

# Confronto tra due diverse modalità di assistenza ventilatoria non invasiva in neonati pretermine con sindrome da distress respiratorio lieve-moderata: dati preliminari

*Comparison between two different modes of non-invasive ventilatory support in preterm newborn infants with respiratory distress syndrome mild to moderate: preliminary data*

F. Ciuffini,<sup>1</sup> C. Pietrasanta,<sup>1</sup> A. Lavizzari,<sup>1</sup> S. Musumeci,<sup>1</sup> C. Gualdi,<sup>2</sup> S. Sortino,<sup>2</sup> M. Colnaghi,<sup>1</sup> F. Mosca<sup>1</sup>

*Key words: non-invasive ventilation, respiratory distress syndrome, preterm infant*

## Abstract

Despite of improved survival of premature infants, the incidence of long term pulmonary complications, mostly associated with ventilation-induced lung injury, remains high.

Non invasive ventilation (NIV) is able to reduce the adverse effects of mechanical ventilation. Although nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) is an effective mode of NIV, traumatic nasal complications and intolerance of the nasal interface are common. Recently high flow nasal cannula (HFNC) is emerging as a better tolerated form of NIV, allowing better access to the baby's face, which may improve nursing, feeding and bonding. HFNC may be effective in the treatment of some neonatal respiratory conditions while being more user-friendly for care-givers than conventional NCPAP. Limited evidence is available to support the specific role, efficacy and safety of HFNC in newborns and to demonstrate efficacy compared with NCPAP; some studies suggest a potential role for HFNC in respiratory care of the neonate as a distinct non invasive ventilatory support.

We present the preliminary data of a randomized clinical trial; the aim of this study was to assess efficacy and safety of HFNC com-

pared to NCPAP in preterm newborns with mild to moderate respiratory distress syndrome (RDS).

## Riassunto

Nonostante una migliorata sopravvivenza dei neonati prematuri, l'incidenza delle complicazioni polmonari a lungo termine, per lo più associate a danno indotto dalla ventilazione, rimane ancora elevata. La ventilazione non invasiva (NIV) è in grado di ridurre gli eventi avversi indotti dalla ventilazione meccanica. La somministrazione per via nasale di pressione positiva continua nelle vie aeree (NCPAP), pur rimanendo un'efficace modalità di NIV, può causare complicazioni di tipo traumatico a livello nasale e intolleranza all'interfaccia del supporto. Recentemente, la terapia con nasocannule ad alto flusso (HFNC) si sta diffondendo come modalità di assistenza ventilatoria non invasiva efficace e meglio tollerata, in quanto permette un migliore accesso al neonato facilitando così l'assistenza infermieristica, la nutrizione e il contatto con la famiglia e l'ambiente esterno.

La terapia con HFNC può essere efficace nel trattamento di alcune patologie respiratorie del neonato essendo nello stesso tempo di più facile utilizzo da parte di chi si prende cura dei neonati, rispetto alla NCPAP. Una limitata evidenza è disponibile in relazione allo specifico ruolo, all'efficacia e alla sicurezza della HFNC nel neonato e per dimostrarne l'efficacia rispetto alla NCPAP; alcuni studi suggeriscono un possibile ruolo della HFNC nell'assistenza respiratoria del neonato come una forma distinta di supporto non invasivo.

Presentiamo i dati preliminari di un trial randomizzato controllato; lo scopo dello studio è stato quello di valutare l'efficacia e la sicurezza della HFNC rispetto alla NCPAP in neonati pretermine con sindrome da distress respiratorio lieve-moderata.

