

Prevenire le sepsi neonatali nei neonati di peso molto basso: così semplice da sembrare impossibile?

Recensione dell'articolo: Manzoni P, et al. Bovine lactoferrin supplementation for prevention of late-onset sepsis in very low birth weight neonates [1]

Luigi Gagliardi
 UO Pediatria e Neonatologia, Ospedale Versilia, Italian Neonatal Network

Abstract

Prevention of VLBW newborn sepsis: is it too simple to appear impossible?

This paper, which reports the results of a multicenter randomized controlled masked clinical trial carried out in 11 Italian Neonatal Intensive care units, reports that the oral administration of bovine lactoferrin is safe and effective in preventing late-onset sepsis in very low birth weight neonates. The protective effect is relevant (RR about 0.3) and occurs for both bacterial and fungal sepsis. No adverse effects of treatment have been reported. If these results were confirmed, they will have a profound impact on neonatal mortality and morbidity. However successful, the "pharmacological" approach to nosocomial sepsis must not obscure the fact that these infections are largely "nosocomial", i.e. associated to procedures that we perform on neonates, which should be a target for intervention through quality improvement programs.

Quaderni acp 2010; 17(3): 126-128

Keywords Bovine lactoferrin. Very low birth weight neonates. Sepsis

L'articolo, che riporta i dati di uno studio randomizzato multicentrico in doppio cieco verso placebo, svolto in 11 terapie intensive neonatali italiane. Dimostra che la somministrazione orale di lattoferrina bovina è efficace nel prevenire la sepsi tardiva nei neonati di peso molto basso (<1500 g). L'effetto protettivo è rilevante (il rischio relativo è circa 0,3), e riguarda sia le sepsi batteriche sia quelle fungine. Non sono stati segnalati effetti avversi del trattamento. Se questi spettacolari risultati saranno confermati, avranno un impatto molto rilevante sulla mortalità e morbosità dei neonati pretermine. Per quanto efficace, l'approccio "farmacologico" alle sepsi non deve far passare in secondo piano che queste infezioni sono largamente "nosocomiali", legate alle procedure che noi pratichiamo sui pazienti, e suscettibili di modifica e prevenzione in un'ottica di miglioramento della qualità.

Parole chiave Lattoferrina bovina. Neonati di peso molto basso. Sepsis

Telescopio è una nuova rubrica di recensioni di articoli rilevanti. La recensione di questo numero, oltre che per l'importanza dell'argomento affrontato e dei risultati presentati, merita una particolare attenzione anche perché gli autori e il farmaco studiato sono italiani [1].

Lo studio, le cui implicazioni sono discusse anche su *Nature Medicine*, è uno studio randomizzato, multicentrico, in doppio cieco, condotto in 11 terapie intensive neonatali italiane sull'effetto della supplementazione con lattoferrina bovina somministrata per os, con e senza aggiunta di un probiotico (*Lactobacillus rhamnosus* GG) per prevenire le sepsi tardive, cioè le sepsi che si manifestano dopo 3 o più giorni di vita ("late-onset sepsis"), nei neonati di peso molto basso (<1500 g *very low birth weight*, VLBW) [2].

Il razionale dello studio è che la lattoferrina, una proteina presente nel latte umano e resistente alla digestione, ha un effetto antifettivo, tramite il sequestro del ferro e il legame con le endotossine, sia in vitro che in modelli animali. La lattoferrina bovina ha un'alta omologia (77%) con la proteina umana, e un'attività antifettiva ancora maggiore. Il lattobacillo GG aumenta in modelli animali l'effetto della lattoferrina. Dato che il tratto digestivo nei neonati VLBW è un luogo di colonizzazione e traslocazione batterica per molti patogeni, queste due sostanze potrebbero favorire la corretta colonizzazione dei batteri enterici, orientando e sviluppando la flora enterica in senso non patogeno.

I risultati dimostrano chiaramente che la supplementazione con lattoferrina riduce

in maniera rilevante (di oltre la metà) il rischio di sepsi, sia batterica sia fungina, con un calo anche della mortalità associata a sepsi e di alcune altre patologie, quali la Retinopatia della Prematurità (ROP) grave e l'Enterocolite Necrotizzante (NEC). La supplementazione di probiotici in aggiunta alla lattoferrina aumenta solo parzialmente, in maniera non significativa, la protezione fornita dalla sola lattoferrina. L'effetto è più spiccato nei confronti dei batteri Gram positivi (compresi gli stafilococchi coagulasi-negativi), ma è presente anche verso i batteri Gram negativi e i miceti. L'effetto sui neonati più piccoli è maggiore che su quelli più grandi.

