



primo piano

Patti, Ghirardello

Survey sulle pratiche transfusionali nei neonati pretermine in Europa

pag. 5

GdS Analgesia e Sedazione del Neonato

Iantorno, Signoretti, Lago, Garetti, Merazzi, Arenga, Levat

Efficacia e sicurezza della dexmedetomidina per l'analgesia e la sedazione in neonatologia

pag. 12

GdS Cure Palliative Perinatali

A cura del Comitato di Coordinamento del GdS CPPn SIN

Le cure palliative perinatali in Italia: a che punto siamo?

pag. 14

dalle Regioni/ Puglia-Basilicata

Cafagna, Carlucci, De Cosmo, Martinelli, Rinaldi, Scorrano, Pesce, Baldassarre

I disturbi del comportamento alimentare nei neonati ex-pretermine: quanto ne sappiamo?

pag. 20

dalle Regioni/Lazio

Fabiano, Di Lallo, Cannioto, Costa, Maragliano, Roma, Scapillati, Di Paolo

L'importanza della registrazione dei dati neonatali

pag. 22

BIG DATA E INTELLIGENZA ARTIFICIALE IN NEONATOLOGIA: SIAMO PRONTI?

Coscia

pag. 3



SIN
Società Italiana di Neonatologia
PROVIDER N.° 856

PRESIDENTE
Luigi Orfeo

XXX CONGRESSO NAZIONALE
SOCIETÀ ITALIANA di
NEONATOLOGIA

VI CONGRESSO NAZIONALE
SOCIETÀ ITALIANA di
NEONATOLOGIA INFERMIERISTICA

29 | 31 OTTOBRE 2024
Padova Congress



Società Italiana di
Neonatologia

PROVIDER N.° 556

PRESIDENTE
Luigi Orfeo

**SAVE
THE DATE**

XXX CONGRESSO NAZIONALE
**SOCIETÀ ITALIANA di
NEONATOLOGIA**

VI CONGRESSO NAZIONALE
SOCIETÀ ITALIANA di
NEONATOLOGIA INFERMIERISTICA

29 | 31 OTTOBRE 2024

Padova Congress

BIG DATA E INTELLIGENZA ARTIFICIALE IN NEONATOLOGIA: SIAMO PRONTI?

Alessandra Coscia

S.C. Neonatologia Universitaria, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino

Quando si pensa alla Neonatologia moderna e alla Terapia Intensiva Neonatale (TIN), è fondamentale ricordare il ruolo rivestito dalla tecnologia nell'evoluzione di questa branca medica. Negli scorsi decenni è stata fatta una scommessa, ovviamente supportata da dati scientifici: valorizzare le potenzialità dei piccoli pazienti, in particolare nel campo della ventilazione, che è stata completamente rivoluzionata rispetto all'epoca pionieristica della TIN. Questo campo è stato il primo esempio di stretta collaborazione fra saperi, quello dei clinici e quello bioingegneristico e informatico e costituisce una realtà in continua evoluzione. Collaborazione tra saperi che consente di individuare soluzioni terapeutiche sempre più rispettose del singolo paziente, atte non a "sostituirsi" alle sue funzioni vitali, ma a "supportare" ciò che già c'è. Nel tempo, infatti, si è sviluppato un approccio al neonato che cerca di ridurre l'invasività degli interventi, proteggendolo a 360°, con particolare attenzione al sistema nervoso ancora in sviluppo. Qui si inseriscono le potenzialità di *Big Data*



e Intelligenza Artificiale (IA), che dovrebbero costituire elementi di ulteriore miglioramento, permettendo l'introduzione di algoritmi, che, registrando e integrando, momento per momento, una serie di parametri derivati dal piccolo paziente, permetteranno di calibrarsi a lui e fornire il supporto proporzionato alle sue esigenze.

Le possibili applicazioni dell'IA in Neonatologia

"Il tempo per pensare all'applicazione dell'IA in Terapia Intensiva Neonatale è "ora", per non rischiare di perdere una possibilità importante di sviluppo", afferma K. Beam e il gruppo dell'*Harvard Medical School di Boston* nel loro recente articolo¹.

Ma quali sono i possibili ambiti di applicazione? Il primo è l'**interpreta-**

zione sempre più precisa delle immagini o delle tracce sonore. Anche l'ambito neonatologico si avvantaggia, come il mondo dell'adulto, del continuo aggiornamento tecnologico delle strumentazioni di *imaging*, come gli ecografi e le apparecchiature per la valutazione della retina. A tal riguardo, esistono progetti ad hoc che prevedono l'uso di algoritmi per effettuare diagnosi precoci o stabilire la migliore modalità di intervento. Per fare alcuni esempi, ci sono studi sull'utilizzo del *deep learning* nell'interpretazione delle immagini retiniche per una diagnosi più precisa e tempestiva di Retinopatia della Prematurità (ROP)² o sull'uso dell'IA nell'analisi di immagini video per la valutazione del dolore procedurale³. Proprio in Italia,

inoltre, un gruppo di medici e ricercatori del Centro NINA dell'Ospedale S. Chiara di Pisa e dell'Istituto di Scienza e delle Tecnologie dell'Informazione del CNR ha realizzato un algoritmo di IA il cui scopo è quello di raccogliere *database* di tracce sonore di pianto neonatale, per decodificarle e permettere una diagnosi precoce di patologie associate a un particolare tipo di pianto.

Un secondo possibile ambito di applicazione dell'IA è lo **sviluppo di modelli predittivi**, che permettano di identificare alcune patologie in fase presintomatica e quindi di intervenire precocemente. Una recente revisione sistematica di McAdams e coll.⁴ ha fatto il punto sugli studi di questo tipo in ambito neonatologico. Le patologie su cui si stanno

valutando nuovi modelli predittivi basati sull'IA sono soprattutto la sepsi neonatale tardiva, la NEC, la BPD, l'IVH e l'insufficienza renale acuta, tutte patologie gravi che incidono sulla prognosi a breve e a lungo termine e che si avvantaggerebbero di una diagnosi e di un intervento precoci. Infine, si potrà ottenere una **integrazione real-time di dati di monitoraggio con dati sempre più numerosi e complessi**, provenienti contemporaneamente da nuovi sistemi, come rilevazione di doppia saturazione e indice di perfusione, spettroscopia NIRS, cardiometria elettrica, aEEG, variabilità della frequenza cardiaca, monitoraggio complesso della funzionalità respiratoria (tomografia a impedenza

segue da pag. 3

elettrica, pletismografia induttiva respiratoria ed ecografia polmonare semiquantitativa) e monitoraggio metabolico. Un ulteriore apporto verrà dalla quantificazione e caratterizzazione di dati biologici, provenienti da genomica, epigenomica, metabolomica e proteomica, che sono ora fattibili rapidamente e a basso costo. Come affermano Pammi e colleghi⁵, progressi significativi nei metodi di integrazione di questi **set di dati multi-omici** mediante il *machine learning* ci promettono una visione olistica della patogenesi delle malattie e di individuare biomarcatori per la diagnosi e la prognosi delle malattie. Nel loro insieme, queste applicazioni permetteranno di migliorare l'individualizzazione e la precisione degli interventi sul neonato pretermine.

L'IA non sostituisce i professionisti sanitari nelle cure neonatali

Le sperimentazioni dell'IA nel mondo neonatologico sono tante, ma per ora si stanno per lo più analizzando potenzialità, limiti e affidabilità dei sistemi sviluppati. Insomma, la strada prima dell'approdo alla clinica vera e propria è ancora lunga. Per aprire alle future implementazioni potrebbe essere, però, utile iniziare a **lavorare sul substrato culturale** di chi opera in ambito neonatologico. Prima di introdurre questi strumenti nella pratica clinica, è necessario che medici e infermieri siano ben consci di quale ruolo debba avere l'IA in Medicina. Gli esperti del settore, come Federico Cabitza, professore Associato di Interazione Uomo-Macchina all'U-

niversità di Milano-Bicocca, ed Eugenio Santoro, responsabile del Laboratorio di Informatica Medica dell'Istituto Mario Negri di Milano, affermano, infatti, che i sistemi di IA possono essere di supporto ai professionisti sanitari nel processo decisionale, senza sostituire i professionisti sanitari stessi: il processo decisionale e di cura, infatti, è multidimensionale e richiede anche competenze comunicative, psicologiche, relazionali, oltre che etiche e deontologiche. Per lo stesso motivo, non si dovrebbe parlare con leggerezza di "personalizzazione", concetto più ampio rispetto a quello di individualizzazione e di precisione. La personalizzazione ha una dimensione relazionale tra i professionisti sanitari, il neonato e la sua famiglia, aspetto che va assolutamente salvaguardato, in particolare in campo neonatologico. Ambito, quello relazionale, che non può essere affidato all'IA.

Come favorire l'implementazione?

Comprendere il ruolo di supporto dell'IA nella pratica quotidiana clinica può favorire l'accettazione della nuova tecnologia da parte degli operatori sanitari, ma non è sufficiente per supportarne **l'implementazione**. Quest'ultimo processo richiede un **processo normativo e sperimentale ad hoc**. Tutte le nuove tecnologie, anche quelle che si avvalgono dell'IA, devono essere sottoposte a valutazione del rapporto costo-beneficio prima della loro introduzione nella pratica clinica e a criteri di tecno-vigilanza, come avviene per i farmaci e per ogni tipo di



tecnologia. Per poter implementare le nuove tecnologie basate sull'IA, è necessario che si lavori su tre fronti:

- la stretta collaborazione tra i Centri di Ricerca, gli Atenei e le realtà cliniche, per la condivisione dei dati e la discussione trasparente sulle potenzialità e sui limiti dei nuovi strumenti;
- il lavoro delle Società Scientifiche, che dovranno sviluppare raccomandazioni per l'utilizzo più adeguato ed etico di questi strumenti e pensare a percorsi di formazione per gli operatori e, magari, anche per i pazienti e le famiglie;
- la regolamentazione, che coinvolga tutti i soggetti istituzionalmente preposti.

Il ruolo dei genitori

Nel 2018 l'*European Foundation for the Care of Newborn Infants* (EFCNI) ha pubblicato gli Standard Europei di Cura per la Salute del Neonato, frutto di un progetto monumentale, che ha visto la collaborazione di circa 220 professionisti sanitari e rappresentanti dei genitori, provenienti da 30 Paesi. Uno degli aspetti proposti è un modello di cura centrato sul bambino e sulla sua famiglia, che unisca alla tecnologia la cura della relazione. Sarebbe, quindi, utile informare anche i genitori rispetto alle potenzialità dell'IA in Neo-

natologia, oltre che sui suoi limiti.

Inoltre, le Associazioni dei genitori e i loro Coordinamenti nazionali e internazionali, con la loro peculiare prospettiva, potrebbero agire sinergicamente con i professionisti sanitari nel contribuire a individuare le nuove tecnologie da implementare e nel sostenere istituzionalmente il diritto, per i propri figli e per le famiglie, a strumenti di cura il più possibile aggiornati.

Gli aspetti normativi

Implementare una nuova tecnologia capace di supportare le scelte mediche richiede sempre un certo lavoro di carattere **regolamentativo**. Nello specifico dell'applicazione dell'IA alla Neonatologia e alla TIN, un aspetto molto positivo è il fatto che **l'Unione Europea**, prima al mondo, abbia approvato, nel marzo 2024, la legge sull'IA, che ha tentato di classificare le tecnologie a seconda del grado di rischio e ha sottolineato la necessità di stabilire requisiti giuridici in relazione a dati e *governance* dei dati, documentazione e conservazione, trasparenza e fornitura di informazioni agli utenti, sorveglianza umana, robustezza, accuratezza e sicurezza. Una volta che ci saranno applicazioni pronte per l'uso in clinica, poi, è necessario che

il Ministero della Salute stabilisca i requisiti giuridici, normativi ed autorizzativi e si doti di un centro di *governance* ad hoc.

Bibliografia

1. Beam K. et al. *Artificial intelligence in the neonatal intensive care unit: the time is now. Journal of Perinatology* 2023; <https://doi.org/10.1038/s41372-023-01719-z>.
2. Ramanathan A. et al. *Artificial intelligence for the diagnosis of retinopathy of prematurity: A systematic review of current algorithms. Eye* (2023) 37:2518-2526.
3. Chen X et al. *Video-Based versus On-Site Neonatal Pain Assessment in Neonatal Intensive Care Units: The Impact of Video-Based Neonatal Pain Assessment in Real-World Scenario on Pain Diagnosis and Its Artificial Intelligence Application. Diagnostics* 2023,13,2661.
4. McAdams RM. et al. *Predicting clinical outcomes using artificial intelligence and machine learning in neonatal intensive care units: a systematic review. Journal of Perinatology* 2022, 42:1561-1575.
5. Pammi M et al. *Multomics, Artificial Intelligence and Precision Medicine in Perinatology. Pediatr Res.* 2023 January ; 93(2): 308-315.

SURVEY SULLE PRATICHE TRASFUSIONALI NEI NEONATI PRETERMINE IN EUROPA¹

**Maria Letizia Patti
Stefano Ghirardello**

Struttura Complessa di Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia

Le trasfusioni di emocomponenti come globuli rossi (GRC), piastrine (PLT) e plasma fresco congelato (PFC) rappresentano una pratica clinica routinaria nelle Terapie Intensive Neonatali. Tuttavia, le evidenze scientifiche attualmente disponibili sono limitate, sebbene dal 2019 siano stati pubblicati tre importanti trial randomizzati controllati (RCT). L'ETTNO² e il TOP³ trial hanno dimostrato che non

vi è alcuna differenza sul rischio combinato di morte o ritardo neuropsicomotorio a 2 anni tra l'utilizzo di soglie liberali o restrittive per la trasfusione di GRC. Invece, per quanto riguarda la trasfusione di PLT, dal PlaNet-2/MATISSE⁴ è emerso come l'uso di un *cut-off* più restrittivo ($\leq 25 \times 10^9/L$) si associ ad una riduzione del rischio combinato di morte e sanguinamento maggiore, rispetto a soglie liberali ($\geq 50 \times 10^9/L$). Inoltre, tali risultati sono validi indipendentemente dalla gravità del paziente e dalla causa della piastrinopenia.

Tra ottobre e dicembre 2020 il gruppo internazionale di ricerca del *Neonatal Transfusion Network* ha condotto una survey in 342 Terapie Intensive Neonatali



distribuite in 18 Paesi europei, sulle correnti pratiche trasfusionali nei neonati pretermine di età gestazionale inferiore alle 32 settimane, con lo scopo di descriverle e confrontarle con

le evidenze emerse dai tre recenti RCT. I punti analizzati hanno riguardato le soglie o le indicazioni alla trasfusione, la durata e i volumi, l'uso concomitante di diuretici, la sospensione dell'alimentazione enterale e il consenso dei genitori. In particolare, per quanto riguarda la trasfusione di GRC, gli autori hanno selezionato come riferimento un *cut-off* liberale e uno restrittivo, combinando i dati emersi dai due principali RCT (ETTNO/TOP) per ciascuno dei 15 scenari clinici proposti nella survey (Figura 1). Dalle risposte analizzate è emerso che il 76% delle TIN europee trasfonde globuli rossi per valori di emoglobina pari o al di sopra del *cut-off* restrittivo, anche in assenza di sanguinamenti attivi.

È interessante notare come una parte signifi-

cativa (22%) dei Centri partecipanti trasfonda GRC ad una soglia inferiore a quella restrittiva valutata nei due trial menzionati, in particolare nella prima settimana di vita, sia nei pazienti più stabili, in respiro spontaneo in aria ambiente, che in quelli che necessitano di ventilazione meccanica. Ad ogni modo, l'ampia variabilità emersa circa le soglie di trasfusione di GRC riflette, probabilmente, la mancanza di un consenso internazionale ed europeo sui criteri di trasfusione. Prima del 2020, la pratica clinica si basava in parte su due RCT (*Premature Infants in Need of Transfusion and IOWA*)^{5,6}, che sono stati riassunti in revisioni sistematiche e linee guida nazionali, con soglie trasfusionali simili a quelle testate negli

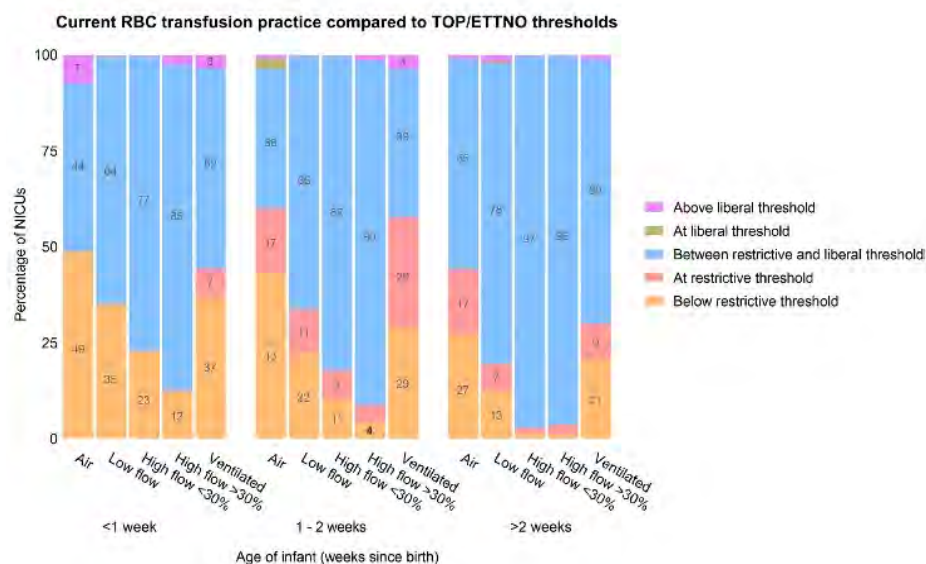


Figura 1. Il grafico a barre sovrapposte mostra per ogni scenario clinico la proporzione di soglie trasfusionali riportate (dall'alto verso il basso) superiori alla soglia liberale ETTNO/TOP, alla soglia liberale ETTNO/TOP, tra la soglia liberale e restrittiva ETTNO/TOP, alla soglia restrittiva ETTNO/TOP o inferiori alla soglia restrittiva ETTNO/TOP

segue da pag. 5



studi TOP ed ETTNO. Inoltre, secondo quanto riportato dagli autori, i neonatologi sembrano essere "incerti" sui *cut-off* più restrittivi. Tali incertezze deriverebbero dal fatto che soglie più restrittive potrebbero associarsi ad anomalie minori dello sviluppo neurologico o di disabilità che si manifestano in età più avanzata, e che non sono state valutate negli studi attualmente disponibili. Tuttavia, le argomentazioni a discapito delle soglie liberali includono la mancanza di benefici evidenti negli studi clinici e il potenziale danno legato alla trasfusione descritto in numerosi studi osservazionali.

