000 g o meno rileva un'alta

incidenza di emorragie gravi o di lesioni ischemiche cerebrali nel gruppo trattato con ossido nitrico. Poiché non sappiamo se questi neonati molto ammalati avessero un'emorragia cerebrale prima della loro esposizione all'ossido nitrico, possiamo ritenere che l'inattivazione delle piastrine, indotta dall'ossido nitrico inalato, possa aver esacerbato una preesistente complicazione.

Esiste inoltre una forte differenza nella composizione razziale dei due studi: il 70% nel gruppo di Mestan et al. E il 35% nel gruppo di Van Meurs et al. erano neri. Oggi, attraverso gli studi di farmacogenomica, sappiamo che esistono delle differenti risposte biologiche ai farmaci in diversi gruppi razziali, anche se fino a oggi non è stato dimostrato alcun effetto della razza sull'ossido nitrico.

Come abbiamo visto, la prova di Mestan et al è stata condotta in un singolo centro, mentre quella di Van Meurs, oltre a riguardare un numero di soggetti circa 4 volte superiore, ha interessato molti centri. La somministrazione del farmaco è stata fatta in cieco e così la valutazione degli elementi prognostici, in modo da ridurre al massimo la possibilità di errori nella valutazione della prognosi. Tuttavia anche con queste precauzioni, le piccole prove è stato visto che sovrastimano gli effetti del trattamento, in confronto agli studi multicentrici (Kjaergard LL et al, Ann Int Med 2001;135:982-9): un rilievo di cui debbono tener conto, se già non lo conoscono, i nostri cultori dell'EBM quando eseguono le loro, così utili, valutazioni.

Due ulteriori studi sull'effetto dell'ossido nitrico nei pretermine con insufficienza respiratoria sono in corso e a uno di questi partecipa uno dei due autori dell'editoriale: vedremo quali ulteriori chiarificazioni porteranno questi nuovi studi.

Considerazioni personali

Indipendentemente dai risultati, apparentemente contrastanti dei due studi, quello che risulta dalla lettura delle due pubblicazioni è l'accuratezza nella programmazione iniziale della ricerca e lo sforzo nel ridurre al massimo le valutazioni soggettive dei risultati, con il ricorso a tutti i livelli della metodologia in cieco.

Tuttavia, nonostante l'apparente discrepanza delle due pubblicazioni, è possibile anche per il clinico trarre alcune conclusioni:

- L'aumento nella letalità e nell'incidenza delle emorragie cerebrali e delle lesioni ischemiche cerebrali nel sottogruppo dei nati con peso di 1000 g inferiore, trattato con ossido nitrico, non può essere ignorato. Esso può riflettere, come dicono gli estensori dell'editoriale, la produzione di prodotti tossici, come il perossinitrito, derivato dalla combinazione dell'ossido nitrico con le alte concentrazioni di ossigeno, alle quali vengono sottoposti questi gravi neonati.
- D'altra parte neonati pretermine meno gravi possono beneficiare del trattamento con ossido nitrico, a breve o lungo termine.
- Sulla base dei risultati, è prudente evitare di usare l'ossido nitrico inalato nei pretermine nella prima settimana di vita.
- I benefici e i rischi dell'ossido nitrico inalato necessitano comunque di ulteriori studi prima che il loro uso venga

esteso a tutti i centri.