Non si sono verificati nello studio eventi avversi attribuibili al farmaco nel periodo di osservazione (anche se non è possibile escludere problemi allergici a lungo termine, essi non sono documentati in letteratura).

Questo studio è il secondo da parte di questo gruppo di ricercatori, guidati da Paolo Manzoni, che in precedenza aveva dimostrato l'efficacia della profilassi con fluconazolo verso le infezioni fungine nei neonati VLBW [3].

Una valutazione metodologica dello studio

Dal punto di vista metodologico il lavoro appare estremamente robusto. In particolare, esso utilizza un disegno dell'esperimento del trial clinico randomizzato (RCT), unanimemente ritenuto quello a minor rischio di fornire risultati viziosi; l'analisi statistica è adeguata al disegno multicentrico, la valutazione dell'esito (le sepsi considerate sono solo quelle con emocoltura o coltura di liquor o peritoneo positive) è corretta e segue gli standard riconosciuti in neonatologia. I risultati sono chiari e coerenti, e le conclusioni sono supportate dai dati.

Non ci sono quindi bias evidenti, e l'unica ipotesi alternativa per spiegare questi

Per corrispondenza:

Luigi Gagliardi

e-mail: l.gagliardi@neonatalnet.org

telescopio

risultati positivi è, come in tutti gli studi, l'effetto del caso (il cosiddetto errore di tipo I, misurato dal famoso "p<", che in questo studio si attesta attorno a 1/1000). Le poche critiche che si possono muovere sono che la dimensione del campione (472 VLBW divisi nei 3 bracci) è adeguata per vedere delle differenze così cospicue tra placebo e farmaci, ma forse troppo scarsa per dimostrare un ulteriore vantaggio dato dall'associazione con probiotico, e per cercare eventuali differenze in fasce di peso o di età gestazionale.

Inoltre l'uso "americano" di reclutare e analizzare i neonati per fasce di peso e non per età gestazionale riduce un po' l'interpretabilità di eventuali gradienti di efficacia, e confonde l'effetto del basso peso con quello della prematurità.

Ci possiamo chiedere se i risultati siano generalizzabili, cioè se abbiano "validità esterna". I criteri di inclusione riguardano i neonati <1500 g sopravvissuti al terzo giorno di vita, cioè a rischio di infezione tardiva. Nello studio, i controlli hanno avuto una frequenza di sepsi del 17,3% (esattamente il valore atteso dagli Autori) e una mortalità del 7,1%.

Per confronto, i dati dell'*Italian Neonatal Network* (branca italiana del *Vermont-Oxford Network*, di cui molti dei centri coinvolti nello studio fanno parte) su circa 7900 VLBW dal 2005 al 2008 presentano una frequenza di sepsi tardive (batteriche e fungine, definite come nello studio da una coltura positiva) del 14%, e una mortalità <10% nei sopravvissuti ai primi 3 gg di vita. In sostanza, c'è un'ottima corrispondenza tra campione studiato e popolazione generale italiana dei VLBW, che non fa prevedere problemi di generalizzabilità.

Problemi aperti: altri aspetti da considerare

Alcuni punti non trovano una risposta definitiva dallo studio: per esempio quale sia la dose di lattoferrina che conferisce il massimo effetto protettivo.

Per ottimizzare l'intervento, sarebbe stato interessante sapere se l'effetto protettivo della lattoferrina sia analogo nel caso di un rischio di base di infezioni elevato o basso (che a sua volta può essere legato a differenze tra ospedali o a diffe-

renze tra pazienti).

Anche il timing dell'effetto sarà da meglio definire: dall'esame dell'età alla morte (che nei trattati è molto più bassa), si vede che l'effetto protettivo riguarda le infezioni molto tardive. Entrambi questi punti possono essere rilevanti per quanto concerne la valutazione dell'effectiveness in ogni singolo ospedale.

Un aspetto sorprendente e a cui gli Autori non danno una spiegazione è il fatto che i neonati che ricevevano latte materno o latte umano (i tre bracci del trial avevano un'ottima sovrapposibilità per quanto riguarda questo aspetto), che pure contiene lattoferrina, non abbiano presentato alcun beneficio rispetto ai neonati che ricevevano formula (anzi, nell'analisi multivariata presentata l'effetto, seppure ampiamente non significativo, va nella direzione dell'aumento di rischio).

Un ultimo aspetto da considerare è che i neonati in profilassi con fluconazolo erano esclusi dallo studio. Questa decisione impedisce ovviamente di stimare l'effetto della combinazione lattoferrina-fluconazolo sulle sepsi fungine, e impedisce di sapere quale sia il ruolo della profilassi con fluconazolo una volta che si utilizzi la profilassi con lattoferrina.

