



## ***Argomento del Gruppo di Esperti: Cure mediche e pratica clinica***

### **Prevenzione della Displasia Broncopolmonare (BPD)**

Poets C, Zimmermann L, Hellström-Westas L, Buonocore G, Hallman M, Lista G, van Kaam A, Kramer B

#### ***Chi beneficia dello standard***

I neonati molto prematuri e soprattutto i neonati estremamente prematuri, quelli piccoli per l'età gestazionale ed i loro genitori

#### ***Chi applica lo standard***

Professionisti sanitari, reparti di neonatologia, ospedali e servizi sanitari

#### ***Dichiarazione dello standard***

La Displasia Broncopolmonare (BPD) si previene usando strategie basate sull'evidenza tra cui l'appropriato ricorso alla ventilazione meccanica, la somministrazione minimamente invasiva del surfattante esogeno, la ventilazione a controllo di volume, l'uso precoce di caffeina e la somministrazione di steroidi sistemici in neonati che abbiano ancora bisogno di ventilazione nella seconda settimana di vita post-natale

#### ***Razionale***

La BPD è il risultato di stimoli non-fisiologici (es. infiammazione, danno provocato dal ventilatore, elevati livelli di supplementazione di ossigeno) in un neonato con un polmone immaturo e bassi sistemi di difesa (es. capacità anti-ossidanti)(1). Gli interventi che riducono l'infiammazione (es. steroidi) o gli stimoli non-fisiologici (es. la ventilazione meccanica) sembrano ridurre l'incidenza della BPD. Alcuni di questi interventi possono favorire la sopravvivenza in questo gruppo di neonati; nessuno riduce le possibilità di sopravvivenza (2).

La BPD, definita come la necessità di supplementazione di ossigeno a 36 settimane post-concezionali, è un fattore di rischio per successive riospedalizzazioni, per la compromissione della funzione respiratoria nell'infanzia, per lo sviluppo di deficit neuroevolutivi e per lo sviluppo di patologia cronica ostruttiva polmonare nelle epoche successive della vita. (1,3)

#### ***Benefici***

##### ***Benefici a breve termine***

- Riduzione del rischio di BPD evitando la ventilazione meccanica (risk ratio-RR 0.91; 95% Confidence Interval 0.84-0.99) (2)
- Riduzione del rischio di BPD usando la somministrazione minimamente invasiva del surfattante (RR 0.75; 0.59-0.94) (4,5)
- Riduzione del rischio di BPD usando la ventilazione a controllo di volume (rispetto alla ventilazione a controllo di pressione) (RR 0.61; 0.46-0.82) (6)
- Riduzione del rischio di BPD iniziando la caffeina dal 1° o 2° giorno di vita, anziché più tardivamente (RR 0.51; 0.40-0.64) (7,8)



- Riduzione del rischio di BPD usando la vit. A per via intramuscolare durante le prime 4 settimane di vita post-natale (RR 0.87; 0.77-0.98) (9)
- Riduzione del rischio di morte o BPD usando la somministrazione di steroidi nei neonati ventilati (RR 0.72; 0.63-0.82), senza aumentare il rischio di paralisi cerebrale (10)

#### *Benefici a lungo termine*

- Riduzione di outcome neuroevolutivo sfavorevole se la BPD viene prevenuta (3)

#### *Componenti dello standard*

<b>Componente</b>	<b>Grado di evidenza</b>	<b>Indicatore di conformità allo standard</b>
<b>Per i genitori e la famiglia</b>		
1. I genitori vengono informati dai professionisti sanitari riguardo la BPD e le strategie disponibili per ridurne l'incidenza. (1)	A (Qualità alta)	Materiale informativo per il paziente
<b>Per i professionisti sanitari</b>		
2. Una linea guida per la gestione e la prevenzione della BPD deve essere applicata da tutti i professionisti sanitari e deve includere i seguenti punti: <ul style="list-style-type: none"><li>• Somministrazione del surfattante in presenza di <math>FiO_2 &gt; 0.30</math> attraverso un sottile sondino intratracheale o tramite tecnica INSURE (intubazione, surfattante, estubazione) (11)</li><li>• Impiego della ventilazione a controllo di volume (a 5-7 ml/kg) con un adeguato livello di PEEP, qualora l'intubazione non possa essere evitata (6)</li><li>• Ricorso alla ventilazione nasale sincronizzata se persiste distress respiratorio nonostante la CPAP (12)</li><li>• Somministrazione di caffeina dalla 1°-2° giornata di vita (carico di 10 mg/kg e mantenimento di 5 mg/kg). (7,8)</li><li>• Eventuale somministrazione di vitamina A (5000 UI</li></ul>	A (Qualità alta)	Linea guida