In più del 50% delle TIN europee il *cut-off* utilizzato per la trasfusione di piastrine è superiore a $25 \times 10^9/L$, in neonati stabili ed in assenza di sanguinamenti. Considerata la forte plausibilità biologica che correla la trasfusione di piastrine da donatori adulti ad un aumento dello stato infiammatorio e/o a un

danno immuno-mediato, che renderebbe ragione dell'aumentata incidenza di bronco-displasia nei pazienti randomizzati a soglie di trasfusioni liberali, l'uso di *cut-off* superiori a $25 \times 10^9/L$ in assenza di sanguinamenti dovrebbe essere scoraggiato, anche in considerazione dei risultati del *follow-up* neuroevolutivo dei neonati reclutati nel *PlaNNet-2/MATISSE trial*, che dimostra come una soglia liberale si associ ad una maggior incidenza di morte o significative alterazioni del neurosviluppo a due anni di vita⁷.

Nonostante non vi siano *trial* clinici riguardanti le trasfusioni di plasma, diverse linee guida raccomandano di non utilizzare PFC esclusivamente per correggere anomalie laboratoristiche della coagulazione, in assenza di sanguinamenti attivi. Dalla *survey* è emerso che nel 39% delle TIN europee viene trasfuso PFC per coagulopatia in assenza di sanguinamenti e nel

25% dei casi il PFC viene utilizzato come trattamento dell'ipotensione, nonostante l'assenza di evidenze e i potenziali rischi associati.

Una grande variabilità è emersa anche in termini di durata delle trasfusioni, uso concomitante di diuretici, sospensione dell'alimentazione enterale e i requisiti per il consenso dei genitori. Invece, i volumi utilizzati sono risultati in linea con quelli utilizzati nei recenti studi (15 mL/kg per *PlaNNet-2/MATISSE* e TOP, 20 mL/kg per ETTNO).

Lo scenario fotografato da questa interessante *survey* suggerisce che le pratiche trasfusionali per i neonati pretermine variano ampiamente e, in particolare, le soglie trasfusionali tendono a essere più liberali rispetto ai dati di studi recenti che sostengono l'uso di soglie più restrittive. Uno dei motivi potrebbe essere dovuto al fatto che la pubblicazione degli RCT usati come riferimento era di poco antecedente l'esecuzione

della *survey* e, quindi, non ancora acquisita nella pratica dei centri partecipanti. È interessante notare come il PFC abbia ancora una percentuale molto elevata di inappropriata d'uso, similmente a quanto era già emerso da una *survey* prospettica italiana del 2014⁸.

Negli ultimi anni i risultati di diversi *trials* internazionali hanno aumentato la consapevolezza nel mondo scientifico e nella pratica clinica del fatto che la trasfusione di emocomponenti richiede particolare accortezza e precise indicazioni, in quanto gravata da complicanze e associata ad un aumento dell'incidenza di esiti sfavorevoli. Sono, pertanto, da considerare appropriate e sicure le soglie trasfusionali restrittive applicate per la trasfusione di GRC nei *trials* ETTNO e TOP.

Allo scopo di ridurre i danni associati alle trasfusioni e migliorare gli *outcome* a breve e lungo termine, nuove prospettive stanno suscitando

sempre maggiore interesse. Infatti, è attualmente in corso un RCT (studio BORN)⁹ basato sull'uso di sangue cordonale allogeneo per la trasfusione di GRC in neonati estremamente pretermine, allo scopo di preservare i livelli di emoglobina fetale e ridurre il rischio di sviluppare la retinopatia della prematurità (ROP), alla quale le trasfusioni di GRC da donatore adulto potenzialmente concorrono. Se lo studio BORN dimostrasse l'efficacia dei globuli rossi concentrati derivati da sangue cordonale allogeneo nel limitare la gravità della ROP, questo approccio terapeutico innovativo e sostenibile potrebbe essere rapidamente implementato in tutte le banche del sangue, compresi i Paesi a basso reddito⁹.

Inoltre, l'introduzione dei test viscoelastici come la tromboelastografia e la tromboelastometria (TEG e ROTEM) in neonatologia, ha consentito di implementare il classico *workup* diagnostico della coagulazione in Terapia Intensiva Neonatale, basato sulla valutazione del tempo di protrombina (PT) e del tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT), scarsamente predittivi del rischio di sanguinamento, a causa della fisiologica immaturità dei sistemi pro-coagulanti ed anticoagulanti del neonato. È stato già dimostrato nella popolazione adulta e pediatrica come protocolli trasfusionali basati sul TEG e ROTEM sono associati ad un miglioramento dell'*outcome* nel paziente critico. Similmente, in ambito neonatale è stato osservato come

continua a pag.7 >>

segue da pag. 6

l'implementazione nella pratica clinica del TEG e la sua introduzione nei protocolli trasfusionali per i pazienti sottoposti a chirurgia maggiore, riduca l'uso improprio intraoperatorio di PFC¹⁰. Sono, però, necessari studi RCT ben disegnati per confermare eventuali benefici clinici derivanti dall'introduzione di metodiche viscoelastiche nella valutazione dello stato coagulativo del neonato. Tali studi dovranno essere necessariamente multicentrici e arruolare un elevato numero di pazienti.

Bibliografia

1. Scrivens A, Reibel NJ, Heeger L, Stanworth S, Lopriore E, New HV, Dame C, Fijnvandraat K, Deschmann E, Aguar M, Brække K, Cardona FS, Cools F, Farrugia R, Ghirardello S, Lozar J, Matasova K, Muehlbacher T, Sankilampi U, Soares H, Szabo M, Szczapa

T, Zaharie G, Roehr CC, Fustolo-Gunnink S; Neonatal Transfusion Network. Survey of transfusion practices in preterm infants in Europe. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2023 Jul;108(4):360-366. doi: 10.1136/archdischild-2022-324619. Epub 2023 Jan 18. PMID: 36653173; PMCID: PMC10314003.

2. Franz AR, Engel C, Bassler D, et al. Effects of liberal vs restrictive transfusion thresholds on survival and neurocognitive outcomes in extremely low-birth-weight infants: the ETTNO randomized clinical trial. *JAMA* 2020;324:560-70.

3. Kirpalani H, Bell EF, Hintz SR, et al. Higher or lower hemoglobin transfusion thresholds for preterm infants. *N Engl J Med Overseas Ed* 2020;383:2639-51.

4. Curley A, Stanworth SJ, Willoughby K, et al. Randomized trial of platelet-transfusion thresholds in neonates. *N Engl J Med* 2019;380:242-51.

5. Kirpalani H, Whyte RK, Andersen C, Asztalos EV, Heddle N, Blajchman MA, Peliowski A, Rios A, LaCorte M, Connelly R, Barrington K, Roberts RS. The Premature Infants in Need of Transfusion (PINT) study: a randomized, controlled trial of a restrictive (low) versus liberal (high) transfusion threshold for extremely low birth weight infants. *J Pediatr.* 2006 Sep;149(3):301-307. doi: 10.1016/j.jpeds.2006.05.011. PMID: 16939737.

6. Bell EF, Strauss RG, Widness JA, et al. Randomized trial of liberal versus restrictive guidelines for red blood cell transfusion in preterm infants. *Pediatrics* 2005;115:1685-91.

7. Moore CM, D'Amore A, Fustolo-Gunnink S, Hudson C, Newton A, Santamaria BL, Deary A, Hodge R, Hopkins V, Mora A, Llewelyn C, Venkatesh V, Khan R, Willoughby K, Onland W, Fijnvandraat K, New HV, Clarke P, Lopriore E, Watts T, Stanworth S, Curley A;

PlaNeT2 MATISSE. Two-year outcomes following a randomised platelet transfusion trial in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2023 Sep;108(5):452-457. doi: 10.1136/archdischild-2022-324915. Epub 2023 Feb 21. PMID: 36810309; PMCID: PMC10447411.

8. Motta M, Del Vecchio A, Perrone B, Ghirardello S, Radicioni M. Fresh frozen plasma use in the NICU: a prospective, observational, multicentred study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2014 Jul;99(4):F303-8. doi: 10.1136/archdischild-2013-304747. Epub 2014 Mar 19. PMID: 24646616.

9. Teofili L, Papacci P, Orlando N, Bianchi M, Pasciuto T, Mozzetta I, Palluzzi F, Giaco L, Gianantonio C, Remaschi G, Santosuosso M, Beccastrini E, Fabbri M, Valentini CG, Bonfini T, Cloclite E, Accorsi P, Dragonetti A, Cresi F, Ansaldi G, Raffaeli G, Villa S, Pucci G,

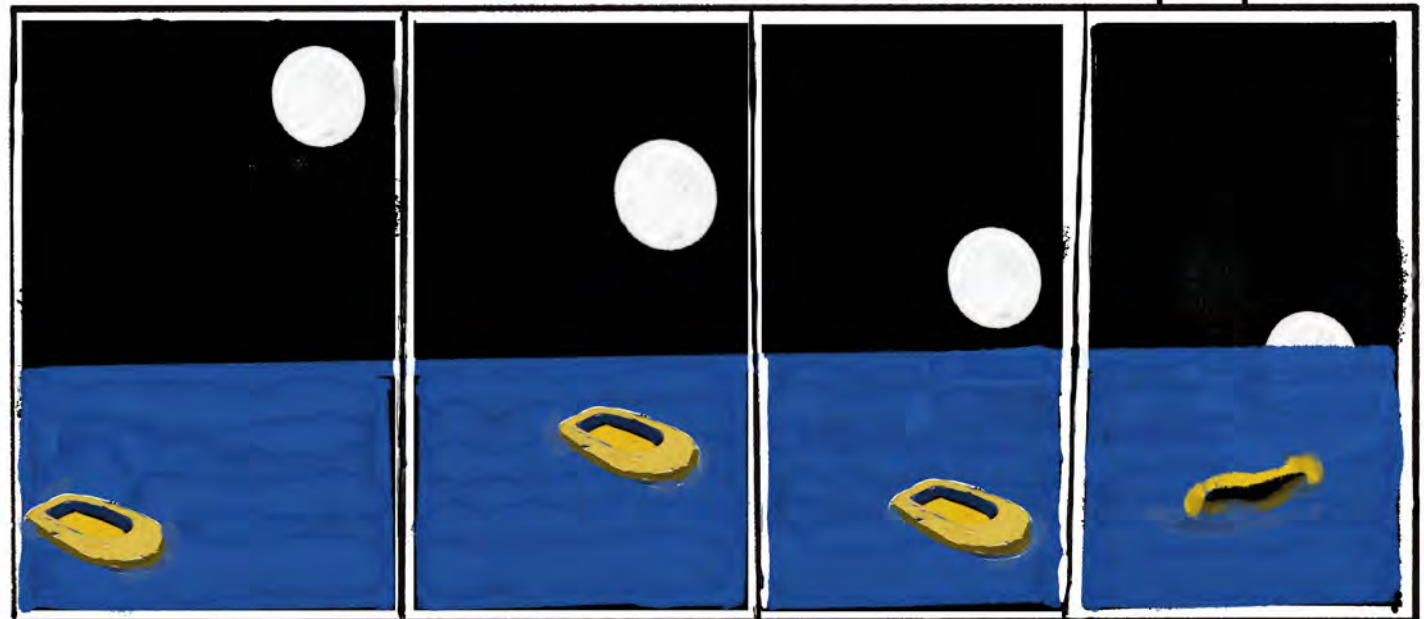
Mondello I, Santodirosso M, Ghirardello S, Vento G. BORN study: a multicenter randomized trial investigating cord blood red blood cell transfusions to reduce the severity of retinopathy of prematurity in extremely low gestational age neonates. *Trials.* 2022 Dec 13;23(1):1010. doi:10.1186/s13063-022-06949-8. PMID: 36514106; PMCID: PMC9746198.

10. Raffaeli G, Pesenti N, Cavallaro G, Cortesi V, Manzoni F, Amelio GS, Gulden S, Napolitano L, Macchini F, Mosca F, Ghirardello S. Optimizing fresh-frozen plasma transfusion in surgical neonates through thromboelastography: a quality improvement study. *Eur J Pediatr.* 2022 May;181(5):2173-2182. doi: 10.1007/s00431-022-04427-6. Epub 2022 Feb 24. PMID: 35211816; PMCID: PMC9056479.

la striscia di Armando Cuttano



"Corsi e Ricorsi" ...e la notte diventa sempre più buia



KANGAROO CARE: RIDUCE MORTALITÀ E INFEZIONI

L'impegno della Società Italiana di Neonatologia per la più ampia diffusione in tutti i punti nascita italiani di questa cura essenziale in particolare per i neonati prematuri

"La Kangaroo Care è una delle misure più efficaci che possono essere adottate per migliorare le prospettive di sopravvivenza dei bambini nati prematuri o di basso peso, in tutti i contesti, nei Paesi ad alto e basso reddito". Questo è quanto affermato dall'Organizzazione Mondiale di Sanità (OMS) nel Global Position Paper dal titolo: "KMC A transformative innovation in neonatal health care".

In occasione della **Giornata Mondiale della Kangaroo Care**, che, come ogni anno, si è celebrata il 15 maggio, la Società Italiana di Neonatologia (SIN) ha ribadito l'importanza di questa attività ed il suo impegno nel promuovere, insieme con le associazioni dei genitori, le strategie di implementazione e tutte le modalità operative per il corretto svolgimento di questa cura e sostenere la sua più ampia diffusione presso tutti i punti nascita in Italia.

È un vero e proprio metodo di cura, che si realizza attraverso il contatto pelle-a-pelle, tra mamma/papà e neonato, continuo e prolungato (da 8 a 24 ore al giorno, per quante più ore possibile). Va iniziato



immediatamente dopo il parto, o quando le condizioni cliniche del neonato lo consentono.

L'OMS raccomanda fortemente la KC per tutti i neonati pretermine o di basso peso come cura di routine e l'inizio il prima possibile dopo la nascita.

Secondo le più recenti evidenze e numerose revisioni della letteratura, la KC iniziata in ospedale o a casa **riduce la mortalità** durante il ricovero alla nascita o a 28 giorni di età e, probabilmente, **riduce le infezioni** gravi tra i neonati pretermi-

ne e di basso peso alla nascita. La KC, inoltre, comporta maggiori benefici, a medio e lungo termine, se dura almeno 8 ore al giorno e se viene iniziata quanto prima possibile.

Ormai diversi studi sostengono che la KC deve essere inserita nei *bundle* di miglioramento assistenziale e di *outcome* dei neonati prematuri per il livello di impatto a breve e lungo termine che essa ha.

Nonostante i suoi comprovati benefici, le esperienze dirette di alcuni ospedali mostrano una

grande variabilità nell'inizio della Kangaroo Care e, spesso, difficoltà logistiche e professionali nell'eseguirla, soprattutto nei neonati pretermine. Per i neonati prematuri, infatti, è fattibile anche prima della stabilizzazione, ma richiede formazione professionale, adattamento degli spazi e attrezzature per la rianimazione.

Tutto questo non può che confermare la necessità di un ulteriore impegno non solo per la promozione culturale e organizzativa dei punti nascita, ma anche nel

promuovere azioni concrete presso i decisori delle politiche sanitarie, affinché la KC venga considerata una attività di cura essenziale tra gli standard di cura per tutti i neonati e per le loro famiglie.

"Purtroppo, sappiamo di casi di Terapie Intensive Neonatali che ancora impongono limitazioni di orari per l'accesso ai genitori, addirittura alcune solo poche ore al giorno", afferma il presidente SIN Luigi Orfeo. "Da anni sosteniamo l'apertura h24 delle TIN e il diritto di tutti i genitori di poter stare accanto al proprio figlio ricoverato per tutto il tempo che lo desiderano. I genitori sono parte integrante della cura e la kangaroo care ne è una dimostrazione concreta".

Il Gruppo di Studio della Care neonatale della SIN ha messo a disposizione di tutte le TIN italiane il documento ["Kangaroo Care - Le Indicazioni nazionali della SIN"](#), con precise istruzioni per una corretta e sicura implementazione di questa importante pratica.

19 MAGGIO: GIORNATA MONDIALE DELLA DONAZIONE DEL LATTE UMANO

Le nuove iniziative sulla donazione del latte umano e sulla organizzazione delle Banche del Latte Umano (BLUD)



Guido Moro

Associazione Italiana Banche del Latte Umano Donato (AIBLUD) - ONLUS

Anche quest'anno, il 19 maggio, si celebra la Giornata Mondiale della Donazione del Latte Umano e, come negli anni precedenti, è stato organizzato un concorso a livello mondiale per selezionare uno slogan in grado di rappresentare il significato più profondo

della donazione del latte. La partecipazione al concorso è stata molto vasta, con la presentazione di 650 slogan e 9.051 votanti.

Lo slogan risultato vincitore è stato: "Love in every drop donated, life in every drop received" (Amore in ogni goccia donata, vita in ogni goccia ricevuta). Lo slogan vincitore ha ricevuto 2.756 voti ed è stato coniato da Maria Emilia Berganza Bru-

squetti, dalla città di San Ignacio, Paraguay.

La larga partecipazione a questo concorso ribadisce, se ancora ce ne fosse bisogno, il grande interesse a livello mondiale per la donazione del Latte Umano.