Un approccio di quality improvement (QI) al problema delle infezioni

La forza e la consistenza interna di questi risultati non devono far dimenticare che la prescrizione farmacologica non esaurisce il problema "infezioni" secondo l'ideale ehrlichiano della "pallottola magica".

In effetti, le infezioni "tardive" del neonato, così come le infezioni dei pazienti adulti in terapia intensiva, riconoscono fattori di rischio legati, oltre che all'ospite (per i neonati: bassa età gestazionale, sesso maschile ecc.), anche alle procedure eseguite su di essi; la frequenza di infezioni varia moltissimo tra ospedale e ospedale. Per esempio, nei dati del *Vermont-Oxford Network* riferiti a 750 ospedali che hanno assistito oltre 53.000 neonati VLBW nel 2008 in tutto il mondo, per gli ospedali il 10° centile di infezioni tardive è il 3,7%, e il 90° centile il 31,7%.

Queste differenze dimostrano che le infezioni non sono una ineluttabile conse-

guenza della prematurità, e impongono dunque di occuparsi anche del perché alcuni ospedali abbiano un basso tasso di infezioni e altri un tasso più alto, intervenendo con un approccio di "miglioramento della qualità" sulle procedure. Inoltre, diversi contesti (ospedali) possono avere diverse "cause" di infezione (per esempio, in un caso il problema può essere dovuto all'inserimento di cateteri venosi centrali, in un altro a problemi nelle politiche di alimentazione dei neonati ecc.) e un approccio di QI, che richiede un'analisi del contesto locale dove l'intervento dovrà poi essere implementato, può offrire un interesse specifico per mettere in luce i punti forti e i punti deboli dell'organizzazione delle cure nello specifico ospedale.

Gli Autori dello studio riconoscono l'importanza di questo secondo asse di intervento, anche se lamentano la scarsità di dati "evidence-based" (EB) a sostegno della strategia QI.

Esistono sicuramente procedure EB per ridurre il rischio di infezioni (per esempio, il lavaggio delle mani, l'uso delle precauzioni di barriera durante l'inserzione dei cateteri venosi centrali, la rimozione tempestiva dei cateteri non necessari come raccomandato dai CDC ecc.). Un elenco di queste "potentially better practices" si può trovare nel lavoro di Kilbride et al., nonché in numerosissime pubblicazioni [4]. Il *Vermont-Oxford Network* ha prodotto un "toolkit" per il miglioramento della qualità ("Reducing nosocomial infections"), che è disponibile tramite l'*Italian Neonatal Network* per i centri italiani partecipanti al *Vermont-Oxford Network*.

Un approccio di questo tipo, per esempio, ha condotto alla rilevante e sostenuta diminuzione delle infezioni nosocomiali nelle terapie intensive (dell'adulto) nell'intero stato del Michigan, come riportato in uno studio molto influente e citatissimo [5].

È opportuna qui anche una breve riflessione riguardo alla possibile antinomia tra approccio "evidence based" e approccio "quality improvement". Gli studi farmacologici come quello qui analizzato sono per la loro stessa natura i più adatti a essere valutati secondo una procedura riduzionistica e semplificatrice quale

quella del RCT, che invece può adattarsi male a contesti in cui si valutino dei “pacchetti” di interventi, ampiamente interdipendenti tra loro e dipendenti dal contesto generale che non può essere attribuito casualmente e non può essere mascherato, come negli studi di QI [6]. Di fatto, la scelta di un approccio EB, quale principale strumento per la valutazione dell'evidenza scientifica, che si riflette poi sulla gerarchia delle evidenze (metanalisi - RCT - studio osservazionale ecc.), orienta il riconoscimento di ciò che è provato e ciò che non lo è verso interventi semplici, per lo più farmacologici, che possono essere studiati adeguatamente tramite RCT, rispetto a situazioni complesse che vengono più spesso analizzate tramite studi osservazionali o studi di intervento non randomizzati. Pertanto, la maggioranza degli studi di QI non può essere inclusa in metanalisi, e questo può costituire un problema nella possibilità di riconoscere l'efficacia degli interventi indagati [7].