<sup>1</sup> NICU, Department of Clinical Sciences and Community Health, Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Università degli Studi di Milano

<sup>2</sup> Clinica Pediatrica-Ospedale San Paolo, Università degli Studi di Milano

Indirizzo per la corrispondenza (Corresponding author):

Dott. Mariarosa Colnaghi

NICU, Department of Clinical Sciences and Community Health, Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Università degli Studi di Milano

Phone/Fax: +390255032311/2217

Email: mariarosa.colnaghi@mangiagalli.it

## Introduzione

Nonostante i progressi nell'assistenza perinatale che hanno portato ad un'umentata sopravvivenza di neonati prematuri, non si è osservata parallelamente una riduzione nell'incidenza di complicanze a lungo termine della prematurità, come la broncodisplasia polmonare (BPD), che riconosce nel danno da ventilazione uno dei fattori patogenetici principali.<sup>1</sup>

Uno degli obiettivi della ricerca nell'ambito dell'assistenza ventilatoria del neonato con sindrome da distress respiratorio (RDS) è pertanto quello di valutare l'efficacia e la sicurezza di modalità ventilatorie che siano potenzialmente in grado di limitare gli effetti avversi della intubazione e della ventilazione meccanica invasiva.

Negli ultimi anni si è assistito ad un progressivo e rinnovato interesse per l'assistenza ventilatoria non invasiva che risponde all'esigenza di limitare lo sviluppo di danno polmonare nel neonato.<sup>2</sup> Nell'ambito della ventilazione non invasiva del neonato, la modalità oggi più estesamente utilizzata, anche nella gestione di neonati di basso peso e bassa età gestazionale con distress respiratorio moderato, è la pressione positiva continua delle vie aeree per via nasale (NCPAP, *Nasal Continuous Positive Airway Pressure*).<sup>3</sup> L'efficacia di tale modalità di assistenza ventilatoria dipende dall'effettiva erogazione del livello di CPAP prefissato e quindi dal corretto posizionamento del sistema di erogazione che è però di discreto ingombro e difficile da mantenere correttamente in sede senza aumentare il rischio di traumi a livello nasale e senza limitare l'interazione del neonato con l'ambiente ed i genitori.<sup>4,5</sup> La terapia con naso-cannule ad alto flusso (*High Flow Nasal Cannula*), in cui viene somministrato un flusso di gas umidificato e riscaldato maggiore di 2 l/min per mezzo di nasocannule di piccolo calibro, sembra costituire un'alternativa efficace alla NCPAP

e sta guadagnando un interesse crescente in ambito neonatologico.<sup>6</sup> Rispetto alla NCPAP, la terapia con HFNC risulta vantaggiosa per semplicità d'uso, facilità nell'applicazione, migliore tollerabilità da parte del paziente, semplificazione dell'assistenza infermieristica ed è in grado di favorire più precocemente il contatto del neonato con la famiglia e l'ambiente circostante. Un aspetto cruciale nell'assistenza ventilatoria con HFNC tuttavia è rappresentato da un'evidenza ancora limitata della sua efficacia in ambito neonatale.<sup>7,8</sup> Scopo di questo lavoro è presentare i risultati preliminari di un trial clinico randomizzato di confronto tra due modalità di supporto ventilatorio non invasivo, la NCPAP e la HFNC, come trattamento primario in neonati pretermine con sindrome da distress respiratorio lieve-moderata. L'ipotesi dello studio è che la ventilazione non invasiva mediante HFNC in neonati pretermine con sindrome da distress respiratorio lieve-moderata sia sicura ed abbia efficacia analoga alla NCPAP in termini di riduzione della fatica respiratoria, della necessità di intubazione nelle prime 72 ore di vita e della durata globale dell'assistenza ventilatoria.

## Materiali e metodi

Lo studio è stato condotto presso l'Unità Operativa di Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale della Fondazione IRCCS Cà Granda, Ospedale Maggiore Policlinico di Milano.

Si tratta di uno studio prospettico randomizzato in cui sono stati arruolati neonati che presentavano i seguenti criteri d'inclusione:

- Età gestazionale compresa tra 29 e 36 settimane complete;
- Neonati inborn;
- Diagnosi clinica e radiologica di distress respiratorio lieve-moderato;
- Consenso informato dei genitori.

Sono stati esclusi dallo studio i neonati con malformazioni congenite gravi, emorragie intraventricolari di grado severo, neonati per i quali non è stato possibile ottenere il consenso da parte dei genitori. I neonati inclusi nello studio presentavano segni clinici e/o radiologici di distress respiratorio lieve-moderato con necessità di una frazione inspiratoria di ossigeno (FiO<sub>2</sub>) superiore a 0.30 per mantenere una saturazione arteriosa di ossigeno (SpO<sub>2</sub>) tra 88-93% e/o una dispnea respiratoria di grado moderato indicata da un punteggio di Silverman  $\geq 5$ .