Interesse attestato da altre iniziative di notevole valenza scientifica ed etica e qui brevemente esposte.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità

(OMS) sta lavorando dal 2022 alla preparazione di Linee Guida sulle Banche del Latte Umano Donato. Da un incontro internazionale di esperti, tenutosi a Zurigo nel 2019 per esaminare le questioni relative all'implementazione, al funzionamento e alla regolamentazione delle BLUD, è emersa la necessità di una guida globale sulla qualità e la sicurezza di que-

ste strutture. Da qui la decisione dell'OMS di sviluppare delle Linee Guida sulle Banche del Latte Umano Donato, in cui vengano affrontate questioni importanti sulla selezione e lo screening delle potenziali donatrici, il trasporto, la conservazione e la manipolazione del latte, le procedure di lavorazione, la pastorizzazione

continua a pag.10 >>

segue da pag. 9

e la distribuzione equa. L'incontro ha sottolineato che l'uso del latte umano delle donatrici deve essere gestito nel contesto della protezione, della promozione e del miglioramento dell'uso del latte materno, ove possibile.

A livello Europeo, l'**European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare** (EDQM) sta lavorando alla preparazione della 6^a Edizione della "Guide to the quality and safety of tissues and cells for human application", che rappresenta una revisione della 5^a edizione pubblicata nel 2022 ed approvata dal Parlamento Europeo nel 2023. Scopo della guida è presentare la revisione degli standard di sicurezza e qualità relativi alla donazione delle sostanze di origine umana (*Substances of Human Origin, SoHO*). Le nuove norme proposte in materia di SoHO mirano a fornire, sia ai donatori, che ai pazienti, un quadro futuro sicuro ed armonizzato per i trapianti e le donazioni, pur mantenendo alcune limitazioni sul lato dell'offerta di queste terapie. La 5^a edizione ha incluso nel regolamento sostanze che prima non erano contemplate, come il latte materno e il microbiota, aggiungendole all'elenco che già comprendeva sangue, plasma, pelle, embrioni, sperma e cornee. Un intero capitolo è stato dedicato alla donazione del latte umano.

Durante i lavori del Parlamento Europeo sulla revisione degli standard di sicurezza e qualità per le SoHO, c'è stato un argomento che ha sollevato controversie nella discussione: la gestione del compenso dei

donatori.

I legislatori dell'UE hanno stabilito che la donazione dovrebbe basarsi sul principio della donazione volontaria non retribuita (*Voluntary Unpaid Donation, VUD*), concordando con la proposta della Commissione.

La relazione approvata concorda nel definire la "compensazione" come "recupero di qualsiasi perdita quantificabile e rimborso delle spese associate alla donazione" e adotta il principio della "neutralità finanziaria della donazione", ovvero che il donatore non dovrà andare incontro ad alcun guadagno o perdita finanziaria come risultato del suo gesto. Si tratta di una questione particolarmente spinosa, in quanto né i legislatori, né le parti interessate sono d'accordo sulla strada da seguire. Il dilemma è quello di come garantire un compenso equo, evitando che la donazione possa diventare un incentivo a reclutare donatori o a sfruttare persone vulnerabili.

Tuttavia, nonostante il compromesso raggiunto in Parlamento, le parti interessate sono ancora divise.

I componenti del Parlamento Europeo riconoscono che l'accordo sulla donazione volontaria non retribuita aumenta la resilienza e la continuità della fornitura di SoHO. Essi affermano che le nuove norme dovrebbero mantenere una definizione ampia e aperta di compensazione, consentendo agli Stati membri di scegliere il proprio metodo, sempre nel rispetto del principio della VUD.

Un'altra iniziativa a livello Europeo è il **Progetto IMAGINE**. Questo pro-

getto, approvato recentemente dalla Commissione Europea, fa parte della *Call EU4H-2023-PJ* ed avrà una durata di 18 mesi dal momento della presentazione finale di tutta la documentazione richiesta. Questo progetto, che ha lo scopo di preparare delle Linee Guida europee per la regolamentazione della donazione del latte umano e dell'organizzazione delle BLUD in Europa, verrà portato avanti da un Consorzio composto da istituzioni rappresentative di 5 Paesi Europei: 1) *European Milk Bank Association* (EMBA), con sede in Italia; 2) *Human Milk Bank Foundation*, Polonia; 3) *Frauenmilchbank-Initiative e.V.*, Germania; 4) *Asociación Española de Bancos de Leche Humana*, Spagna; 5) *Irish Neonatal Health Alliance*, Irlanda. Sfruttando l'ampia esperienza dei componenti del Consorzio nella conduzione di ricerche e nella produzione di linee guida a livello europeo sul Latte Umano e sulle BLUD, il progetto **IMAGINE** mira a costituire un forum europeo di esperti in materia di latte umano. Il Consorzio li guiderà nel processo di stesura di linee guida europee omogenee e basate su evidenze scientifiche rivolte a enti/strut-

ture che trattano il latte umano, incentrate sia su standard tecnici, per garantire la sicurezza e la qualità, sia su requisiti di sorveglianza, per assicurare la loro conformità alle linee guida e al futuro regolamento SoHO, che includerà, come già ricordato, anche il latte umano. Il processo comprenderà un'ampia analisi della letteratura scientifica, incluse le linee guida nazionali e internazionali esistenti, indagini dirette alle strutture che lavorano il latte umano e una solida metodologia per identificare e classificare le prove raccolte e raggiungere un ampio consenso tra gli esperti sulle raccomandazioni finali. A questo scopo, il progetto **IMAGINE** coinvolgerà anche un'ampia gamma di *stakeholder* chiave della neonatologia e del latte umano a livello europeo. Altri risultati del progetto includono un piano di implementazione per aiutare i centri di lavorazione del latte umano a raggiungere la piena conformità con le linee guida prodotte e la definizione e l'implementazione di un programma di formazione, per fornire approfondimenti fondamentali sulle linee guida e sulle operazioni

e procedure raccomandate per la manipolazione del latte umano. Il progetto sarà divulgato all'ampia comunità interessata attraverso un piano di divulgazione dedicato, che comprenderà attività *on-line* e *off-line*, organizzazione di *workshop* e un piano di pubblicazione dedicato. Il progetto genererà anche una strategia post-progetto per garantire la stabilità del Forum di Esperti, in modo da assicurare l'aggiornamento delle linee guida e la consulenza alle autorità competenti nel processo di definizione del nuovo regolamento SoHO dell'Unione Europea.

Come si può ben comprendere da tutte queste iniziative di elevato livello scientifico, culturale e sociale, condotte sia a livello Europeo, che a livello globale, il mondo della donazione del latte umano e delle BLUD sta vivendo una nuova giovinezza ed un nuovo entusiasmo, considerando che si tratta di una creatura che ha oramai raggiunto 115 anni dal momento della sua nascita a Vienna nel 1909.



la ricerca dei giovani

CONTINUA LA RUBRICA "LA RICERCA DEI GIOVANI" SU SININFORMA

Il premio è riservato agli autori del miglior lavoro di ricerca, soci SIN under 35, pubblicato sul magazine



Luigi Orfeo
Presidente SIN
Direttore Responsabile
SININFORMA

Carlo Dani
Direttore SININFORMA

Fabio Mosca
Presidente Commissione
SIN-Safe

Prosegue anche per il 2024 la rubrica "La RICERCA dei GIOVANI" sul nostro magazine SININFORMA ed il premio ad essa collegato, riservato ai soci SIN under 35.

Istituita e fortemente voluta dal Consiglio Direttivo, la rubrica è dedicata alla pubblicazione di uno o più contributi presentati come primo nome da colleghe/i di età non superiore a 35 anni e in regola con l'iscrizione alla SIN. Obiettivo dell'iniziativa è quello di incentivare e promuovere la partecipazione attiva dei soci SIN under 35 alle attività della Società, incoraggiando il loro interesse per la RICERCA ed il loro contributo all'aggiornamento scientifico.

Gli articoli, pubblicati mensilmente fino a settembre 2024, saranno valutati dal Consiglio Direttivo e l'autore di quello migliore sarà premiato con un contributo di 2.000 euro e l'iscrizione gratuita al Congresso Nazionale SIN, mentre gli autori del secondo e terzo articolo più interessante saranno premiati con l'iscrizione gratuita al Congresso Nazionale.

La proclamazione dei premiati avverrà nel corso del XXX Congresso

Nazionale SIN a Padova. L'invio dell'articolo dovrà avvenire entro il giorno 30 di ogni mese e l'ultimo invio sarà possibile non oltre il 30 luglio del 2024. Gli articoli dovranno essere inviati alla Dr.ssa Marinella Proto Pisani, coordinatrice editoriale di SININFORMA, all'indirizzo m.protopisani@brandmaker.it.

L'articolo potrà essere di 4.500-5.000 caratteri spazi inclusi (o multipli di 5.000). Se sono previste immagini (libere da

diritti) o grafici/tabelle, sono da allegare in file separati in formato .pdf o .jpg, con indicazione della relativa didascalia.

Chi si fosse perso i premiati della prima edizione, può consultare il numero di novembre 2023 ([link](#)), nella parte speciale XXIX Congresso Nazionale.

Aspettiamo i Vostri nuovi contributi!



GdS Analgesia e Sedazione del Neonato

EFFICACIA E SICUREZZA DELLA DEXMEDETOMIDINA PER L'ANALGESIA E LA SEDAZIONE IN NEONATOLOGIA



Lorenzo Iantorno
Maria Grazia Signoretti
Paola Lago
Elisabetta Garetti
Daniele Merazzi
Immacolata Arenga
Patrizia Savant Levat

per il Gruppo di Studio di Analgesia e Sedazione del Neonato della SIN

I neonati nelle TIN sono sottoposti a numerose procedure dolorose, con conseguenze a breve e a lungo termine. Sia il dolore acuto, sia il dolore prolungato causano instabilità emodinamica ed alterano l'espressione ormonale. Il dolore prolungato ha conseguenze negative sullo sviluppo neuromotorio con alterazione della maturazione e riduzione del volume

cerebrale. A seguito del danno tissutale assistiamo, inoltre, a modifiche nella processazione dello stimolo doloroso con conseguente iperalgesia e allodinia.

È mandatoria, pertanto, una corretta gestione del dolore in epoca neonatale.

Accanto alla terapia analgesica non farmacologica disponiamo di una terapia farmacologica standard: derivati degli oppioidi e benzodiazepine. Di recente è stato proposto l'uso degli agonisti dei recettori α_2 , come la dexmedetomidina (dex) e la clonidina.

La dex ha un effetto sedativo ed ansiolitico, agendo sui recettori α_2 del locus coeruleus del tronco encefalico, men-

tre induce un effetto analgesico stimolando i recettori α_2 posti a livello delle corna dorsali del midollo spinale. In età pediatrica e nell'adulto, l'utilizzo degli agonisti degli α_2 è ben definito, mentre nel neonato è più recente.

La revisione di Portelli K et al.¹ ha lo scopo di valutare l'efficacia e la sicurezza dell'utilizzo della dex nei neonati in ventilazione meccanica, in corso di trattamento ipotermico e di altre procedure dolorose.

Sono stati presi in esame tutti gli studi pubblicati dal 2010 al 2022. Su un totale di 81 studi sull'argomento, 6 studi sono stati inclusi nella review (1 trial randomizzato controllato-RCT, 1

caso-controllo, 2 studi di coorte retrospettivi e 2 studi sulla farmacocinetica) per un totale di 252 neonati arruolati.

Come *outcome* primario è stata valutata l'efficacia del farmaco per la sedazione e l'analgesia, misurate tramite l'utilizzo di scale algometriche validate.

Come *outcome* secondari l'impatto su: numero di giorni in ventilazione meccanica, necessità di sedazione aggiuntiva, tolleranza alimentare e NEC, IVH e PVL e, infine, gli effetti avversi del farmaco.

Tutti gli studi riportano un'adeguata sedazione ed analgesia, misurate attraverso le scale N-PASS ed EDIN, in assenza di eventi avversi

che abbiano comportato l'interruzione del trattamento.

Per quanto riguarda gli *outcome* secondari i risultati non sono univoci. I neonati nel gruppo dex presentano tempi di estubazione più rapidi, con minor numero di giorni in ventilazione meccanica rispetto all'uso di propofol, midazolam e lorazepam. Questi risultati sono sovrapponibili a quanto descritto per il bambino e per l'adulto.

Tutti gli studi riportano livelli di sedazione più profondi e minore richiesta di sedazione aggiuntiva nel gruppo dex, per quanto riguarda i neonati



segue da pag. 12

pretermine.

Nei nati a termine si osserva, invece, necessità di sedazione e di analgesia aggiuntive.

Non sono stati riportati cambiamenti emodinamici significativi tra dex e controlli.

In uno studio su 45 neonati, l'uso della dex in corso di ipotermia ha permesso di ottenere un buon controllo del dolore, senza necessità di analgesia aggiuntiva, una riduzione dei tempi per l'estubazione e per il raggiungimento della *full enteral feeding*, in assenza di eventi emodinamici avversi.

Non si è verificato nessun caso di NEC e nessuna differenza nell'incidenza di IVH e PVL tra dex e gruppo fentanyl. Infine, è stata riportata una più bassa incidenza di sepsi nel gruppo dex, rispetto a fentanyl o placebo.

Come effetti avversi sono stati riportati, nei vari studi, tachicardia, bradicardia, ipotensione, agitazione; tali eventi non hanno comportato la sospensione del trattamento. Non sono state riportate differenze sulla mortalità legata all'uso del farmaco.

Per quanto riguarda i dosaggi del farmaco, nei vari studi pubblicati, il range terapeutico va da un minimo di 0,05 mcg/kg/h ad un massimo di 1,2 mcg/kg/h, con durata della terapia variabile e necessità di svezzamento proporzionale alla durata della terapia.

L'effetto antinfiammatorio, proprio del farmaco, potrebbe spiegare la riduzione dei giorni in VM, dei casi di sepsi e di NEC. In particolare, agendo come agonista selettivo dei recettori α_2 , la dex può sopprimere la produzione di mediatori pro-infiammatori re-

sponsabili di rilascio di IL coinvolte nel danno d'organo.

A livello centrale, determinando un effetto sedativo più vicino al sonno naturale (non-REM), dex rende il paziente più col laborativo, aspetto importante in età pediatrica e nell'adulto, ma meno valutabile in epoca neonatale.

A livello intestinale, la riduzione del tono simpatico, mediata da α_2 , riduce la motilità gastrointestinale, con aumento dell'assorbimento di acqua ed elettroliti.

Sicuramente un punto di forza della review è l'analisi relativa all'uso del farmaco in corso di procedure non chirurgiche.

Tuttavia, esistono importanti limiti legati alla disomogeneità degli studi esaminati (1 solo RCT) e alla esiguità del campione.

Con la determina AIFA del 21 dicembre 2015, viene comunicato l'insediamento del medicinale dexmedetomidina (dexdor) nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del SSN e tra le indicazioni terapeutiche: *"analgo-sedazione del neonato e del bambino critico ricoverati in Terapia Intensiva, ventilati meccanicamente e scarsamente responsivi al trattamento analgo-sedativo convenzionale"*. Tuttavia, solo l'uso in ambito pediatrico e nell'adulto è supportato da evidenze scientifiche solide.

Il neonato, soprattutto pretermine, presenta caratteristiche peculiari legate all'immaturità di molti sistemi, pertanto, molti effetti del farmaco non sono completamente conosciuti; i dosaggi indicati, inoltre, sono basati soprattutto su studi di farmacocinetica eseguiti su bambini più grandi.



I dati attualmente presenti in letteratura per l'epoca neonatale forniscono, comunque, importanti spunti di riflessione.

Come riportato su un lavoro di recente pubblicazione, la dex potrebbe rappresentare una valida alternativa agli oppioidi e alle benzodiazepine per l'analgesia e la sedazione in corso di VM nel pretermine².

In corso di ipotermia è stato osservato un buon controllo del dolore in assenza di eventi avversi. Nel modello animale è stato descritto un effetto neuroprotettivo, per riduzione del danno da stress ossidativo indotto da ipossia^{3,4}.

Inoltre, sembrerebbe avere un impatto minore sull'*outcome* neurocognitivo rispetto agli oppioidi. Come descritto per l'adulto ed il bambino, anche in epoca neonatale è stato osservato un effetto *"opioid sparing"* della dex per il controllo del dolore post-operatorio, con una conseguente minor necessità di oppioidi o la possibilità di utilizzare dosaggi più bassi⁵.

Tuttavia, i dati ad oggi

disponibili per l'uso del farmaco nel neonato non sono sufficienti a dimostrare una maggiore efficacia e sicurezza rispetto alle terapie standard, soprattutto nel pretermine, anche se il risultato di *follow-up* sul quoziente di sviluppo (DQ) <70 a 3 anni di età corretta è rassicurante⁶.

Si ricorda, però, che i dati a disposizione derivano esclusivamente da studi osservazionali o da revisioni di cartelle retrospettive o *case report*.

Sono, pertanto, necessari studi randomizzati controllati che comprendano una casistica adeguata per confermare dati che appaiono essere molto promettenti in termini di efficacia e sicurezza.

Bibliografia

1. Portelli K, Kandraj H, Ryu M, Shah PS. "Efficacy and safety of dexmedetomidine for analgesia and sedation in neonates: a systematic review" *J Perinatol* 2024; 44: 164-172.
2. Ojha S, Abramson J, Dorling J. Sedation and analgesia from prolonged pain and stress during mechanical ventilation in preterm infants: is dexme-

detomidine an alternative to current practice. *BMJ Paediatrics Open* 2022; 6:e001460.

3. Yijun Hu 1 2, Hong Zhou. "The neuroprotective effect of dexmedetomidine and its mechanism" *Review Front Pharmacol.* 20 September 2022 DOI 10.3389/fpha.2022.965661.

4. Dongpei Yin 1, Shuai Zhou. *Dexmedetomidine attenuated early brain injury in rats with subarachnoid haemorrhage by suppressing the inflammatory response: The TLR4/NF- κ B pathway and the NLRP3 inflammatory may be involved in the mechanism.* *Brain Res.*, 2018 Nov, vol 1698, 1-10.

5. Anthony Squillaro, MD, MPH1,2 ; Elaa M. Mahdi, Managing. "Procedural Pain in the Neonate Using an Opioid-sparing Approach" *Review. Clin Ther* 2019.

6. Nakauchi C, Miyata M, Kamino S, Funato Y et al. *Dexmedetomidine versus fentanyl for sedation in extremely preterm infants.* *Pediatr Int* 2023 65 e15581.