intramuscolo per 3 volte/ settimana per 1-4 settimane dopo la nascita). (9)		
<ul style="list-style-type: none"><li>• Impiego di steroidi postnatali (desametasone alle dosi più basse efficaci) se il neonato è ancora in ventilazione meccanica nella seconda settimana di vita. (13,14)</li><li>• Riduzione dell'incidenza di infezioni nosocomiali che rappresentano un fattore di rischio per la BPD. (15)</li></ul>		
3. Tutti gli operatori sanitari coinvolti, seguono la formazione sulla gestione e la prevenzione della BPD.	B (Qualità alta)	Evidenza documentale della formazione
<b>Per il reparto di neonatologia</b>		
4. Una linea guida sulla prevenzione e gestione della BPD è disponibile e regolarmente aggiornata.	B (Qualità alta)	Linea guida
<b>Per l'ospedale</b>		
5. E' assicurata la formazione sulla gestione e prevenzione della BPD	B (Qualità alta)	Evidenza documentale della formazione
6. E' monitorata l'incidenza locale della BPD insieme alla durata della degenza in ospedale ed all'uso di ossigeno supplementare.	B (Qualità alta)	Report dell'audit
<b>Per il servizio sanitario</b>		
7. Una linea guida nazionale sulla gestione e prevenzione della BPD è disponibile e regolarmente aggiornata.	B (Qualità alta)	Linea guida

### *Dove andare - Sviluppi futuri dell'assistenza*

<b>Sviluppi futuri</b>	<b>Grado di evidenza</b>
Per i genitori e la famiglia	
N/A	
Per i professionisti sanitari	
<ul style="list-style-type: none"><li>• Indagare, su più ampia casistica, se la ventilazione nasale sincronizzata rappresenti, rispetto alla CPAP, una modalità migliore di supporto respiratorio nasale. (6)</li><li>• Valutare delle strategie antinfiammatorie alternative (es. idrocortisone, budenoside per via inalatoria o tracheale insieme a surfattante esogeno) per aumentare le conoscenze sugli effetti a lungo termine e sulla sicurezza. (10,16,17)</li></ul>	A (Qualità moderata)  A (Qualità alta)



- Indagare il ruolo dell'eradicazione dell'*Ureaplasma urealyticum*, subito dopo la nascita, sulla incidenza di BPD. (18) A (Qualità moderata)
- Indagare l'effetto della somministrazione di vitamina A e di altri nutrienti sull'incidenza della BPD. (9,19) A (Qualità alta)
- Ricercare il tipo e la dose ottimale degli steroidi post-natali. (9) A (Qualità moderata)
- Valutare l'ipotetico effetto riparativo delle cellule mesenchimali sul danno del polmone immaturo. (20,21) A (Qualità alta)
- Indagare gli effetti di varie pratiche assistenziali in sala parto (es. la sustained lung inflation) e della nutrizione enterale precoce sulla prevenzione della BPD. (22) A (Qualità moderata)

Per il reparto di neonatologia

N/A

Per l'ospedale

N/A

Per il servizio sanitario

N/A

### *Per iniziare*

#### **Passi iniziali**

Per i genitori e la famiglia

- I genitori vengono informati verbalmente dai professionisti sanitari sulla BPD e sulle strategie per minimizzarne il rischio. (1)

Per i professionisti sanitari

- Frequentare un corso sulla gestione e prevenzione della BPD.
- Somministrare surfattante esogeno tramite la tecnica a minima invasività con catetere sottile (es. senza uso di tubo tracheale) o attraverso tecnica INSURE (intubazione, surfattante, estubazione).
- Usare la nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) invece dell'intubazione e della ventilazione meccanica. (22)
- Iniziare la caffeina in 1a-2a giornata di vita invece che più tardivamente.

Per il reparto di neonatologia

- Sviluppare ed implementare una linea guida per la gestione e la prevenzione della BPD
- Sviluppare materiale informativo sulla BPD per i genitori.

Per l'ospedale

- Supportare i professionisti sanitari nella partecipazione a corsi sulla gestione e prevenzione della BPD.

Per il servizio sanitario

- Sviluppare e implementare una linea guida nazionale sulla gestione e prevenzione della BPD.