I neonati venivano randomizzati in due gruppi, con modalità di randomizzazione casuale in blocchi (29-32, 33-34 e 35-36 settimane di età gestazionale), utilizzando il metodo delle buste chiuse:

- gruppo 1: assistenza ventilatoria con NCPAP (Nasal continuous positive airway pressure) con una pressione positiva continua nelle vie aeree (CPAP) di 4-6 cmH<sub>2</sub>O;
- gruppo 2: assistenza ventilatoria con HFNC (High flow nasal cannula) con flusso di 4-6 l/min.

L'assistenza ventilatoria in NCPAP era effettuata con utilizzo di Infant Flow Driver System (EME Ltd, Brighton, Sussex, UK) o SiPAP (Viasys, Healthcare Inc., Palm Springs, CA, USA) mentre

	NCPAP(N=92)	HHFNC(n=85)
EG(sett.) media $\pm$ ds	33( $\pm$ 2)	33( $\pm$ 2)
PN(g) media $\pm$ ds	1936( $\pm$ 537)	1922( $\pm$ 589)
M/F	51/41	44/41
Apgar score medio (1'-5')	7-8	7-8
Modalità parto n(%)	TC 82/92(89%) PS 10/92(11%)	TC 79/85(93%) PS 6/85 (7%)
Steroidi prenatali n(%)	55/92(60%) completa 49/55 (89%)	54/85(63%) completa 45/54 (83%)
Gravidanze gemellari/multiple n(%)	51/92(55%)	41/85(48%)
Distacco di placenta	5/92(5,4%)	6/85(7%)
PROM (%)	15/92(16,3%)	15/85(17,6%)
Corioamniosite (%)	1/92(1,1%)	5/85(5,9%)
Gestosi (%)	5/92(5,4%)	6/85(7%)

PROM= rottura prematura delle membrane; TC=taglio cesareo; PS=parto spontaneo; p-value=NS (per tutte le variabili)

per l'assistenza in HFNC è stato utilizzato il PRECISION FLOW (Vapotherm, Stevensville, USA).

Le cannule nasali utilizzate sono state scelte di dimensioni tali da non occupare più del 50% delle dimensioni dell'orifizio delle cavità nasali e quindi in relazione al peso alla nascita dei neonati.

I neonati di entrambi i gruppi che necessitavano di una frazione inspiratoria di ossigeno (FiO<sub>2</sub>) maggiore di 0,35-0,40 per mantenere una SpO<sub>2</sub> tra 85-93% e/o dispnea con punteggio di Silverman >= 6 venivano intubati e trattati con surfattante (Curosurf-Chiesi Farmaceutici, Parma, Italy) alla dose di 200 mg/kg ed, in presenza di un buon drive respiratorio, successivamente estubati (tecnica INSURE). In entrambi i gruppi di trattamento, i criteri per l'assistenza ventilatoria invasiva erano rappresentati da uno o più dei seguenti indicatori:

- persistenza di FiO<sub>2</sub>>0,4 dopo la somministrazione di surfattante per mantenere una saturazione di 85-93%;
- apnee severe (definite come più di 4 episodi di apnea/ora o più di 2 episodi di apnea/ora che richiedevano la ventilazione manuale);
- PaCO<sub>2</sub>>70 mmHg e pH<7,20

**Obiettivo primario** dello studio era la necessità di intubazione per assistenza ventilatoria nelle prime 72 ore di vita nei neonati assistiti con HFNC rispetto a quelli trattati con NCPAP, escludendo pertanto l'intubazione transitoria per la somministrazione di surfattante mediante tecnica INSURE.