GdS Cure Palliative Perinatali

LE CURE PALLIATIVE PERINATALI IN ITALIA: A CHE PUNTO SIAMO?

A cura del Comitato di Coordinamento del Gruppo di Studio di Cure Palliative Perinatali della SIN

Durante il Congresso Nazionale della nostra Società a Roma, nell'ottobre 2021, è stato istituito il Gruppo di Studio (GdS) di Cure Palliative Perinatali (CPpn), il cui Comitato di Coordinamento (CdC) terminerà il proprio mandato in occasione del Congresso Nazionale di quest'anno. Questa iniziativa è stata voluta e sostenuta dalla SIN con l'obiettivo di promuovere le CPpn in Italia.

Dopo più di due anni di attività riteniamo importante informare i nostri soci sul lavoro svolto e sulle prospettive delle CPpn nel nostro Paese.

Fin dall'inizio abbiamo ritenuto che le strategie più efficaci per raggiungere il nostro obiettivo fossero l'attuazione di un robusto programma formativo e l'acquisizione di una migliore conoscenza dello stato attuale delle CPpn in Italia.

Attività formativa

L'attività formativa si è svolta esclusivamente da remoto e si è concentrata sui principali obiettivi delle CPpn e su aspetti di carattere generale e trasversale, come l'organizzazione e la comunicazione, al fine di creare un plafond culturale ricettivo, in vista di interventi

più specifici e settoriali, anche in collaborazione con altri GdS.

Sono stati effettuati **4 webinar** dal titolo:

■ **"Il feto con limitate aspettative di vita: l'opzione comfort care e la presa in carico multidisciplinare"**

■ **"Le cure palliative perinatali: dal modello teorico alla pratica operativa"** (in collaborazione con SIN INF)

■ **"La comunicazione in epoca prenatale"** - VenerSIN

■ **"La comunicazione in epoca postnatale"** - VenerSIN

Nel progetto formativo è previsto un webinar sulle problematiche relative ai **"Biodiritti"** del bambino e della famiglia, che sarà effettuato come VenerSIN entro quest'anno.

Indagine conoscitiva dello stato delle CPpn nelle TIN Italiane

Nel 2018 è stata condotta una survey per valutare l'implementazione e la diffusione delle CPpn in Italia che dimostrava una situazione critica e del tutto insufficiente¹.

Pertanto, nel 2022 abbiamo lanciato un'analoga survey rivolta alle strutture di Neonatologia italiane, per verificare se vi fossero stati dei cambiamenti. L'indagine si è chiusa il 15/03/2023 e qui riportiamo alcuni dati preliminari riguardanti la partecipazione, la distribuzione dei Centri interpellati, l'organizzazione



interna, la formazione dei professionisti e i rapporti con le Cure Palliative Pediatriche (CPP).

La partecipazione e la distribuzione territoriale

Su 117 centri interpellati solo 64 (55%) hanno compilato (spesso solo parzialmente) e restituito il questionario proposto on-line. Se da un lato questo non ci consente di avere un quadro complessivo realmente rappresentativo della diffusione e delle modalità di attuazione delle CPpn in Italia, i dati raccolti permettono, comunque, di avere qualche indicazione rilevante, soprattutto riguardo a quelle aree per le quali la survey è stata pensata. Quindi, abbiamo analizzato i dati di tutti i 64 Centri che hanno risposto al questionario e qui ci concentreremo sugli aspetti

organizzativi, particolarmente cruciali per una corretta applicazione delle CPpn.

È interessante notare che, mentre la distribuzione territoriale dei 117 centri contattati è piuttosto omogenea nelle tre principali aree del nostro Paese, 34 (29,1%) al Nord, 33 (28,2%) al Centro e 50 (42,7%) al Sud e Isole, le risposte mostrano un netto gradiente Nord-Sud; infatti, il rapporto tra i questionari restituiti e quelli inviati è stato di 28/34 (82,4%) al Nord, di 23/33 (69,7%) al Centro e di 13/50 (26,0%) al Sud e Isole.

L'organizzazione interna dei singoli Centri (domande e analisi delle risposte)

■ **Nel vostro Centro è presente un Referente per la gestione dei casi complessi**

candidati alle CPpn e, se sì, è istituzionalmente riconosciuto?

Presente in 17/64 (26%). Riconosciuto solo in 9/17 (53%).

■ **Nel vostro Centro è disponibile e utilizzato un documento che fornisce indicazioni e modalità di gestione dei neonati che necessitano di CPpn?**

Sì in 23/64 (35,9%), ma solo in 7/23 (30,4%) si tratta di un vero e proprio PDTA, negli altri è solo un protocollo interno.

■ **Quanto personale del vostro Centro non ha mai svolto un percorso formativo in Cure Palliative (Generali o Pediatriche o Perinatali)?**

Équipe Medica: 27/64 (42,2%); Équipe Infermieristica: 38/64 (59,4%); Équipe Ostetri-

continua a pag.15>>



segue da pag. 14

co-Ginecologica: 47/64 (73,4%).

■ Negli ultimi 3 anni avete effettuato almeno un evento formativo in CPpn? SÌ 19/64 (29,8%).

I rapporti tra le CPpn e le Cure Palliative Pediatriche (CPP)

■ Nella vostra Regione/territorio è presente un Centro/Team di riferimento per le CPP? SÌ 40/64 (62,5%); NO 16/64 (25%); NON SO 8/64 (12,5%).

■ Nella vostra regione/territorio di riferimento è presente un Hospice Pediatrico e/o un Hospice Neonatale?

Sì, Hospice Neonatale 1/64 (1,5%); Sì, Hospice Pediatrico 26/64 (37,5%); Sì, sia Neonatale che Pediatrico 8/64 (12,5%) - complessivo: 35/64 (54,7%); NO 26/64 (25%) NON SO 8/64 (12,5%).

La presenza di un Centro/Team territoriale di riferimento per le CPP e/o di un Hospice incide positivamente sulla presenza/utilizzo di PDTA o Protocolli o altri Documenti in TIN.

Il 41% dei Centri che dichiarano di avere nel proprio territorio un Centro/Team di riferimento di CPP +/- un Hospice utilizzano un PDTA o un altro documento, mentre solo il 25% dei Centri che non hanno un Team di riferimento +/- Hospice utilizzano questi strumenti. Odds Ratio = 2,07.

Commenti

La prima osservazione riguarda la bassa percentuale di adesione alla nostra ricerca, e questo evidenzia in modo indiretto il problema di

una scarsa implementazione e diffusione delle CPpn, che preoccupava e preoccupa tuttora il Direttivo SIN, al punto da creare un GdS ad hoc per affrontarlo; ma non sembra essere stato percepito come tale da molti dei nostri colleghi. Tuttavia, è possibile che questo dato indiretto sia sovrastimato perché può essere in parte dovuto al fatto che la lettera di adesione, e il relativo questionario, non siano pervenuti correttamente a tutti i Centri, in quanto l'indirizzo dei referenti dei Centri a nostra disposizione presentava alcuni errori/lacune che abbiamo provato a colmare con ripetuti *recall* ai coordinatori regionali o attraverso contatti diretti.

Si tratta di una questione prettamente organizzativa che riguarda i rapporti tra il nostro Consiglio Direttivo e la nostra Segreteria, ed è auspicabile che presto avremo a disposizione una rubrica attendibile e costantemente aggiornata per future indagini o altre iniziative.

Altro aspetto che va considerato è che i dati raccolti con la nostra indagine/survey risalgono a più di un anno fa e, quindi, non tengono conto degli interventi prevalentemente formativi e divulgativi effettuati successivamente, i quali, si spera, potrebbero avere migliorato la situazione. Infatti, negli ultimi mesi le CPpn sono state frequentemente incluse nel programma di svolti incontri e convegni nazionali, anche con il contributo di relatori internazionali.

Infine, va sottolineato che le CPpn soffrono anche del ritardo nella piena attuazione delle CPP,

la cui rete è incompleta in molte regioni, nonostante siano fondamentali non solo per la presa in carico dei neonati dimessi dalle TIN, ma anche per una stretta collaborazione prima della dimissione.

La nostra Survey ha dimostrato, seppure con numeri limitati, che la presenza nel territorio di un Centro/Team di riferimento per le CPP e/o di un Hospice Pediatrico incrementa l'utilizzo di PDTA o di altri Protocolli nei singoli Centri, come fortemente raccomandato^{2,3}.

È, comunque, evidente che la situazione italiana permane critica: le CPpn sono ancora poco diffuse nel nostro Paese e ancora meno diffusi sono i Centri che applicano totalmente e correttamente il modello raccomandato in letteratura. Di conseguenza, nonostante l'intensa attività formativa e divulgativa da parte di tutto il Comitato di Coordinamento del GdS, l'obiettivo che ci eravamo prefissati si sta rivelando più difficile da raggiungere di quanto ci aspettassimo.

Come affrontare le criticità

Vi sono tre principali difficoltà che abbiamo incontrato nella nostra esperienza di CdC del GdS.

La prima nasce dal fatto che per l'attuazione delle CPpn è necessaria una stretta collaborazione con professionisti di altre discipline e, in particolare, con quelli dell'area Ostetrico-Ginecologica, storicamente non sempre facile da raggiungere.

La seconda riguarda il ruolo e l'attività dei Neonatologi, orientati pre-

valentemente alla soluzione di problemi clinici e organizzativi, spesso con l'utilizzo di tecnologie avanzate e con impegni assistenziali e turni molto gravosi, mentre in questo caso si tratta di promuovere un cambiamento diverso, non tanto "tecnico/clinico/assistenziale", ma più di "carattere culturale" che porti una riflessione sull'appropriatezza delle cure.

La terza è legata al ridotto numero degli iscritti e al conseguente budget limitato del GdS, che consenta di supportare adeguatamente le iniziative formative, divulgative e di altra natura, che sarebbero auspicabili.

Per quanto riguarda la prima difficoltà abbiamo contattato i Presidenti di due Società Scientifiche, rilevanti per i nostri mandati e interessi: la Società Italiana di Ecografia Ostetrica e Ginecologica (SIEOG) e la Società Italiana di Medicina Perinatale (SIMP), per creare insieme al nostro GdS un "Tavolo di Lavoro" mirato alla piena attuazione delle CPpn in Italia. La proposta è stata accolta favorevolmente e prevede un loro ruolo attivo nella programmazione, organizzazione e partecipazione come docenti a eventi formativi di comune interesse, nonché nella divulgazione degli stessi tra i rispettivi Soci.

Riguardo alla seconda difficoltà è previsto il coinvolgimento diretto di alcuni Colleghi in diverse regioni per valutare la disponibilità ad essere agenti di promozione delle CPpn nel loro ambito istituzionale, mediante iniziative coordinate e concordate con il nostro GdS (identificazione del

referente, formazione dell'équipe, creazione di un PDTA, ecc.).

Infine, per quanto riguarda la terza difficoltà, è ora possibile l'iscrizione diretta al nostro GdS (20 Euro) per i professionisti non Pediatri-Neonatologi senza dovere necessariamente pagare la quota di iscrizione alla SIN. Tuttavia, è essenziale aumentare l'adesione e la partecipazione attiva di tutti i soci SIN ai lavori del nostro GdS, incoraggiando nuove iscrizioni o il rinnovo della quota per quest'anno.

Inoltre, al momento della costituzione del GdS-CPpn, era stato sottolineato che chiunque tra gli iscritti avrebbe potuto partecipare alle riunioni del CdC su richiesta. Purtroppo, pochissimi hanno sfruttato questa opportunità, che avrebbe certamente arricchito i nostri incontri. Per facilitare la partecipazione, speriamo di riuscire a organizzare i futuri incontri come conferenze su Zoom.

Bibliografia

1. ME. Cavicchiolo, F. Rusalen, F. Benini, E. Baraldi, P. Lago. *Perinatal palliative care: a national survey in Italy*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2019;0:F1-F2. doi:10.1136/archdischild-2018-316327.
2. BS. Carter, E. Parravicini, F. Benini, P. Lago. *Editorial. Perinatal Palliative Care Comes of Age*. Front. Pediatr. 2021; 9: Article 709383.
3. DM.E. Cortezzo, K. Ellis, A. Schlegel. *Perinatal Palliative Care Birth Planning as Advance Care Planning*. Front. Pediatr. doi: 10.3389/fped.2020.00556.



GdS Biochimica Clinica Neonatale

IL CONTROLLO DELLO STRESS OSSIDATIVO E NUOVE PROSPETTIVE SULL'USO DELLA MELATONINA IN EPOCA NEONATALE

Chiara Petrolini¹
Serafina Perrone²
Virginia Beretta²
Maria Cristina Albertini³
Silvia Carloni³
Eloisa Gitto⁴

¹Neonatologia, Nuovo Ospedale dei Bambini Pietro Barilla, Azienda Ospedaliera Universitaria di Parma, Parma

²Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli studi di Parma, Parma

³Dipartimento di Scienze biomolecolari, Università di Urbino, Urbino

⁴Terapia Intensiva Neonatale, Dipartimento di Patologia Umana "Gaetano Barresi", Università di Messina, Messina

Negli ultimi anni, la ricerca nel campo della neonatologia ha raggiunto progressi significativi nel comprendere e affrontare le sfide legate alle lesioni cerebrali causate da eventi talora inattesi e imprevedibili, come l'asfissia perinatale. Queste lesioni, che possono avere conseguenze durature sulla salute e sullo sviluppo cognitivo e comportamentale dei neonati, rappresentano una priorità per la sanità pubblica¹. È noto come l'Encefalopatia Ipossico-Ischemica (EII) determinata dall'asfissia perinatale sia causata da un processo

multifasico in cui distinguiamo una fase acuta, caratterizzata dall'esaurimento del metabolismo energetico cellulare, dalla depolarizzazione cellulare anossica con contestuale accumulo extracellulare di neurotrasmettitori eccitatori (eccitotossicità) e necrosi neuronale, seguita da una fase di latenza della durata di circa 6-72 h, in cui, in seguito al ripristino dell'ossigenazione, sono protagonisti infiammazione, stress ossidativo, disfunzione mitocondriale e apoptosi. Proprio nella fase di latenza, caratterizzata dalla potenziale reversibilità dell'attivazione della morte cellulare, si inserisce il trattamento ipotermico, standard di cura per i neonati a rischio di EII, in grado di limitare la progressione della morte cellulare programmata, la reazione infiammatoria e l'attività eccitatoria anomala. Nonostante l'avvento dell'ipotermia terapeutica, ancora oggi, le conseguenze dell'ipossia-ischemia perinatale sullo sviluppo cerebrale comportano disabilità intellettiva e difficoltà nel conseguimento dei risultati scolastici. Gli sforzi della ricerca si stanno, pertanto, concentrando su strategie neuroprotettive adjuvanti l'ipotermia



terapeutica, al fine di migliorare l'outcome neurologico a lungo termine dei pazienti.

Fra le terapie neuroprotettive adjuvanti l'ipotermia terapeutica, una delle molecole più promettenti è sicuramente la melatonina. La melatonina è una indolamina endogena, sintetizzata a partire dalla serotonina, a livello della ghiandola pineale, nota a tutti per il suo ruolo nella regolazione del ritmo circadiano, ma ha dimostrato effetti significativi anche sul sistema neuro-endocrino e cerebro-vascolare, sull'apparato visivo e riproduttivo. Nel 2001 è stata descritta per la prima volta la riduzione dei livelli di malondialdeide e nitrato nel siero di soggetti affetti da asfissia

perinatale trattati con melatonina nelle prime 6 ore di vita². Aly et al. hanno successivamente dimostrato che la combinazione dell'ipotermia terapeutica e della melatonina era risultata efficace nel ridurre lo stress ossidativo, il numero di crisi epilettiche, le lesioni a carico della sostanza bianca e gli outcomes neurologici sfavorevoli a 6 mesi di vita in 30 soggetti affetti da EII moderata-severa³. La melatonina è, infatti, una molecola con proprietà antiossidanti dirette in virtù della sua azione come *scavenger* dei radicali liberi dell'ossigeno (ad es. l'anione superossido, il radicale idroperossido ed il radicale idrossido), ma sembra in grado di determina-

re anche notevoli effetti antiossidanti indiretti, incrementando l'efficienza della catena di trasporto elettronico a livello mitocondriale ed attivando numerosi enzimi antiossidanti (ad es. superossido dismutasi, catalasi, glutatione perossidasi)⁴. La melatonina sembra potenzialmente in grado, pertanto, di ridurre lo stress ossidativo correlato a varie condizioni patologiche, superando le barriere morfo-funzionali del nostro organismo, fra cui la barriera emato-encefalica, senza presentare, al momento, eventi avversi indesiderati⁵. Da qui il marcato interesse della letteratura più recente al ruolo della melatonina come poten-



segue da pag. 16

ziale agente terapeutico per numerose condizioni patologiche del sistema nervoso centrale, fra cui l'EII. Il *timing* e la dose di somministrazione ottimali della melatonina sono, tuttavia, ancora in fase di studio. Senz'altro la concentrazione plasmatica di melatonina necessaria ad ottenere un effetto terapeutico sembra essere maggiore rispetto alla concentrazione plasmatica endogena fisiologica dei soggetti, soprattutto in quei neonati affetti da encefalopatia, in cui il danno neuronale può alterare il processo di secrezione

della melatonina, riducendone ulteriormente la concentrazione plasmatica rispetto ai soggetti sani⁶. Balduini et al. hanno dimostrato che una dose potenzialmente efficace e sicura di melatonina nei neonati affetti da EII, in corso di trattamento ipotermico, non dovrebbe superare i 5 mg/kg⁶. Al fine di somministrare prontamente la melatonina come terapia adiuvante l'ipotermia terapeutica diventa cruciale una rapida diagnosi di EII, per agire sulla fase di latenza del danno neuronale. L'utilizzo di *biomarkers* in grado di identificare precocemente un dan-

no neuronale potrebbe notevolmente aiutare il clinico nel processo di rapido riconoscimento dei casi di EII candidati all'ipotermia terapeutica ed alla somministrazione di melatonina. Affinché un *biomarkers* possa essere utilizzato nella pratica clinica quotidiana deve, tuttavia, dimostrarsi riproducibile, sicuro, affidabile, specifico, sensibile e a basso costo. Ad oggi, sono pochi i *biomarkers* in grado di soddisfare tutte le caratteristiche sopra citate e nessuno è attualmente incluso nelle procedure di valutazione dei neonati affetti da asfissia perinatale. Uno studio

recente di Albertini et al. ha valutato i micro RNAs (MiRNAs) come potenziali *biomarkers* precoci di danno ipossico-ischemico cerebrale in modelli murini⁷. I MiRNAs sono catene singole di RNA non codificante in grado di modulare l'espressione proteica a livello trascrizionale e post-trascrizionale, ritrovabili nel 70% dei casi a livello del sistema nervoso centrale ma, come dimostrato anche da recenti studi, anche a livello del sangue periferico⁸. Attraverso analisi bioinformatiche e la *quantitative PCR-real time analysis*, lo studio di Albertini et al. ha dimostrato, infatti, che i miR-126 e miR-146, coinvolti nell'angiogenesi e nell'infiammazione, mostrano un incremento statisticamente significativo nella loro concentrazione plasmatica nella fase acuta di danno cerebrale (entro 1 h) nel siero di ratti di 7 giorni di vita esposti ad evento ipossico-ischemico (Fig.1). Il trattamento dei soggetti affetti da danno ipossico-ischemico è in grado di modulare l'espressione dei miR-126 e miR-146 sia a livello della corteccia cerebrale, che a livello sierico, riportando i livelli di tali MiRNAs a valori simili ai soggetti controllo. I MiRNAs sembrano, pertanto, *biomarkers* promettenti di danno ipossico-ischemico e sembrano associati ad un cambiamento della loro concentrazione nei soggetti trattati con melatonina. Gli effetti determinati dalla melatonina sull'espressione dei MiRNAs 1 h e 6 h dopo l'evento ischemico sembrano, tuttavia, non essere più osservati 24 h dopo il danno neuronale, verosimilmente per

il profilo farmacocinetico della melatonina, che necessiterebbe di una dose aggiuntiva di melatonina a 24 h dalla precedente, al fine di mantenere una concentrazione terapeutica del farmaco⁷.