Conclusione

I risultati di questo studio, se confermati, avranno un impatto molto rilevante sulla mortalità e morbosità dei neonati pretermine. Questa strategia potrebbe inoltre essere applicata anche ad alcuni malati critici adulti, che presentano (forse) problemi simili. L'approccio “farmacologico” alle sepsi non deve far passare in secondo piano che queste infezioni sono largamente legate alle procedure che noi pratichiamo sui pazienti, che pure sono modificabili. ◆

Bibliografia

- [1] Manzoni P, Rinaldi M, Cattani C, et al. Bovine lactoferrin supplementation for prevention of late-onset sepsis in very low birth weight neonates. *JAMA* 2009;302:1421-8.
- [2] AAVV. Milk protein feeds off sepsis in premature babies. *Nature Med* 2009;15:1362.
- [3] Manzoni P, Stolfi I, Pugni L, et al. A multicenter, randomized trial of prophylactic fluconazole in preterm neonates. *N Engl J Med* 2007;356:2483-95.
- [4] Kilbride HW, Powers R, Wirtschafter DD, et al. Evaluation and development of potentially better practices to prevent neonatal nosocomial bacteremia. *Pediatrics* 2003;111:e504-18.
- [5] Pronovost P, Needham D, Berenholtz S, et al. An Intervention to Decrease Catheter-Related Bloodstream Infections in the ICU. *N Engl J Med* 2006;355:2725-32.
- [6] Gagliardi L. Prediction and causal inference. *Acta Paediatr* 2009;98:1890-2.
- [7] Lindenauer PK. Effects of quality improvement collaboratives. *BMJ* 2008;336:1448-9.

I PEDIATRI ACP HANNO SVOLTO LA PRIMA RICERCA ITALIANA SULLA GESTIONE DEL TESTICOLO RITENUTO

La ricerca

Sono stati pubblicati, sul numero di aprile di *Medico e bambino*, i risultati di una ricerca indipendente sulla gestione del bambino con testicolo ritenuto che ha coinvolto 140 pediatri di famiglia dell'ACP (vedi a pagina 119) con il coordinamento dell'Istituto per l'Infanzia Burlo Garofolo di Trieste e dell'Università di Chieti.

Il testicolo ritenuto (criptorchidismo) è una delle più frequenti anomalie congenite. Interessa il 3-5% dei nati a termine e il 9-30% dei pretermine. In Italia nascono ogni anno dai 10 mila ai 90 mila bambini con questa patologia. Sulla base delle evidenze a oggi disponibili è stato stilato, nel 2007, un Consenso su come trattare correttamente e tempestivamente questo problema per favorire uno sviluppo completo dei testicoli ed evitare conseguenze in età adulta quali la riduzione della fertilità, l'insufficiente produzione di ormoni e la degenerazione tumorale del testicolo. L'impressione era che, in Italia, la gestione di questa malformazione congenita non fosse ottimale. Sembrava che molti bambini con criptorchidismo ricevessero la terapia ormonale, una procedura non sicura e non sempre efficace mentre il gold standard è l'intervento chirurgico come indica il recente documento di consenso. I dati lo hanno confermato.

- Nel 20% dei casi è stata tentata la terapia ormonale che, come atteso, ha avuto un effetto positivo solo una volta su quattro.
- Nel 60% dei casi è stata imboccata la strada della chirurgia, ma l'età media dell'intervento è risultata di 23 mesi e un bambino su 3 è stato operato dopo i 2 anni. Solo il 13% è stato operato entro il 12° mese come indicato nel documento di Consenso. La nota positiva è che 9 interventi su 10 sono stati realizzati presso un centro di Chirurgia pediatrica. In merito all'utilizzo della terapia ormonale e all'età media, sembra esserci una certa variabilità tra le Regioni. Nel 16% dei casi non si è reso necessario alcun trattamento perché il problema si è risolto spontaneamente.

Si tratta della prima ricerca nazionale indipendente, cioè senza sponsor, condotta per valutare quanto le raccomandazioni basate sulle evidenze siano adottate nella corrente pratica assistenziale in Italia.

Il commento di Paolo Siani

“La ricerca ha un importante valore scientifico per tutta la comunità dei Pediatri italiani e dei medici che si occupano della salute dei bambini, richiamandoli tutti a una migliore adesione alle linee guida internazionali su una patologia niente affatto rara. È un metodo di lavoro questo che l'ACP ha intrapreso da molti anni per fornire agli operatori sanitari gli strumenti utili ed efficaci per assistere al meglio i nostri bambini, abbandonando tutte quelle procedure che si sono dimostrate inutili o addirittura dannose. Sappiamo bene che modificare i comportamenti è un processo che richiede tempo e dedizione e il compito della nostra associazione va proprio in questa direzione. Infine vogliamo sottolineare l'importanza di condurre una ricerca libera e indipendente senza alcun condizionamento esterno”.