Gli **obiettivi secondari** erano costituiti da:

- durata dell'assistenza respiratoria non invasiva (HFNC o NCPAP)
- durata dell'ossigenodipendenza
- durata dell'assistenza ventilatoria totale
- trattamento con surfattante (frequenza e numero dosi)
- giorni al raggiungimento di un'alimentazione *full enteral feeding* (120 ml/kg/die)
- durata dell'ospedalizzazione
- incidenza di complicanze della prematurità a breve [pneumotorace (PNX), emorragia intraventricolare (IVH), pervietà del dotto arterioso (PDA), infezioni, enterocolite necrotizzante (NEC)] e a lungo termine [broncodisplasia polmonare (BPD), retinopatia del pretermine(ROP)]
- mortalità

**Analisi statistica**

Per l'analisi dell'outcome primario, la proporzione di neonati intubati entro 72 ore dall'inizio del trattamento nel gruppo trattato con HFNC, è stata confrontata con quella del gruppo trattato con NCPAP, calcolando il Risk Ratio (RR) con intervallo di confidenza al 95% (IC 95%) ed il valore p tramite il test-chi quadrato e la prova esatta di Fisher.

Nell'analisi degli outcome secondari il Risk Ratio (RR) con l'intervallo di confidenza al 95% (IC 95%) ed il valore p tramite il test-chi quadrato e la prova esatta di Fisher sono stati utilizzati per le variabili dicotomiche, mentre per le variabili continue è stato effettuato un confronto mediante test t di Student. Considerando una riduzione del 10% (margine di non-inferiority) nel-

	HFNC	NCPAP	TOTALE PZ.
INTUBATI	11	5	16
NON INTUBATI	74	87	161
TOTALE	85	92	177

Figura 1.

Obiettivo primario: incidenza di intubazione entro le prime 72 ore di vita nei due gruppi di studio

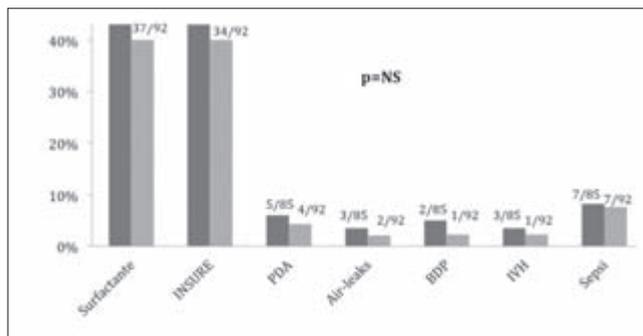


Figura 2.

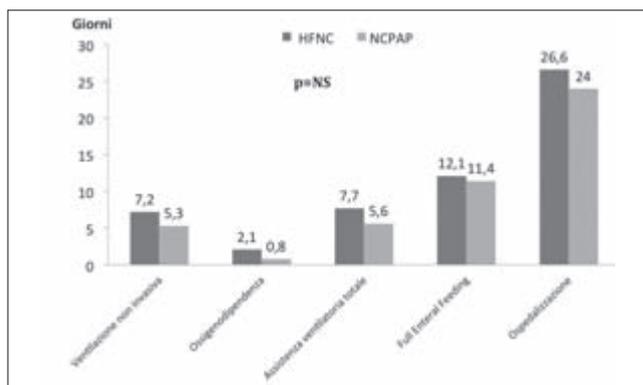


Figura 3.

Figura 3 e 4. Obiettivi secondari dello studio

la percentuale di successo (da 85% ad 75%) nei neonati trattati con HFNC, è stata calcolata una dimensione del campione di 158 neonati per braccio per una potenza dello studio di 0.80 e α=0.05. L'analisi statistica è stata condotta su dati preliminari dello studio.

**Risultati**

Nel periodo gennaio 2012–aprile 2013 sono stati arruolati 177 neonati che presentavano le caratteristiche definite nei criteri d'inclusione. Le caratteristiche generali della popolazione di studio sono riportate nella **tabella 1**.