La somministrazione di melatonina esogena sembra essere promettente non solo nel limitare il danno neuronale dopo evento ipossico-ischemico, ma anche nel trattamento di molteplici morbidità neonatali associate a stress ossidativo, come la broncodisplasia polmonare (BPD), l'enterocolite necrotizzante (NEC), la retinopatia della prematurità (ROP) e la sepsi⁹⁻¹¹. La concentrazione di melatonina fetale dipende esclusivamente dalla secrezione pineale materna. Dopo la nascita, il neonato a termine mantiene, pertanto, una secrezione irregolare di melatonina per i primi 3-5 mesi, determinando un deficit transitorio di melatonina endogena. La prematurità a sua volta determina un ritardo nella maturazione del *network* neuronale responsabile della secrezione di melatonina, causando un deficit transitorio ancora più prolungato di melatonina endogena e, quindi, rendendo i prematuri particolarmente suscettibili al danno mediato da radicali liberi. Nei vari studi il dosaggio della melatonina varia da 0.1 a 100 mg/kg, dimostrando come la farmacocinetica sia ancora poco chiara in epoca neonatale. Merchant et al. hanno osservato un ridotto volume di distribuzione ed un'emivita prolungata della melatonina nei neonati prematuri rispetto all'adulto dopo somministrazione endovenosa di melatonina a 0,1 mg/kg

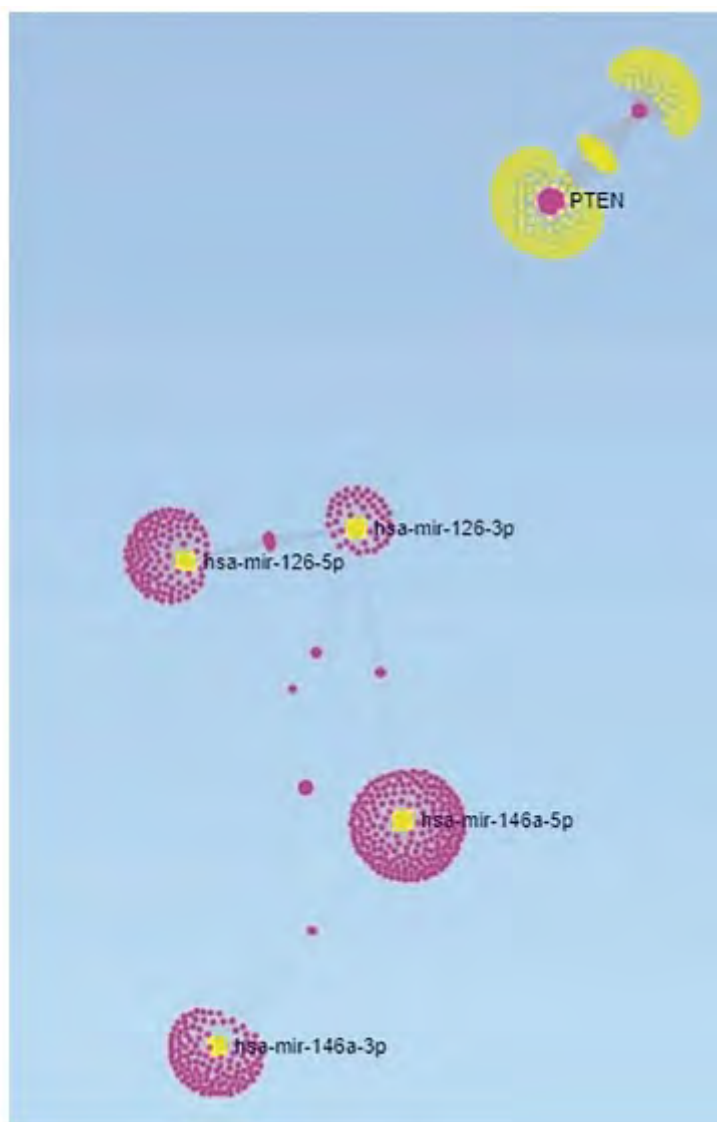


Figura 1. Network creato da miRNet bioinformatics analysis sui geni coinvolti nell'EII (in viola), regolati prevalentemente da miR-126 and miR-146° (in giallo)⁷



segue da pag. 17

in due ore¹². Carloni et al. hanno, invece, valutato la farmacocinetica della melatonina dopo somministrazione enterale in neonati prematuri, dimostrando come una singola dose di 0.5 mg/kg di melatonina, tramite sondino naso gastrico, sia in grado di determinare concentrazioni plasmatiche di melatonina terapeutiche¹³. Uno studio randomizzato prospettico in doppio cieco controllato condotto su 31 neonati prematuri ha somministrato una singola dose di melatonina alla nascita a 0,5 mg/kg die per via enterale valutando a 24 e 48 ore di vita la concentrazione di melatonina plasmatica e dei prodotti terminali di ossigenazione fra cui, *non-protein-bound iron* (NPBI), *advanced oxidation protein products* (AOPP), e F2-isoprostanes (F2-Isopr)¹⁴. Lo studio ha evidenziato un livello di F2-Isopr ridotto nei soggetti trattati con melatonina rispetto ai controlli in modo statisticamente significativo a 48 h di vita. Questo risultato è particolarmente determinante dal momento che è stato recentemente descritto in letteratura la capacità di F2-Isopr di discriminare i pazienti che andranno incontro ad anomalie della sostanza bianca cerebrale al termine di età corretta con un *cut-off* di 31,8 pg/ml¹⁵. Elevati livelli di F2-Isopr urinario sono stati, inoltre, riscontrati in seconda giornata di vita nei neonati ad alto rischio di sviluppare un dotto arterioso pervio emodinamicamente significativo¹⁶ e nei prematuri affetti da broncodisplasia polmonare¹⁷. I risultati dello studio pilota hanno mostrato, pertanto, come

basse dosi di melatonina siano in grado di ridurre la perossidazione lipidica in soggetti prematuri senza, tuttavia, mostrare variazioni statisticamente significative in termini di prevalenza di NEC, BPD, IVH e ROP, rispetto al gruppo placebo, verosimilmente per l'età gestazionale dei prematuri arruolati (>28 settimane di EG) a basso rischio di sviluppare le suddette condizioni patologiche. Recenti studi hanno mostrato, inoltre, come la melatonina non sia dotata solamente di proprietà antiossidanti, ma anche antinfiammatorie, antiapoptotiche ed analgesiche. Tali proprietà sono fondamentali nei soggetti sottoposti a procedure chirurgiche, in grado di promuovere l'attivazione della cascata infiammatoria con richiamo di macrofagi, mastocellule e piastrine e successiva incontrollata produzione di radicali liberi, determinando stress ossidativo ed aumento della mortalità. Lo stesso dolore procedurale può essere coresponsabile dell'incremento di citochine pro-infiammatorie e radicali liberi che non possono essere prontamente neutralizzati dai sistemi antiossidanti dei neonati, specialmente se prematuri. Una riduzione nella secrezione endogena di melatonina è stata, tuttavia, descritta in differenti *time point* nel periodo postoperatorio nell'adulto ed in età pediatrica^{18,19}. Uno studio pilota randomizzato prospettico in doppio cieco controllato ha somministrato melatonina a 0,5 mg/kg/dose per via enterale a neonati sottoposti ad intervento chirurgico valutandone la concentrazione plasmatica di NPBI, AOPP e F2-Isopr 1

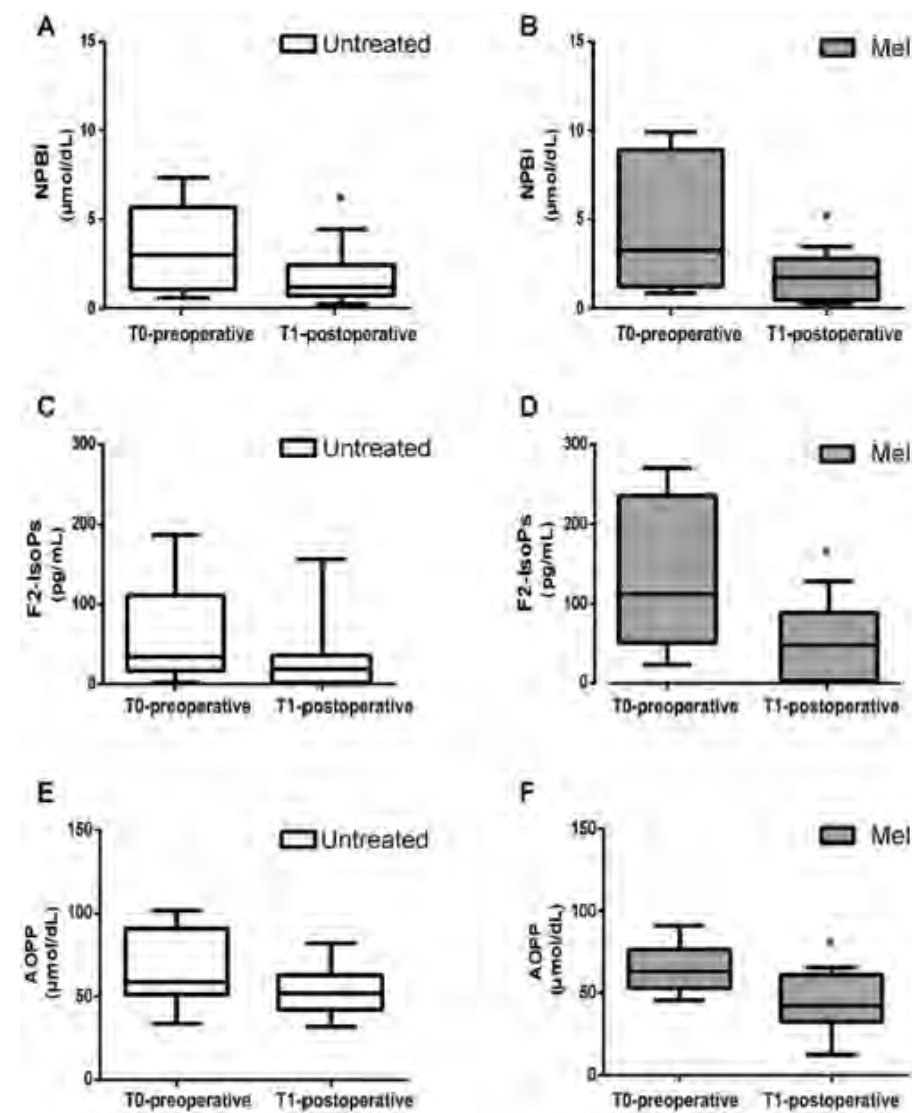


Figura 2. Concentrazione plasmatica dei biomarkers di stress ossidativo valutati prima e dopo l'intervento chirurgico in neonati trattati con placebo e con melatonina²⁰

h prima ed 1 h dopo l'intervento chirurgico²⁰ rispetto al gruppo placebo. Lo studio ha mostrato un incremento significativo della secrezione di melatonina endogena nel periodo postoperatorio dimostrando come l'epifisi venga iperstimolata nei neonati sottoposti a chirurgia maggiore come risposta fisiologica allo stress ossidativo secondario alla procedura chirurgica. Le concentrazioni plasmatiche di melatonina endogena nel gruppo placebo, tuttavia, non risultano efficaci nel ridurre le concentrazioni dei biomarkers di stress ossidativo, mentre il trattamento con melatonina

esogena ha mostrato livelli ridotti in maniera statisticamente significativa di NPBI, F2-IsoPs e AOPP fra il periodo pre e post-operatorio (Fig. 2). La dimostrazione della funzione antiossidante della melatonina è di fondamentale importanza per la capacità di contrastare gli effetti deleteri dello stress ossidativo postchirurgico nei neonati, quali dolore e alterazioni neuro-comportamentali. La memoria del dolore e l'ansia parentale prima di affrontare un intervento chirurgico, anche minore, ha in età pediatrica conseguenze devastanti per lo sviluppo psico-

logico e socio-affettivo, anche a lungo termine. Un recente *trial* clinico, appena concluso, ha indagato gli effetti analgesici della melatonina somministrata a bambini (età media 5 anni) che avrebbero affrontato un intervento chirurgico. La somministrazione di melatonina si è dimostrata efficace nel ridurre il dolore, il disagio postoperatorio nei bambini e la dose di paracetamolo ricevuta dopo l'intervento. L'effetto analgesico della melatonina si associa alla riduzione dello stress ossidativo, con una correlazione negativa stati-

continua a pag.19>>



segue da pag. 18

sticamente significativa, tra i livelli di melatonina e 4-idrossinonale in circolo²¹.

Questi risultati hanno importanti implicazioni per la pratica clinica e la ricerca scientifica. In primo luogo, suggeriscono che l'uso di melatonina è una strategia efficace per ridurre il dolore e lo stress postoperatorio nei bambini, con un impatto significativo sulla qualità dell'assistenza sanitaria (riduzione dei tempi di degenza ospedaliera e dei farmaci analgesici somministrati) e sull'esperienza complessiva del paziente e dei loro familiari. Il profilo di sicurezza della melatonina e la dimostrata efficacia della melatonina nel ridurre lo stress ossidativo negli studi attualmente a disposizione sono un incoraggiante punto di partenza per ulteriori trial clinici con campioni di maggiori dimensioni al fine di valutare accuratamente l'efficacia della melatonina nel ridurre le morbidità del neonato a termine e pretermine e definire il dosaggio e la via di somministrazione ottimale di questa molecola promettente.

Bibliografia

1. Cannavo L, Perrone S, Gitto E. Brain-Oriented Strategies for Neuroprotection of Asphyxiated Newborns in the First Hours of Life. *Pediatr Neurol* 2023;143:44-49.

2. Fulia F, Gitto E, Cuzocrea S, et al. Increased levels of malondialdehyde and nitrite/nitrate in the blood of asphyxiated newborns: reduction by melatonin. *J Pineal Res.* 2001;31:343-349.

3. Aly H, Elmahdy H, El-Dib M, et al. Melatonin use for neuroprotection in perinatal asphyxia a randomized controlled pilot study. *J Perinatol.* 2015;35:186-191.

4. Carloni S, Proietti F, Rocchi M, Longini M, Marseglia L, D'Angelo G et al. Melatonin pharmacokinetics following oral administration in preterm neonates. *Mol Basel Switz* 2017; 22:2115.

5. Gitto E, Marseglia L, Manti S, D'Angelo G, Barberi I, Salpietro C et al. Protective role of melatonin in neonatal diseases. *Oxid Med Cell Longev* 2013:980374.

6. Balduini W, Weiss MD, Carloni S, Rocchi M, Sura L, Rossignol C et al. Melatonin pharmacokinetics and dose extrapolation after enteral infusion in neonates subjected to hypothermia. *J Pineal Res*

2019;66:e12565.

7. Albertini MC, Vanzolini T, Perrone S, et al. MiR-126 and miR-146a as Melatonin-Responsive Biomarkers for Neonatal Brain Ischemia. *J Mol Neurosci.* 2023;73(9-10):763-772. doi:10.1007/s12031-023-02155-6.

8. Mens MMJ, Heshmatollah A, Fani L, Ikram MA, Ikram MK, Ghanbari M. Circulatory microRNAs as potential biomarkers for stroke risk. *Stroke* 2021. 52:945-953.

9. Xu Y, Lu X, Hu Y et al., Melatonin attenuated retinal neovascularization and neuroglial dysfunction by inhibition of HIF-1 - VEGF pathway in oxygen-induced retinopathy mice. *Journal of Pineal Research* 2018; 64 (4): article e12473.

10. Zhang WX, He BM, Wu Y, Qiao JF, Peng ZY. Melatonin protects against sepsis-induced cardiac dysfunction by regulating apoptosis and autophagy via activation of SIRT1 in mice. *Life Sciences* 2019; 217:8-15.

11. Tarocco A, Carocchia N, Morciano G et al. Melatonin as a master regulator of cell death and inflammation: molecular mechanisms and clinical implications for newborn care. *Cell Death & Disease* 2019;10 (4):317.

12. Merchant NM, Azzopardi DV, Hawwa AF et al. Pharmacokinetic of melatonin in preterm infants. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2013; 76 (:):725-733.