## Fonti

1. Baraldi E, Filippone M. Chronic lung disease after premature birth. *N Engl J Med*. 2007 Nov 8;357(19):1946–55.
2. Poets CF, Lorenz L. Prevention of bronchopulmonary dysplasia in extremely low gestational age neonates: current evidence. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2018 May;103(3):F285–91.
3. Schmidt B, Asztalos EV, Roberts RS, Robertson CMT, Sauve RS, Whitfield MF, et al. Impact of bronchopulmonary dysplasia, brain injury, and severe retinopathy on the outcome of extremely low-birth-weight infants at 18 months: results from the trial of indomethacin prophylaxis in preterms. *JAMA*. 2003 Mar 5;289(9):1124–9.
4. Aldana-Aguirre JC, Pinto M, Featherstone RM, Kumar M. Less invasive surfactant administration versus intubation for surfactant delivery in preterm infants with respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2017 Jan;102(1):F17–23.
5. Stevens TP, Harrington EW, Blennow M, Soll RF. Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Oct 17;(4):CD003063.
6. Peng W, Zhu H, Shi H, Liu E. Volume-targeted ventilation is more suitable than pressure-limited ventilation for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2014 Mar;99(2):F158-165.
7. Davis PG, Schmidt B, Roberts RS, Doyle LW, Asztalos E, Haslam R, et al. Caffeine for Apnea of Prematurity trial: benefits may vary in subgroups. *J Pediatr*. 2010 Mar;156(3):382–7.
8. Park HW, Lim G, Chung S-H, Chung S, Kim KS, Kim S-N. Early Caffeine Use in Very Low Birth Weight Infants and Neonatal Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Korean Med Sci*. 2015 Dec;30(12):1828–35.
9. Darlow BA, Graham PJ, Rojas-Reyes MX. Vitamin A supplementation to prevent mortality and short- and long-term morbidity in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Aug 22;(8):CD000501.
10. Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Late (> 7 days) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 May 13;(5):CD001145.
11. Kribs A, Roll C, Göpel W, Wieg C, Groneck P, Laux R, et al. Nonintubated Surfactant Application vs Conventional Therapy in Extremely Preterm Infants: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*. 2015 Aug;169(8):723–30.
12. Lemyre B, Davis PG, De Paoli AG, Kirpalani H. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm neonates after extubation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Sep 4;(9):CD003212.
13. Doyle LW, Davis PG, Morley CJ, McPhee A, Carlin JB, DART Study Investigators. Low-dose dexamethasone facilitates extubation among chronically ventilator-dependent infants: a multicenter, international, randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2006 Jan;117(1):75–83.
14. Onland W, Offringa M, Jaegere APD, Kaam AH van. Finding the Optimal Postnatal Dexamethasone Regimen for Preterm Infants at Risk of Bronchopulmonary Dysplasia: A Systematic Review of Placebo-Controlled Trials. *Pediatrics*. 2009 Jan 1;123(1):367–77.
15. Lapcharoensap W, Kan P, Powers RJ, Shaw GM, Stevenson DK, Gould JB, et al. The Relationship of Nosocomial Infection Reduction to Changes in Neonatal Intensive Care Unit Rates of Bronchopulmonary Dysplasia. *J Pediatr*. 2017 Jan;180:105–109.e1.



16. Baud O, Maury L, Lebail F, Ramful D, El Moussawi F, Nicaise C, et al. Effect of early low-dose hydrocortisone on survival without bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants (PREMILOC): a double-blind, placebo-controlled, multicentre, randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 2016 Apr 30;387(10030):1827–36.
17. Yeh TF, Chen CM, Wu SY, Husan Z, Li TC, Hsieh WS, et al. Intratracheal Administration of Budesonide/Surfactant to Prevent Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 Jan 1;193(1):86–95.
18. Smith C, Egunsola O, Choonara I, Kotecha S, Jacqz-Aigrain E, Sammons H. Use and safety of azithromycin in neonates: a systematic review. *BMJ Open*. 2015 Dec;5(12):e008194.
19. Meyer S, Gortner L, NeoVitaA Trial investigators. Up-date on the NeoVitaA Trial: Obstacles, challenges, perspectives, and local experiences. *Wien Med Wochenschr* 1946. 2017 Sep;167(11–12):264–70.
20. O'Reilly M, Thébaud B. Stem Cells for the Prevention of Neonatal Lung Disease. *Neonatology*. 2015;107:360–4.
21. Chang YS, Ahn SY, Yoo HS, Sung SI, Choi SJ, Oh WI, et al. Mesenchymal stem cells for bronchopulmonary dysplasia: phase 1 dose-escalation clinical trial. *J Pediatr*. 2014 May;164(5):966–972.e6.
22. Schmölder GM, Kumar M, Pichler G, Aziz K, O'Reilly M, Cheung P-Y. Non-invasive versus invasive respiratory support in preterm infants at birth: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013 Oct 17;347:f5980.

Prima edizione, Novembre 2018

*Ciclo vitale*

5 anni/prossima revisione: 2023

*Citazione raccomandata*

EFCNI, Poets C, Zimmermann L et al., European Standards of Care for Newborn Health: Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia (BPD). 2018.

Particolari ringraziamenti a Gianluca Lista per la traduzione di questi standard in italiano