Nel gruppo 1 (NCPAP) sono stati arruolati 92 neonati, 51 maschi e 41 femmine, con un'età gestazionale media di 33 ± 2 settimane ed un peso medio alla nascita di 1936 ± 537 g; nel gruppo 2

(HFNC) sono stati arruolati 85 neonati, 44 maschi e 41 femmine, la cui età gestazionale media era di  $33 \pm 2$  settimane ed il peso medio alla nascita di  $1922 \pm 589$  g. I due gruppi di studio hanno caratteristiche di base sovrapponibili, per le quali non si osservano differenze significative. In entrambi i gruppi più dell'80% dei neonati è nato da parto eseguito con taglio cesareo, le gravidanze gemellari costituiscono circa il 50% della popolazione di studio ed un'adeguata profilassi prenatale con steroidi è stata effettuata in circa il 60% dei casi. Nonostante non si osservano differenze significative tra i fattori di rischio prenatali presi in considerazione, il gruppo 2 (HFNC) presenta una maggiore incidenza di coriamniosite clinica. Nella fascia di età gestazionale 29-32 settimane è significativa la differenza nella percentuale di gravidanze gemellari tra i due gruppi di studio [gruppo 1: 32/41 (78,05%) vs gruppo 2: 19/39 (48,72%);  $p=0.01$ ].

Per quanto riguarda l'obiettivo primario dello studio, l'incidenza di intubazione entro le prime 72 ore di vita, non si è osservata una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi: nel gruppo 1 (NCPAP) sono stati intubati il 5,43% (5/92) e nel gruppo 2 (HFNC) il 12,9% (11/85) dei neonati ( $p=0.11$ ) (Figura 1).

Dei 5 neonati intubati nel gruppo 1 (NCPAP), tre avevano un'età gestazionale tra 29 e 32 settimane e due tra 33 e 34 settimane; degli 11 intubati nel gruppo 2 (HFNC), sette erano di età gestazionale compresa tra 29-32 e quattro tra 35-36 settimane.

Nella fascia di età gestazionale 35-36 settimane, si osserva invece una differenza statisticamente significativa ( $p=0.04$ ) tra i due gruppi: 4 dei 17 neonati (23,5%) del gruppo 2 (HFNC) hanno richiesto intubazione nelle prime 72 ore di vita mentre nessun neonato del gruppo 1 (NCPAP) ha necessitato di intubazione e di assistenza invasiva.

Nella Figura 2 e 3 sono riportati gli obiettivi secondari dello studio. Non si osservano differenze statisticamente significative tra i due gruppi (NCPAP vs HFNC) negli obiettivi secondari dello studio quando si considera la popolazione globale.

Non vi è differenza tra i due gruppi nella necessità di terapia con surfattante ( $p=NS$ ); in entrambi i gruppi la somministrazione è avvenuta prevalentemente mediante tecnica INSURE.

La durata del supporto ventilatorio non-invasivo, dell'assistenza ventilatoria globale e della ossigeno-dipendenza risultano minori nel gruppo 1 (NCPAP) rispetto al gruppo 2 (HFNC), pur in assenza di differenze statisticamente significative tra i due gruppi.

Non si osservano differenze anche nell'incidenza delle principali complicazioni della prematurità.

Un solo neonato del gruppo 1 (NCPAP) è deceduto per sepsi tardiva da streptococco di gruppo B, mentre tutti i neonati del gruppo 2 (HFNC) sono sopravvissuti.

Quando si analizzano gli obiettivi secondari in relazione alle diverse fasce di età gestazionale, si osserva una differenza statisticamente significativa nei giorni per il raggiungimento della "full enteral feeding" tra i due gruppi di studio nella fascia di età gestazionale 35-36 settimane:  $6,11 \pm 1,88$  nel gruppo 1 (NCPAP) vs  $7,38 \pm 2,42$  nel gruppo 2 (HFNC) ( $p=0.04$ ).

## Discussione

I risultati preliminari di questo studio randomizzato sembrano indicare che la ventilazione non invasiva mediante HFNC in neonati pretermine con sindrome da distress respiratorio lieve-moderata è sicura ed ha efficacia analoga alla NCPAP in termini di riduzione della fatica respiratoria, della necessità di intubazione nelle prime 72 ore di vita e della durata globale dell'assistenza ventilatoria. La HFNC sembra pertanto avere un ruolo nel trattamento del distress respiratorio lieve-moderato del neonato pretermine, oggigiorno ancora più comunemente trattato con la NCPAP.