13. Carloni S, Proietti F, Rocchi M et al. Melatonin pharmacokinetics following oral administration in preterm neonates. *Molecules* 2017; 22 (12):2115.

14. Marseglia L, Gitto E, Laschi E, Giordano M, Romeo C, Cannavò L, Toni AL, Buonocore G, Perrone S. Antioxidant Effect of Melatonin in Preterm Newborns. *Oxid Med Cell Longev.* 2021:6308255. doi: 10.1155/2021/6308255.

15. Coviello C, Perrone S, Buonocore G et al. Isoprostanol as biomarker for white matter injury in extremely preterm infants. *Frontiers in Pediatrics* 2021; 8(8):618-622.

16. Coviello C, Tataranno ML, Corsini I et al. Isoprostanol as biomarker for patent ductus arteriosus in preterm infants. *Frontiers in Pediatrics* 2020;8:555.

17. Ahola T, Fellman V, Kjellmer I, Raivio KO, and Lapatto R, Plasma 8-isoprostanol is increased in preterm infants who develop bronchopulmonary dysplasia or periventricular leukomalacia. *Pediatric Research* 2004; 56 (1):88-93.

18. Dragoumi, M.; Dragoumis, D.; Karatzoglou, S.; Spiridakis, I.; Chitoglou-Makedou, A. et al. The Fluctuations of Melatonin and Copeptin Levels in Blood Serum During Surgical Stress Regarding the Pediatric Population. *Curr Pediatr Rev* 2021;17:27-144.

19. Cronin, AJ, Keifer JC, Davies MF, King TS, Bixler EO. Melatonin secretion after surgery. *Lancet* 2000, 356:1244-1245.

20. Perrone S, Romeo C, Marseglia L, Manti S, Rizzo C, Carloni S, Albertini MC, Balduini W, Buonocore G, Weiss MD, Gitto E. Melatonin in Newborn Infants Undergoing Surgery: A Pilot Study on Its Effects on Postoperative Oxidative Stress. *Antioxidants* 2023; 12(3):563. <https://doi.org/10.3390/antiox12030563>.

21. Perrone S, Carloni S, Benedetti S, Weiss M, Marseglia L, Albertini MC, Dell'Orto V, Beretta V, Pappagallo N, Balduini W, Buonocore G, Gitto E, Romeo C. 2024, Submitted. Analgesic effect of melatonin in children undergoing surgery: a pilot randomized, placebo-controlled study.



INNSIN

Il nuovo network di integrazione

tra Italian Neonatal Network e NNSIN

I DISTURBI DEL COMPORAMENTO ALIMENTARE NEI NEONATI EX-PRETERMINE: QUANTO NE SAPPIAMO?

Rosa Cafagna (Bari)
Barbara Carlucci (Brindisi)
Lucrezia De Cosmo (Taranto)
Domenico Martinelli (Acquaviva)
Matteo Rinaldi (Foggia)
Antonio Scorrano (Tricase)
Simona Pesce (Potenza)
Mariella Baldassarre (Bari)

Sezione regionale SIN Puglia e Basilicata

Il "comportamento alimentare" è definito come "una serie di risposte sequenziali associate all'atto di mangiare" e dipende dalla complessa interazione tra parametri fisiologici, come la regolazione dell'equilibrio energetico, e influenze psicologiche legate ai contesti culturali ed educativi. I comportamenti alimentari, le abitudini alimentari e le preferenze alimentari si stabiliscono durante la vita fetale e la prima infanzia sotto l'influenza sia di un *background* genetico, che di fattori ambientali; tra questi, l'alimentazione precoce e l'esposizione a determinati alimenti giocano un ruolo importante¹.

I disturbi del comportamento alimentare

(DCA) in età pediatrica sono un gruppo eterogeneo di condizioni caratterizzate dal discostamento significativo delle abitudini alimentari rispetto a quanto atteso in base ad età, sesso, livello di sviluppo e condizioni socio-ambientali, col risultato di un alterato consumo o assorbimento di cibo e possibile compromissione della salute fisica o del benessere psico-sociale. Si sviluppano più comunemente nel corso dell'adolescenza.

Nei Paesi occidentali, la prevalenza dei DCA è stimata tra 5,5-17,9% nel sesso femminile e 0,6-2,4% nel sesso maschile². L'eziologia è multifattoriale e comprende fattori biologici, psicologici e ambientali. Alcuni fattori di rischio associati ai DCA includono la predisposizione genetica, la prematurità, lo stress familiare, i problemi di autostima e di immagine corporea, gli eventi traumatici e i cambiamenti di vita significativi come la pubertà³.

La prevalenza dei DCA nei bambini più piccoli è in gran parte sconosciuta e va, invece, sottolineata la migliore prognosi legata a diagnosi e intervento precoce e il notevole aumento della morbilità psichiatrica e medica nei pazienti più giovani⁴.



**Puglia-
Basilicata**

I bambini prematuri sono particolarmente a rischio di sviluppare disturbi del comportamento alimentare⁵.

L'età gestazionale alla nascita è un importante indicatore del livello di maturazione fisica e neurologica: tra le 23 e le 40 settimane di età gestazionale, il sistema nervoso centrale, il sistema sensoriale e motorio subiscono importanti cambiamenti

in senso maturativo, che si verificano in modo differente in ambiente extra- o intra-uterino. I dati emergenti descrivono l'alimentazione come un processo di sviluppo neurologico prevedibile che dipende dall'organizzazione dei processi fisiologici del bambino, tono motorio e motilità, *arousal* e capacità di regolare simultaneamente questi processi⁶. Le difficoltà di alimentazione sono una com-

plicanza comune nei neonati prematuri ricoverati nell'unità di Terapia Intensiva Neonatale e sono una frequente causa di prolungata degenza⁷. Dopo la dimissione e durante i primi anni di vita è stato evidenziato che i bambini nati pretermine hanno maggiori difficoltà con l'alimentazione, rispetto ai loro coetanei nati a termine.

segue da pag. 20

I sintomi specifici dell'alimentazione problematica cambiano nei primi anni di vita, quando i bambini passano da una dieta liquida, a cibi complementari, fino a cibi più complessi. Man mano che le abilità necessarie per mangiare si modificano variano anche i sintomi del problema, che possono includere comportamenti come il rifiuto di mangiare volumi appropriati o varietà di alimenti adeguati allo sviluppo, disfagia o aspirazione, tosse, soffocamento, conati di vomito o compromissione respiratoria, aumento dello stress, pianto, irritabilità, abilità alimentari ritardate, come difficoltà a masticare.

A tal proposito, abbiamo avviato, in collaborazione con tutte le neonatologie pugliesi e lucane di II livello, uno studio osservazionale prospettico, allo scopo di esaminare la frequenza e la natura dei disturbi alimentari in bambini ex prematuri, confrontandoli con un gruppo

di controllo formato da bambini nati a termine, e di identificare eventuali fattori di rischio associati.

Verranno inclusi bambini nati prematuramente (prima delle 37 settimane di gestazione) e a termine (gruppo di controllo) di età compresa tra 0 e 7 anni, prevedendo un numero di reclutabili compreso tra 100 e 200 soggetti, ai quali verrà somministrato un protocollo diagnostico standardizzato, che prevede l'uso del questionario EDQ-C (*Eating Disorders Questionnaire in Childhood*) short form per fasce d'età.

L'EDQ-C è uno strumento che risponde all'esigenza di una diagnosi precoce dei disturbi alimentari in età pediatrica e della loro comorbidità con *pattern* di attaccamento insicuri, disturbi d'ansia e dell'umore, difficoltà relazionali e comportamentali. È una batteria di questionari, auto ed etero valutativi, volta a individuare e indagare i DCA in età pediatrica, dando valore alle interazioni tra fattori psicoso-

ciali e vulnerabilità individuale psicofisica.

Comprendere la prevalenza di questo problema e identificare i soggetti a maggior rischio potrà facilitare interventi precoci nei bambini nati pretermine e guidare la necessità di ulteriori ricerche per migliorare la cura di questi bambini vulnerabili⁸.

Bibliografia

1. Audrey Migraine, Sophie Nicklaus, Patricia Parnet, Christine Lange, Sandrine Monnery-Patris, Clotilde Des Robert, Dominique Darmaun, Cyril Flamant, Valerie Amarger, Jean-Christophe Rozé. *Effect of preterm birth and birth weight on eating behavior at 2 y of age. The American Journal of Clinical Nutrition*, volume 97, Issue 6, June 2013, Pages 1270-1277. <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.051151>.

2. Silén Y, Keski-Rahkonen A. *Worldwide prevalence of DSM-5 eating disorders among young people. Curr Opin Psychiatry*. 2022 Nov 1;35(6):362-371. doi:10.1097/YCO.0000000000000818.

Epub 2022 Sep 13. PMID: 36125216.

3. M Hoogewerf, H J Ter Horst, H Groen, T Nieuwenhuis, A F Bos, M W G van Dijk. *The prevalence of feeding problems in children formerly treated in a neonatal intensive care unit. J Perinatol* 2017 May;37(5):578-584. doi: 10.1038/jp.2016.256.

4. Stuart B. Murray, D.Clin. Psych., Ph.D.a, Kyle T. Ganson, Ph.D., M.S.W.b, Jonathan Chuc, Kay Jann, Ph.D.d, and Jason M. Nagata, M.D., M.Sc. *The Prevalence of Preadolescent Eating Disorders in the United States. Journal of Adolescent Health* 70 (2022) 825e828.

5. Katherine Sanchez, Alicia J Spittle, Justine M Slattery, Angela T Morgan. *Oromotor Feeding in Children Born Before 30 Weeks' Gestation and Term-Born Peers at 12 Months' Corrected Age. J Pediatr*. 2016 Nov;178:113-118.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.07.044.

6. Kathryn Walton, Allison I Daniel, Quenby Mahood, Simone Vaz, Nicole Law, Sharon L Unger and Deborah L O'Connor. *Eating Behaviors, Caregiver*

Feeding Interactions, and Dietary Patterns of Children Born Preterm: A Systematic Review and Meta-Analysis. Adv Nutr 2022;13:875-912; doi: <https://doi.org/10.1093/advances/nmac017>.

7. TL Crapnell, OTD, CE Rogers, MD, JJ Neil, MD, PhD, TE Inder, MBChB, MD, LJ Woodward, PhD, and RG Pineda, PhD. *Factors Associated with Infant Feeding Difficulties in the Very Preterm Infant. Acta Paediatr*. 2013 December; 102(12): e539-e545. doi:10.1111/apa.12393.

8. Britt Frisk Pados, Rebecca R. Hill, Joy T. Yamasaki, Jonathan S. Litt and Christopher S. Lee. *Prevalence of problematic feeding in young children born prematurely: a meta-analysis. BMC Pediatrics* (2021); 21:110. <https://doi.org/10.1186/s12887-021-02574-7>.



L'IMPORTANZA DELLA REGISTRAZIONE DEI DATI NEONATALI

INNSIN Lazio, anni 2019-2022

Adele Fabiano^{1,2,3}
Domenico Di Lallo³
Zemira Cannioto²
Simonetta Costa²
Giovanna Maragliano²
Davide Roma²
Eleonora Scapillati²
Ambrogio Di Paolo^{1,2}

¹UOC Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, A.O. San Giovanni Addolorata, Roma

²Sezione Regionale SIN Lazio

³Comitato Scientifico INNSIN

e con la collaborazione del Comitato Scientifico INNSIN e referenti INNSIN LAZIO

Il ruolo dell'epidemiologia nella moderna scienza perinatale è fondamentale per comprendere l'efficacia delle innovazioni e delle modalità terapeutiche e di gestione dei nostri pazienti. Negli Stati Uniti, il *National Institute of Child Health and Human Development* (NICHD) raccoglie i dati dei neonati pretermine nel *Neonatal Research Network* (NRN), al fine di analizzare e migliorare l'assistenza neonatale. Un altro *database* internazionale che, raccogliendo dati da oltre 1.000

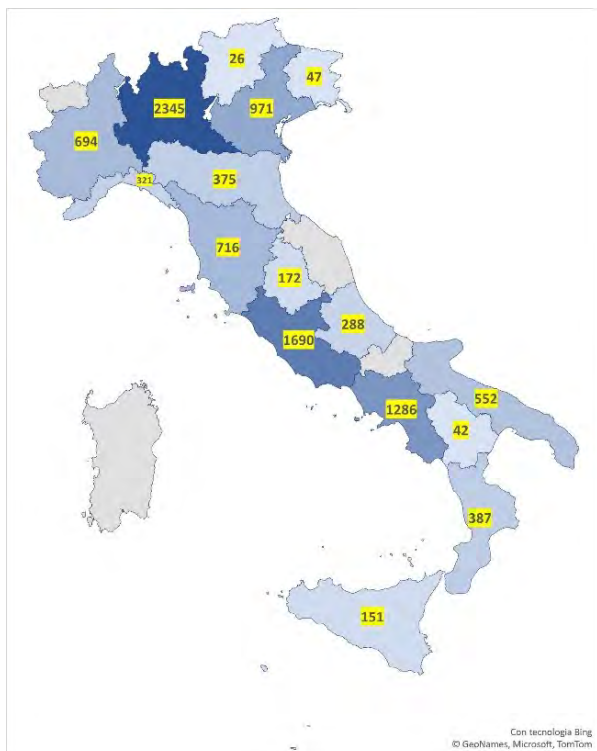


Figura 1. Distribuzione regionale delle 10.063 schede inserite in INNSIN nel 2022

Terapie Intensive Neonatali in tutto il mondo, rappresenta una importante risorsa di dati e informazioni è il *Vermont Oxford Network* (VON). In Italia, l'*Italian Neonatal Network* della Società Italiana di Neonatologia (INNSIN) si è dimostrato uno strumento validissimo per monitorare e migliorare l'assistenza neonatologica, trattandosi di un *database* sempre aggiornato ed analizzabile in tempo reale, nel quale inserire

i dati relativi alla popolazione di tutti i nati pretermine assistiti in Italia. Nella **figura 1** è riportata la distribuzione regionale delle 10.063 schede neonatali inserite nel 2022. I centri partecipanti sono stati 120, con una buona copertura nazionale.

Riportiamo alcune analisi statistiche descrittive elaborate a partire dai dati raccolti in INNSIN nella Regione Lazio tra 2019 e 2022. Le unità di Neonatologia che hanno

inserito dati sono state 14, distinte in 11 centri di II livello e 3 centri di I livello, se teniamo conto della funzione nella rete perinatale regionale. La **tabella 1** riporta il volume di attività ostetrica delle strutture che partecipano a INNSIN, mettendo a confronto il numero dei parti tra il 2013 e il 2022. Come si evince, anche il Lazio è stato coinvolto dal calo delle nascite che prose-

segue da pag. 22

gue in tutte le aree del Paese. Un fenomeno in larga misura effetto della modificazione della struttura per età della popolazione femminile ed in parte conseguenza della diminuita propensione ad avere figli. Nei centri iscritti in INNSIN, la riduzione rispetto al 2013 è stata, tuttavia, meno evidente (-6,5% vs -29,4% dell'intera regione).

La percentuale dei parti pretermine registrati nella Regione Lazio nell'anno 2022 è stata pari al 6,9%, di cui il 76,8% rappresentato da *late preterm* (EG compresa tra 34 e 36 settimane), corrispondenti al 5,3% dei parti totali; i parti al di sotto delle 32 settimane di gestazione corrispondono allo 0,8%, mentre il 93,1% delle nascite avviene sopra la 37^a settimana (CeDAP 2022).

In **tabella 2** è riportato il confronto tra le nascite

Regione Lazio	N. PARTI *		diff. % 2022 vs 2013
	2022	2013	
Totale 14 strutture INNSIN	26.027	27.843	-6,5
Totale Lazio	36.308	51.427	-29,4

Tabella 1. Volume di attività ostetrica nella Regione Lazio. *Fonte PREVALE 2023

EG (sett)	Intero Network			Lazio		
	INNSIN	CedAP (parti)	% copertura	INNSIN	CedAP (parti)	% copertura
22-27	743	1.149	64,6	92	106	86,7
28-31	1.491	2.160	69,0	201	194	103,5
32-33	1.672	2.694	62,1	240	275	87,2
34-36	6.157	18.273	33,7	1.157	1.890	61,2
Totale	10.063	24.276	41,5	1.690	2.465	68,6

Tabella 2. Copertura INNSIN rispetto a CeDAP nel 2022. Regione Lazio vs intero Network INNSIN

pretermine registrate in INNSIN Lazio nel 2022 ed i dati nazionali del rapporto CeDAP 2022, che ricordiamo fare riferimento al numero dei parti: si deve quindi tener conto di una lieve sottostima delle nascite

dovuta al fenomeno dei parti plurimi. La copertura di INNSIN risulta maggiore nelle classi di EG più basse e si riduce nel gruppo, più numeroso, dei nati fra 34 e 36 settimane. In ogni caso, la significatività degli inserimenti è maggiore,

per ogni gruppo, rispetto a quanto avviene nell'intero Network di INNSIN.