In questi neonati l'assistenza ventilatoria è una potenziale causa di interferenza e/o inibizione dello sviluppo polmonare, e quindi di conseguente danno d'organo, in un organo immaturo e vulnerabile come il polmone del neonato pretermine. Il danno da ventilazione costituisce uno dei fattori patogenetici principali della malattia polmonare cronica o broncodisplasia (BPD), una complicanza a lungo termine della prematurità per la quale non si è assistito negli ultimi anni ad una riduzione dell'incidenza.<sup>9</sup> Per questo, in particolare nell'ultima decade, si è osservato un progressivo e rinnovato interesse per le tecniche di ventilazione non invasiva in ambito neonatale perché potenzialmente in grado di ridurre gli effetti avversi associati all'intubazione e alla ventilazione meccanica.<sup>10</sup> L'attuale approccio al neonato con sindrome da distress respiratorio (RDS), in termini di assistenza ventilatoria, consiste principalmente nell'utilizzo della pressione positiva continua delle vie aeree per via nasale (NCPAP) come modalità non invasiva o, nei casi più gravi, nell'intubazione e nella ventilazione meccanica.

Studi recenti hanno dimostrato la possibilità di trattare il neonato pretermine, anche di basso peso e bassa età gestazionale, con la NCPAP fin dalla nascita, riportando una riduzione nella frequenza d'intubazione ed una tendenza alla riduzione nell'incidenza di BPD.<sup>11,12</sup>

L'efficacia di tale supporto ventilatorio dipende dall'effettiva erogazione del livello di CPAP prefissato e quindi dal corretto posizionamento del sistema di erogazione che è però di discreto ingombro e difficile da mantenere correttamente in sede senza aumentare il rischio di traumi anatomici e funzionali a livello nasale e senza limitare l'interazione del neonato con l'ambiente.<sup>4,5</sup> La terapia con nasocannule ad alto flusso (HFNC), per la quale vi è un crescente interesse in ambito neonatale, risulta vantaggiosa, rispetto alla NCPAP, per semplicità d'uso, facilità nell'applicazione, migliore tollerabilità da parte del paziente, semplificazione dell'assistenza infermieristica ed è in grado di favorire più precocemente il contatto del neonato con l'ambiente.

L'evidenza dell'efficacia della HFNC nelle patologie respiratorie neonatali comunemente gestite con la NCPAP è tuttavia ancora limitata.<sup>13</sup> Benché l'utilizzo della terapia con HFNC si stia diffondendo nei reparti di terapia intensiva neonatale, solo un numero limitato di studi, per lo più osservazionali, è stato pubblicato in relazione al suo utilizzo nella gestione delle patologie respiratorie del neonato, in particolare del prematuro con distress respiratorio (14). Tali studi risultano, peraltro, molto eterogenei per caratteristiche

demografiche e cliniche dei pazienti studiati, materiali e metodi utilizzati, obiettivi primari e secondari.

Un aspetto cruciale della ventilazione con HFNC è rappresentato dalle pressioni generate a livello delle vie aeree, variabili e difficilmente prevedibili, anche se in grado di determinare effetti benefici sulla funzionalità polmonare e sull'outcome clinico.<sup>15</sup>

Con il nostro studio abbiamo voluto confrontare queste due modalità di supporto respiratorio, la NCPAP e la HFNC, nella gestione di neonati pretermine che, in considerazione del quadro di distress respiratorio lieve-moderato, erano potenzialmente trattabili con una ventilazione non invasiva.

L'ipotesi del nostro studio di un effetto paragonabile della HFNC rispetto alla NCPAP in termini di necessità di intubazione per ventilazione meccanica entro le prime 72 ore di vita, sembra essere confermata dai nostri dati preliminari. Nonostante vi sia infatti un maggior numero di neonati inizialmente trattati con HFNC che hanno richiesto assistenza ventilatoria invasiva, la differenza con il gruppo di neonati trattati con NCPAP non è significativa da un punto di vista statistico.

Non abbiamo osservato differenze significative anche in termini di durata dell'assistenza respiratoria non invasiva e ventilatoria globale, di ossigeno-dipendenza, di necessità di trattamento con surfattante, di durata dell'ospedalizzazione e di incidenza delle principali complicanze della prematurità; tuttavia la durata del supporto ventilatorio e la necessità di supplementazione di ossigeno risultano minori nel gruppo trattato con NCPAP.

Solo analizzando gli obiettivi primari e secondari dello studio in relazione all'età gestazionale, i nostri risultati evidenziano una differenza tra le due modalità a carico dei neonati con età gestazionale compresa tra 35 e 36 settimane, dove l'incidenza di intubazione entro 72 ore e il tempo di raggiungimento della "full enteral feeding" è maggiore nel gruppo trattato con HFNC.

I risultati di questi dati preliminari necessitano di essere confermati su una popolazione più ampia a conclusione dell'arruolamento previsto.

Tuttavia si deve considerare che le due tecniche di assistenza ventilatoria si basano su un differente meccanismo d'azione che, accanto alla dimensione limitata del campione, può aiutare ad interpretare i risultati ottenuti. A differenza della NCPAP, in cui è la pressione positiva continua nelle vie aeree che costituisce il parametro fondamentale da regolare per raggiungere l'obiettivo di un reclutamento polmonare con conseguente aumento del volume polmonare, nella HFNC il meccanismo d'azione principale è costituito dal "wash out" dello spazio morto nasofaringeo con l'obiettivo di determinare un miglioramento della ventilazione minuto per un maggiore contributo della ventilazione alveolare.<sup>16</sup>

La pressione erogata non costituisce l'obiettivo primario di tale modalità, ma pur essendo variabile e difficilmente valutabile, dipende dall'entità di flusso erogato, dal leak attorno alle cannule e dalle dimensioni dello spazio nasofaringeo e quindi in parte anche, in modo inversamente proporzionale, dal peso del neonato.<sup>17,18</sup> Le esperienze riportate in letteratura della valutazione della pressione erogata nelle vie aeree, sembrano concordare sulla possibilità di

generare pressioni clinicamente rilevanti; tuttavia viene segnalata un'estrema variabilità dei range pressori sia inter che intra-paziente. La HFNC non deve essere quindi considerata come un analogo della NCPAP, ma più correttamente come un supporto respiratorio intermedio tra la supplementazione di O<sub>2</sub> con cannule nasali a basso flusso e la ventilazione non invasiva con NCPAP o con ventilazione nasale.

Il risultato ottenuto in termini di necessità di intubazione per ventilazione meccanica nella fase acuta della RDS è interpretabile in base alla fisiopatologia del quadro di distress respiratorio tipico del prematuro. La necessità di ottenere l'espansione ed il reclutamento polmonare può non essere garantita solo dalla somministrazione di surfattante esogeno, che peraltro non è differente tra i due gruppi, ma è necessariamente dipendente anche dalla pressione di distensione.

I neonati di 35-36 settimane di età gestazionale sottoposti a trattamento con HFNC avevano un flusso medio inferiore a 6 litri/min e quindi è possibile che la pressione erogata non fosse adeguata in relazione alla necessità di ottimizzazione del reclutamento.

I flussi attualmente utilizzati sono compresi tra 4-6 l/m, seppur il dispositivo sia in grado di fornire fino a 8 l/m, valore per il quale è stato dimostrato un pressione di distensione di 4-5 cmH<sub>2</sub>O.<sup>16</sup>

Per quanto riguarda il dato di un tempo maggiore al raggiungimento della "full enteral feeding" nella fascia di età gestazionale compresa tra 35-36 settimane trattata con HFNC, ciò è facilmente attribuibile al quadro respiratorio più impegnativo di questi soggetti con un numero significativamente aumentato di neonati intubati rispetto al gruppo NCPAP.

I risultati ottenuti sembrano indicare un possibile ruolo della HFNC nel trattamento della RDS lieve-moderata del neonato pretermine. A parità di effetto sulla funzione respiratoria nel neonato pretermine con distress respiratorio moderato, la terapia con HFNC presenta comunque i vantaggi di maggior semplicità di utilizzo, semplificazione dell'assistenza medico-infermieristica, migliore tolleranza del paziente, potenziale riduzione delle lesioni nasali iatrogene e conseguente impatto su aspetti relazionali, di sviluppo e benessere globale del neonato.