Nel corso degli ultimi 4 anni, a fronte di una riduzione nel numero totale delle nascite, abbiamo registrato in INNSIN una riduzione nel numero

totale complessivo dei nati pretermine inseriti, passando da 1.952 nel 2019 a 1.690 del 2022. La distribuzione percentuale dei pretermine per classi di EG per anno

continua a pag. 24>>

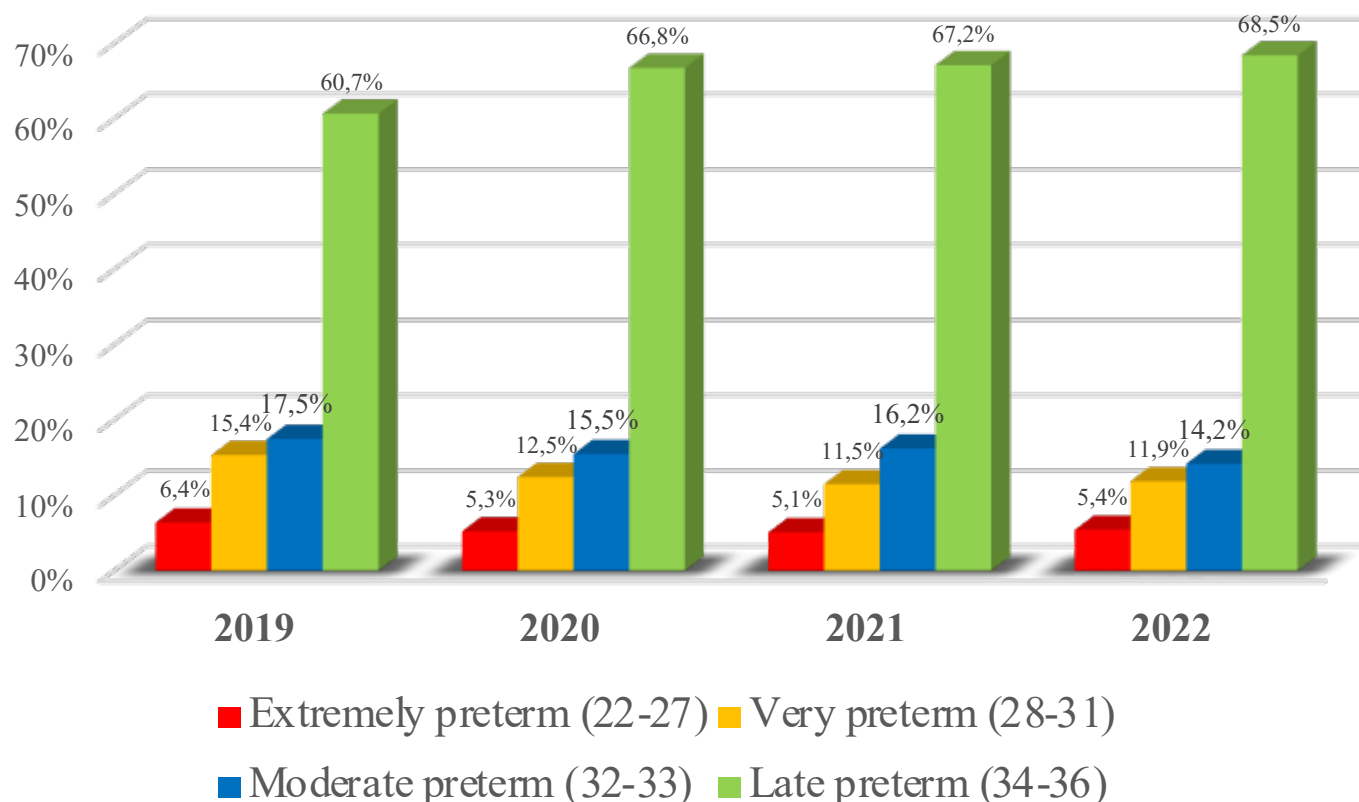


Figura 2. Distribuzione percentuale per classe di EG, distinta per anno, dei pretermine inseriti in INNSIN nella Regione Lazio tra il 2019 ed il 2022

segue da pag. 23

permette di osservare una riduzione soprattutto nel gruppo dei nati con EG < 32 settimane ed un trend in aumento nella quota dei late pre-term (vedi figura 2), il che riflette quanto tutti stiamo vivendo nelle nostre realtà di reparto.

In figura 3 è rappresentata la distribuzione percentuale dei nati trasferiti da altri ospeda-

In figura 4b è mostrato l'andamento percentuale del tasso di taglio cesareo per classi di età gestazionale. Dati nazionali denotano una tendenza alla diminuzione dei TC in linea con le indicazioni delle "Linee di indirizzo per la promozione e il miglioramento della qualità, della sicurezza e dell'appropriatezza degli interventi assistenziali nel percorso nascita e per la riduzione del taglio cesa-

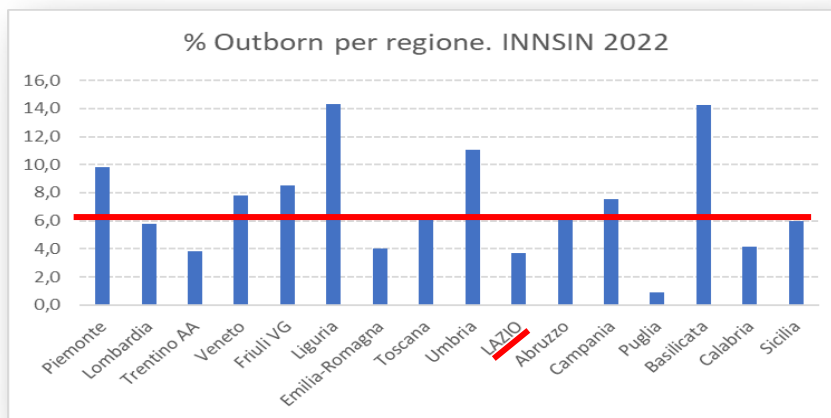


Figura 3. Distribuzione degli outborn tra le regioni. INNSIN 2022

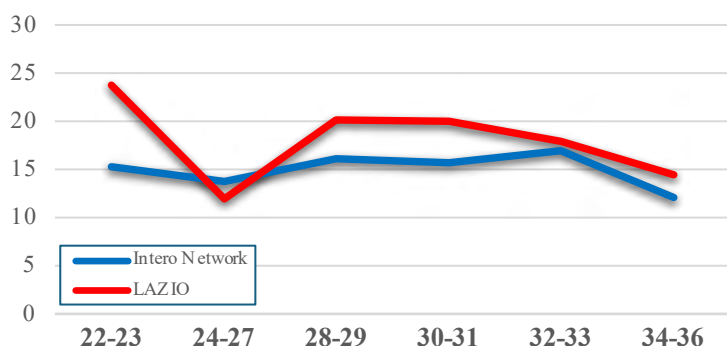


Figura 4a. Percentuali di PMA per classi di EG. Lazio vs intero Network INNSIN negli anni 2019-2022

li (outborn) nelle varie regioni in base a quanto inserito nel Network. La mediana tra le regioni italiane è del 6,3% e nel Lazio registriamo poco meno del 4% di ricoveri outborn.

Nel triennio 2019-2022, su un totale di 7.868 schede pervenute in INNSIN, 1.232 riguardavano gravidanze in cui si era ricorsi ad una tecnica di procreazione medicalmente assistita (PMA), pari al 15,7%. In figura 4a è riportata la distinzione per classi di EG. Il trend è maggiore nelle EG più basse con una deflessione tra 24 e 27 settimane e, come si evince dal grafico, l'andamento nel Lazio è in linea con quanto si registra nell'intero network italiano.

reo". Nel Lazio la percentuale dei parti cesarei sul totale dei parti nell'anno 2022 è stata del 36.5%. Se consideriamo i parti prematuri, più del 70% dei pretermine nella Regione Lazio nasce da TC. Il TC è la modalità prevalente di assistenza al parto dei pretermine con valori più alti fra 28 e 33 settimane (~84% sopra le 28 settimane vs ~25% sotto le 24 settimane). Va segnalato che alcuni andamenti temporali possono risentire di variazioni casuali a causa della bassa numerosità degli eventi, ma in ogni caso non sembrano esserci grandi differenze nel corso degli ultimi anni.

Esiti Neonatali

Le problematiche di tipo respiratorio sono sicu-

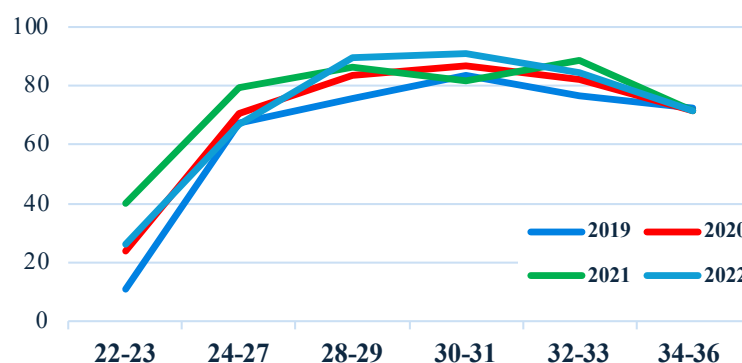


Figura 4b. Andamento percentuale per classi di EG dei TC negli anni 2019-2022

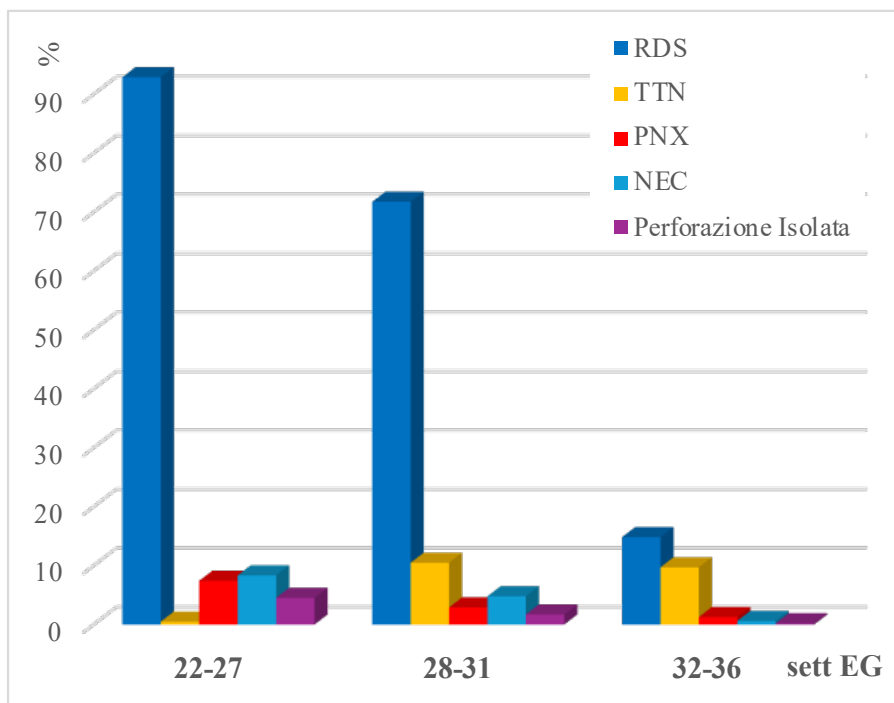


Figura 5. Distribuzione percentuale per classi di EG di alcune problematiche cliniche. INNSIN 2022

ramente le più frequenti INNSIN e, fra queste, respiratorio (RDS) è tra quelle registrate in la sindrome da distress

continua a pag. 25>>

segue da pag. 24

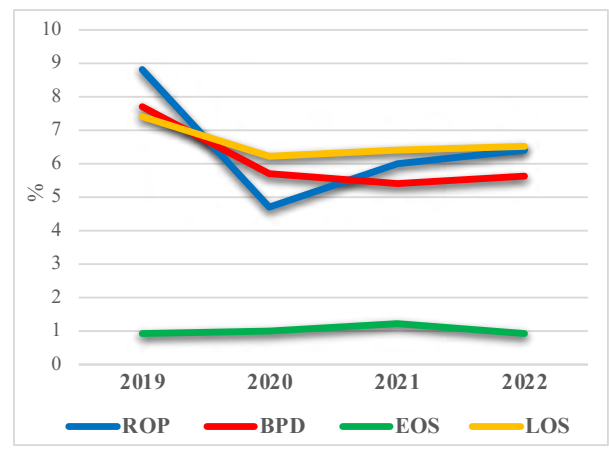


Figura 6a. Andamento percentuale di incidenza di BPD, ROP, EOS e LOS. Lazio anni 2019-2022

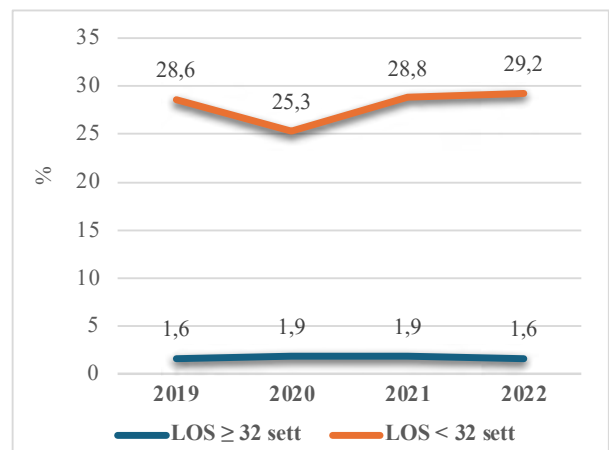


Figura 6b. Incidenza delle LOS nei nati di EG <32 sett e ≥32 sett. Lazio anni 2019-2022

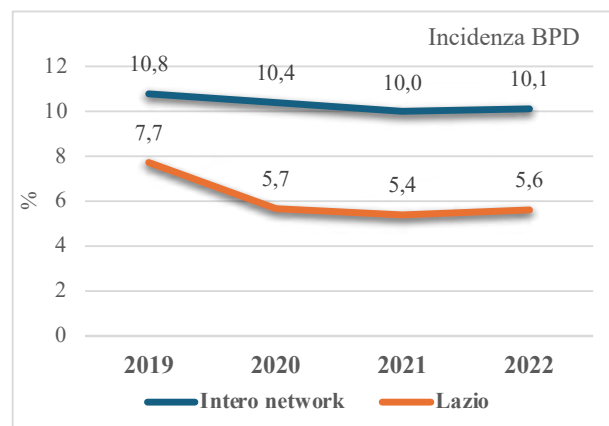


Figura 6c. Incidenza della BPD. Lazio vs intero Network INNSIN negli anni 2019-2022

quella più rappresentata con una percentuale del 26.4% nel gruppo totale dei pretermine. Se consideriamo la stratificazione per classi di EG (Figura 5), l'incidenza di RDS è maggiore al

diminuire dell'età gestazionale, come normale aspettarsi nei neonati a maggior rischio. Seguono, in ordine di frequenza: la tachipnea transitoria (TTN 9.3%) e lo pneumoto-

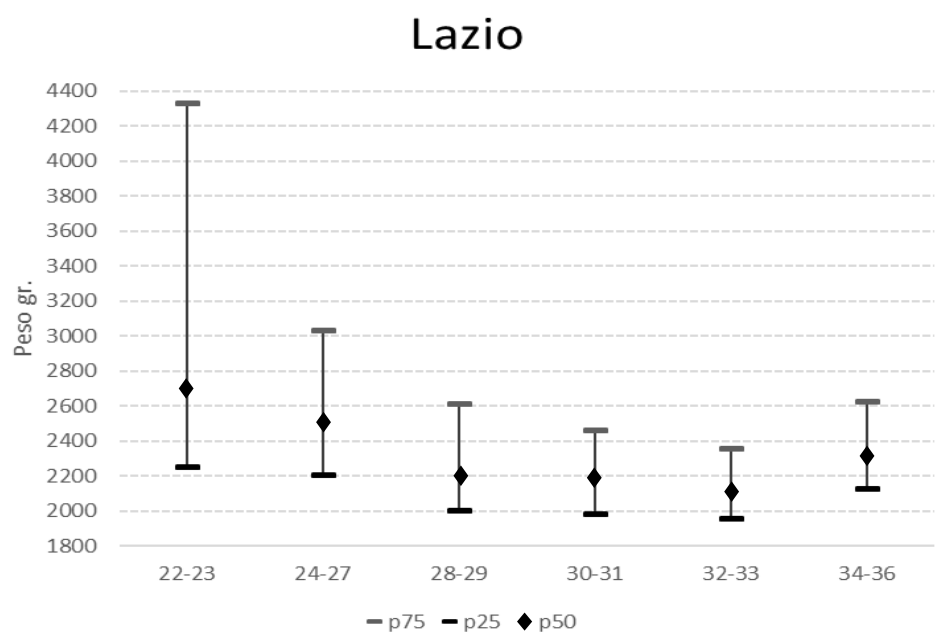


Figura 7. Distribuzione del peso alla dimissione per classi di EG di nascita

race (PNX 1.8%). L'incidenza dell'enterocolite necrotizzante (NEC) è di appena l'1.6% nell'intera popolazione di pretermine; di questi, poco meno della metà va incontro a chirurgia. Ancora più bassa l'incidenza della perforazione intestinale isolata (0.6%). Come per le altre patologie, anche per NEC e perforazione isolata, l'incidenza è maggiore nelle più basse EG. Altre problematiche cliniche non respiratorie diagnosticate durante la degenza per le quali siamo andati ad analizzarne l'andamento negli ultimi 4 anni sono state la retinopatia (ROP) di alto grado, la broncopneumodisplasia (BPD) e le sepsi (Figura 6a).

Una maggiore incidenza di ROP è stata registrata in epoca pre-COVID, con lieve riduzione nel 2020 e successivo trend in salita. L'incidenza delle sepsi precoci (EOS) è piuttosto bassa e si è mantenuta stabile negli ultimi 4 anni, aggirandosi intorno all'1% (Figura

6a). Una menzione a parte meritano le sepsi tardive (LOS), il cui trend si è mantenuto stabile negli ultimi anni intorno al 6.6% ma, se limitiamo l'analisi ai soli nati al di sotto delle 32 settimane di EG, l'incidenza delle LOS registra valori piuttosto alti di circa 28%. Nei nati al di sopra delle 32 settimane, i valori si abbassano notevolmente, avvicinandosi a quelli delle sepsi precoci (Figura 6b). L'incidenza della BPD (calcolata al raggiungimento delle 36 sett. di EG) nell'intera popolazione di pretermine inserita in INNSIN si mostra in lieve calo nell'intero Network e nel Lazio questa riduzione è ancora più evidente. Nel 2022 abbiamo registrato una incidenza del 5,6% a fronte di un 10,1% nell'intero network (Figura 6c). Chiaramente le percentuali cambiano andando a stratificare l'incidenza per classi di EG ed aumentano nei nati di EG inferiore alle 28 settimane. Per la gran parte delle patologie esamina-

te, ad esclusione delle malformazioni congenite, si osserva un chiaro aumento al diminuire dell'età gestazionale. Va precisato che alcuni dati possono essere sottostimati in caso di mancata diagnosi nel gruppo dei neonati deceduti.