Alla conclusione dell'arruolamento del numero di neonati previsti in base alla potenza dello studio, se verranno confermati questi risultati preliminari, lo studio presentato potrebbe contribuire a definire ulteriormente il ruolo della HFNC nell'assistenza ventilatoria del prematuro con distress respiratorio, con ulteriore definizione di efficacia e sicurezza in tale contesto.

## Bibliografia

- 1 Donn SM, Sinha SK. Minimising ventilator induced lung injury in preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal 2006; 91:226-230.
- 2 Courtney SE, Barrington KJ. Continuous Positive Airway Pressure and Noninvasive Ventilation. Clin Perinatol 2007;34:73-92.
- 3 Cheema IU, Ahluwalia JS. The rational use of nasal continuous positive airway pressure. Current pediatrics 2003; 13: 190-195.

- <sup>4</sup> Yong SC, Chen SJ, Boo NY. Incidence of nasal trauma associated with nasal prong versus nasal mask during continuous positive airway pressure therapy in VLBWI: a randomized control study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90 (6):F480-483
- <sup>5</sup> Jatana KR, Oplatek A, Stein M, Phillips G, Kang DR, Elmaraghy CA. Effects of nasal continuous positive airway pressure and cannula use in the neonatal intensive care unit setting. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;136(3):287-91.
- <sup>6</sup> Wilkinson D, Andersen CC and Holberton J. Should high flow nasal cannula be used for respiratory support in preterm infants? *Neonatology Today* 2008; volume 3/issue 8: pag 1
- <sup>7</sup> Dani C, Pratesi S, Migliori C, Bertini G. High flow nasal cannula therapy as respiratory support in the preterm infant. *Pediatr Pulmonol.* 2009 Jul;44(7):629-34
- <sup>8</sup> Wilkinson D, Andersen C, O'Donnell CP, et al. High flow nasal cannula for respiratory support in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 5:CD006405.
- <sup>9</sup> Jobe AH. The new bronchopulmonary dysplasia. *Current Opinion in Pediatrics* 2011, 23:167-172
- <sup>10</sup> Kugelman A, Durand M. A comprehensive approach to the prevention of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol.* 2011 Dec;46(12):1153-65.
- <sup>11</sup> Pfister RH, Soll RF. Initial respiratory support of preterm infants: the role of CPAP, the INSURE method, and noninvasive ventilation. *Clin Perinatol* 2012; 39(3):459-81
- <sup>12</sup> Carlo WA. Gentle ventilation: the new evidence from the SUPPORT, COIN, VON, CURPAP, Colombian Network, and Neocosur Network trials. *Early Hum Dev.* 2012;88 Suppl 2:S81-3
- <sup>13</sup> Manley BJ, Dold SK, Davis PG, Roehr CC. High-flow nasal cannulae for respiratory support of preterm infants: a review of the evidence. *Neonatology.* 2012;102(4):300-8.
- <sup>14</sup> Collins CL, Holberton JR, Barfield C, Davis PG. A randomized controlled trial to compare heated humidified high flow nasal cannulae with nasal continuous positive pressure postextubation in premature infants. *J Pediatr.* 2013 May;162(5):949-54.e1
- <sup>15</sup> Sivieri EM, Gerdes JS, Abbasi S. Effect of HFNC Flow Rate, Cannula Size, and Nares Diameter on Generated Airway Pressures: An In Vitro Study. *Pediatric Pulmonology* 2013, May;48(5):506-14
- <sup>16</sup> Dysart K, Miller T, Wolfson M, Shaffer T. Research in high flow: mechanisms of action. *Respiratory Medicine* 2009;20:1-6
- <sup>17</sup> Wilkinson DJ, Andersen CC, Smith K, et al. Pharyngeal pressure with high-flow nasal cannulae in premature infants. *J Perinatol* 2008; 28: 42-47.
- <sup>18</sup> Hasan RA, Habib RH. Effects of flow rate and airleak at the nares and mouth opening on positive distending pressure delivery using commercially available high-flow nasal cannula systems: a lung model study. *Pediatr Crit Care Med* 2011; 12:e29-e33.