Esiti alla dimissione e mortalità

Passiamo ad analizzare altre caratteristiche dei pretermine e gli esiti alla dimissione. I valori mediani del peso alla dimissione (calcolato sui soli dimessi a domicilio) descrivono la tendenza a dimettere più tardi i bambini nati alle età gestazionali più basse, rispetto a quanto accade nei late preterm, che partono da pesi più alti e rimangono ricoverati per pochi giorni (Figura 7). Ovviamente, come per altri indicatori, esiste notevole variabilità fra le UTIN del Lazio, con alcuni centri che dimettono a pesi molto bassi anche a EG inferiori. Nell'intero campione dei

segue da pag. 25

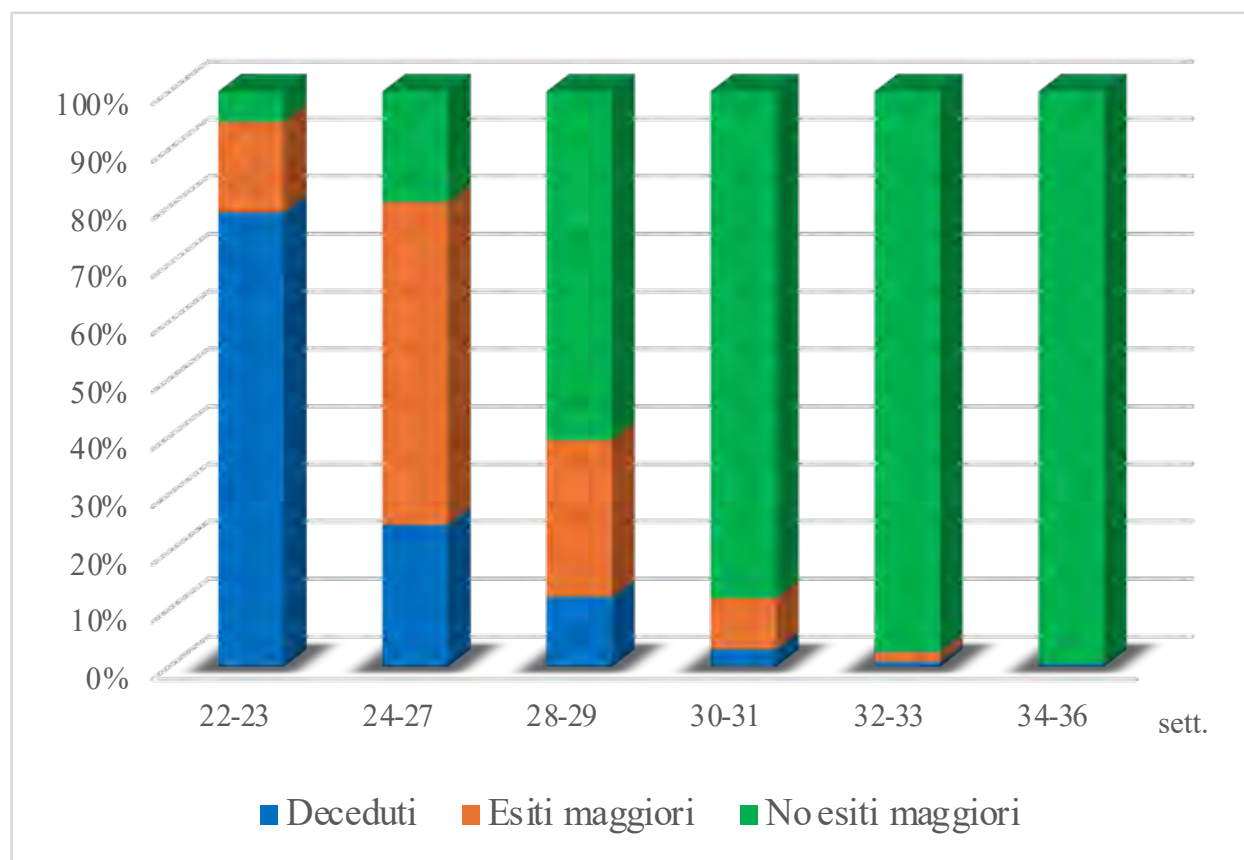


Figura 8. Distribuzione degli esiti alla dimissione per classi di EG. INNSIN 2022

casi raccolti nei quattro anni, la mortalità "intra-ospedaliera" è stata pari al 2,99% (235 decessi registrati), come atteso i valori più alti si sono osservati nella classe di EG 22-23 settimane (69,4%) e 24-27 settimane (27,3%), con un decremento significativo in quelle al di sopra delle 28 settimane (Tabella 3). Insieme alla mortalità, gli esiti alla dimissione

costituiscono un indicatore importante delle condizioni di salute dei neonati pretermine. In figura 8, nella coorte dei neonati pretermine inseriti nel database INNSIN nel 2022, è rappresentata, insieme alla mortalità, la frequenza di neonati dimessi con esiti gravi (IVH di III e IV grado, leucomalacia periventricolare, BPD, ROP di III e IV grado), altri esiti (TTN, RDS, crisi di apnea, PNX, PDA, NEC, sepsi *early* e *late*) e senza patologie di rilievo. Sotto le 24 settimane, la mortalità ha rappresentato l'esito prevalente, mentre nel gruppo dei "late preterm", il 99% dei neonati non ha presentato, durante il ricovero, nessuna delle condizioni definite "minori" come altri esiti. Complessivamente, dal 2019 al 2022, i bambini dimessi con esiti maggiori sono stati

332.

Conclusioni

Si auspica che le informazioni presentate nel Rapporto possano costituire sempre più un prezioso strumento conoscitivo. La conoscenza dell'organizzazione delle cure perinatali che precedono e seguono l'evento nascita e l'acquisizione di accurate analisi statistiche sono importanti strumenti di sanità pubblica, indispensabili per il miglioramento dell'assistenza neonatale e dell'*outcome*. La disponibilità di un database neonatale nazionale, frutto della collaborazione dei centri che assistono neonati pretermine, rappresenta uno strumento di conoscenza epidemiologica utile sia per una adeguata programmazione, a livello nazionale e regionale, dei servizi perina-

tali, sia per un miglioramento della qualità e sicurezza delle cure neonatali rivolte ai neonati e alle loro famiglie sia, infine, come catalizzatore di progetti di ricerca multicentrici. Si spera, pertanto, in una sempre maggiore partecipazione attiva e costante.

Comitato Scientifico INNSIN

Roberto Bellù
Domenico Di Lallo
Adele Fabiano
Luigi Gagliardi
Vito Mondì
Daniela Turoli

Referenti INN SIN Lazio

Adele Fabiano
Ambrogio Di Paolo
Alessandra Rizzoli
Maria Eleonora Scapillati
Laura Bistrot
Giulia Raini
Francesca Gallini
Luigi Orfeo
Vito Mondì
Lucilla Martini
Jacopo Caravetta
Piermichele Paolillo
Chiara Cafforio
Tiziana Sbaraglia
Alessia Tempera
Luca Maggio
Stefano Caoci
Andrea Dotta
Gianluca Terrin
Roberto Aufieri
Camilla Gizzi
Simonetta Costa
Alessandro Perri
Giovanni Vento
Gianluigi Iaccetta
Alessia Testa
Riccardo Lubrano
Paola Marenzoni
Giorgio Bracaglia
Carlotta Bottiglieri
Viviana Galiero
Maria Chiara De Nardo
Giovanna Maragliano
Davide Roma
Maria Gabriella Palermo
Achille Campoli

EG	Lazio	
	Deceduti n	Mortalità %
22-23	59	69,49
24-27	103	27,32
28-29	32	8,49
30-31	21	3,33
32-33	15	1,2
34-36	23	0,44
Totale	235	2,99

Tabella 3. Distribuzione percentuale dei decessi per classi di EG. INNSIN 2022

Rassegna Stampa



SIN INFORMA offre una selezione degli articoli più significativi pubblicati dai media sui temi proposti dalla Società Italiana di Neonatologia. La Rassegna Stampa completa è consultabile e scaricabile dal sito www.sin-neonatologia.it cliccando sulla voce "Rassegna Stampa SIN" nella Area Stampa.

CORRIERE DELLA SERA

Vaccini, i programmi Oms compiono 50 anni: le malattie prevenibili sono passate da 6 a 20 (ma restano troppe disparità geografiche)

di Valentina Rizzo

Settimana mondiale dell'immunizzazione dal 24 al 30 aprile. Per la prevenzione delle patologie trasmissibili ci sono altri due strumenti fondamentali: gli anticorpi monoclonali e l'allattamento materno



Accosta l'articolo

Vaccinare il proprio bambino è un gesto di generosità verso il piccolo, ma anche verso la popolazione mondiale, perché raggiungere l'immunità di gregge è fondamentale per garantire la salute pubblica e difendere i fragili, che non possono essere vaccinati. Quest'anno i programmi di vaccinazione globale dell'Organizzazione mondiale della sanità (Expanded programme on immunization), iniziati nel 1974, compiono cinquant'anni e si sono ormai estesi a tutti i Paesi del mondo. E, grazie proprio a questo programma, le malattie prevenibili con i vaccini sono passate da 6 a 20. Purtroppo, però, continuano a essere pesanti e gravi le differenze tra Paesi e continenti: in alcune nazioni la copertura vaccinale è superiore al 90%, ma più di un milione di bambini nel mondo non ha accesso ai programmi vaccinali. È con questo dato che si apre la Settimana mondiale dell'immunizzazione 2024, in corso dal 24 al 30 aprile, che ha come obiettivo ricordare l'importanza delle vaccinazioni: lo fa con un titolo speciale, "Humanly possible", ovvero umanamente possibile, perché ogni sforzo individuale può fare la differenza.

Virus respiratorio sinciziale

La prevenzione delle patologie trasmissibili non si limita ai vaccini. Ci sono altri due strumenti fondamentali: gli anticorpi monoclonali e l'allattamento materno. «Da tempo è attiva la profilassi anti-VRS con anticorpi monoclonali (pasivizumab) riservata ad alcune categorie di neonati a rischio, ma è disponibile un altro anticorpo monoclonale (nirsevimab), approvato dall'Aifa a gennaio 2023, in grado di proteggere, con un'unica somministrazione, tutti i neonati», ricorda Nicola Laforgia, direttore del Piano formativo della SIN. E proprio la Società Italiana di Neonatologia, con il Board del Calendario Vaccinale per la Vita, la Società Italiana di Igne Medicina Preventiva e Sanità Pubblica (SIMP), la Società Italiana di Pediatria (SIP), la Federazione Italiana Medici Pediatri (FIMP) e la Federazione Italiana Medici di Medicina Generale (FIMMG), è impegnata affinché venga adottata questa profilassi universale delle malattie da virus respiratorio sinciziale per tutti i neonati da parte del Governo.

quotidianosanità.it

Vaccini, anticorpi monoclonali e allattamento materno. Sin: "Obiettivo prioritario garantire l'immunizzazione dalle malattie prevenibili per tutti i bambini senza disuguaglianze"

Le malattie prevenibili con le vaccinazioni, grazie a questo programma, erano all'inizio del '900 poche e oggi sono 20. Ma restano troppe disparità geografiche. Continuano a esserci gravissime disuguaglianze nel mondo tra paesi e tra continenti, e, anche se in alcune nazioni la copertura vaccinale è superiore al 90%, più di un milione di bambini nel mondo non ha accesso ai programmi vaccinali.



«AIFA - Nel 2022, 20,5 milioni di bambini non hanno ricevuto almeno una dose di vaccino. 14 milioni non hanno ricevuto alcuna vaccinazione e quasi 30 milioni di bambini hanno ricevuto il vaccino, una realtà che si è aggravata nel 2023. La copertura vaccinale è superiore al 90% in alcune nazioni, ma più di un milione di bambini nel mondo non ha accesso ai programmi vaccinali».

«Umanamente possibile, una traduzione letteraria che non solo ricorda la centralità dell'essere umano e dell'immunizzazione, da sempre motore primario dell'assistenza neonatologica, ma sottolinea quanto ogni obiettivo possa essere possibile grazie all'impegno di tutti, dagli operatori sanitari ai genitori», ha dichiarato Luigi Orfeo, Presidente della Società Italiana di Neonatologia (SIN). «Umanamente possibile» è un titolo che, in questi giorni, ha un significato particolare. Sono proprio le numerose guerre attuali, insieme alle eccezioni economiche ed all'aumento dell'estensione vaccinale alcune delle minacce all'immunizzazione dei bambini e contro cui abbiamo il dovere di agire, per continuare a noi grandi, investimenti per la salute delle generazioni future».

Quest'anno i programmi di vaccinazione globale dell'OMS (Expanded Programme on Immunization), iniziati nel 1974, compiono cinquant'anni e si sono ormai estesi a tutti i paesi del mondo. Ricorda la SIN: «Le malattie prevenibili con le vaccinazioni, grazie a questo programma, erano all'inizio del '900 poche e oggi sono 20. Ma restano troppe disparità geografiche. Continuano a esserci gravissime disuguaglianze nel mondo tra paesi e tra continenti, e, anche se in alcune nazioni la copertura vaccinale è superiore al 90%, più di un milione di bambini nel mondo non ha accesso ai programmi vaccinali».

In Italia, l'offerta vaccinale si basa oggi su dieci vaccinazioni "obbligatorie" e altre sei "fortemente raccomandate". Alcune delle quali, come la vaccinazione anti-HPV, continuano ad avere coperture assai insufficienti. Secondo gli ultimi dati della SIN, è anche peggiorata la copertura vaccinale contro il morbillo nel nostro Paese, che risulta pari al 54% per la prima somministrazione e all'85% per la seconda, un dato che spiega la ricorrenza della gastroepidemia, con 213 casi registrati nel primo trimestre 2024. La SIN continua a promuovere ogni sforzo per favorire la protezione, la più universale possibile, di tutti i bambini. In linea con quanto già promesso negli anni scorsi con le altre Società dell'area mediterranea, con iniziative a sostegno delle campagne vaccinali.

«Oggi le possibilità di prevenzione delle patologie trasmissibili non si limitano solo alle vaccinazioni. Abbiamo a disposizione altri strumenti di immunizzazione: i vaccini monoclonali (Pasivizumab) riservati ad alcune categorie di neonati a rischio, ma è ormai disponibile un altro anticorpo monoclonale (Nirsevimab), approvato dall'Aifa a gennaio 2023, in grado di proteggere, con un'unica somministrazione, tutti i neonati».

La SIN, insieme al Board del Calendario Vaccinale per la Vita, alla Società Italiana di Igne Medicina Preventiva e Sanità Pubblica (SIMP), alla Federazione Italiana Medici Pediatri (FIMP) e alla Federazione Italiana Medici di Medicina Generale (FIMMG), è fortemente impegnata nel richiedere l'adozione da parte del Governo di questo strumento di profilassi universale delle malattie da Virus Respiratorio Sinciziale per tutti i neonati. La Settimana Mondiale dell'immunizzazione è una importante occasione per continuare a discutere le vaccinazioni e per adottare ulteriori misure di prevenzione, riducendo, così, anche l'incidenza della bronchiolite da VRS, che può determinare quadri clinici gravi, soprattutto nell'età neonatale e nei primi mesi di vita. La SIN offre la disponibilità di tutte le neonatologhe italiane e di pediatri esperti e di concerto con i Centri Vaccinali, questa possibilità di protezione dei nostri neonati, che deve essere assolutamente disponibile in tutte le Regioni in maniera gratuita. Vaccinazioni e profilassi anticorpo monoclonale sono disponibili in grado di prevenire patologie gravi, le ospitalizzazioni e il ricovero in SIN, con benefici di salute ed economici. Insieme a questi, non si può non sottolineare l'effetto di prevenzione che viene garantito, già subito dopo la nascita, dal latte materno.

Per guidare i genitori nelle vaccinazioni per il proprio bambino, è disponibile il documento "Il tuo bambino, proteggerlo anche con le vaccinazioni? Non è mai troppo presto", realizzato dalla SIN insieme alla Società Italiana di Pediatria, in italiano ma anche in arabo, cinese, filippino, russo, ucraino, spagnolo e vietnamita, promosso dal Ministero della Salute. Il documento è disponibile in modo libero e gratuito dal Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza vigente in Italia e fornisce informazioni dettagliate sulle malattie prevenibili tramite vaccinazione.

Focus

Focus dossier

I SUPER POTERI DELLA POPPATA

C

Focus dossier

La lunga vita del periodo dell'allattamento materno: maggiori sono i benefici per il bambino

POPPIATE VS LAVORO

Focus dossier

LE BANCHE DEL LATTE

Nei latte materno i vaccini contro il morbillo del papà e della mamma

Rai News 24



Radio 24



Massimo Agosti
Vicepresidente SIN e professore di pediatria all'Università degli studi dell'Insubria

Morbillo e pertosse in aumento: il punto con l'esperto

13 maggio 2024



PIANO FORMATIVO

DATA	MODALITÀ	REGIONE / GRUPPO DI STUDIO	TITOLO
GIUGNO			
04/06/2024 05/06/2024	Residenziale ROMA	GDS PNEUMOLOGIA NEONATALE	Corso per esecutori in tecniche e tecnologie per l'assistenza respiratoria neonatale - modulo dimostrativo/pratico
06/06/2024	Residenziale FIRENZE	GDS RIANIMAZIONE NEONATALE	Corso di rianimazione neonatale per istruttori - refresh
10/06/2024 11/06/2024	Residenziale CATANZARO	GDS RIANIMAZIONE NEONATALE	Corso di rianimazione neonatale per esecutori
17/06/2024 18/06/2024	Residenziale BRESCIA	SIN LOMBARDIA GDS RIANIMAZIONE NEONATALE	Corso di rianimazione neonatale per esecutori
18/06/2024	WEBINAR	GDS NUTRIZIONE E GASTROENTEROLOGIA NEONATALE	Nutrizione neonatale e prevenzione della displasia broncopolmonare
21/06/2024	WEBINAR	VENERSIN	GdS Organi di Senso e GdS Genetica Clinica Neonatale Le malformazioni oculari e le sindromi genetiche
24/06/2024 25/06/2024	Residenziale NAPOLI	GDS PNEUMOLOGIA NEONATALE	Corso per esecutori in tecniche e tecnologie per l'assistenza respiratoria neonatale - modulo dimostrativo/pratico
24/06/2024 25/06/2024	Residenziale REGGIO CALABRIA	GDS RIANIMAZIONE NEONATALE	Corso di rianimazione neonatale per esecutori