

Dottorato di Ricerca

SCIENZE FARMACOLOGICHE E TOSSICOLOGICHE,
DELLO SVILUPPO E DEL MOVIMENTO UMANO

Ciclo XXIX

Settore Concorsuale di afferenza: **05/G1**

Settore Scientifico disciplinare: **BIO/14**

APPROCCI FARMACO-EPIDEMIOLOGICI PER
LA VALUTAZIONE DEL RAPPORTO RISCHIO/BENEFICIO
DEI FARMACI IN NEONATOLOGIA

Presentata da **Anna Girardi**

Coordinatore Dottorato

Prof.ssa Patrizia Hrelia

Relatore

Prof. Fabrizio De Ponti

INDICE

Sommario	3
Capitolo 1 : La ricerca farmacologica in neonatologia	6
1.1 Possibili strategie di ricerca farmaco-epidemiologica in neonatologia	6
1.2 Processi di maturazione d'organo nel neonato	8
1.3 Impatto dell'imaturità anatomico-funzionale sul management dei farmaci nel neonato	18
Bibliografia.....	22
Capitolo 2 : Sviluppo delle competenze interattive in bambini esposti a psicofarmaci durante la gravidanza	24
2.1 Considerazioni generali	24
2.2 Obiettivo dello studio	28
2.3 Metodi	28
2.4 Risultati	32
2.5 Discussione	38
Materiale supplementare.....	43
Bibliografia.....	45
Capitolo 3 : Pattern di utilizzo dei farmaci in neonati ricoverati in Terapia Intensiva (Protocollo NEOPRENALE-2015, 34/2015/U/Oss)	48
3.1 Considerazioni generali	48
3.2 Obiettivo dello studio	50
3.3 Metodi	50
3.4 Risultati	52
3.5 Discussione	61
Bibliografia.....	65
Capitolo 4 : Danno renale in neonati prematuri: fattori di rischio e potenziali biomarcatori (Protocollo BIOPREA-2016, 154/2015/U/Oss)	68
4.1 Considerazioni generali	68
4.2 Obiettivo dello studio	70
4.3 Metodi	71
4.4 Risultati	73
4.5 Discussione	77
Bibliografia.....	81
Capitolo 5 : Commento finale e prospettive	83

Elenco delle pubblicazioni

Una parte dei dati presentati in questa tesi è stata oggetto delle seguenti pubblicazioni:

- **Girardi A**, Raschi E, Galletti S, Poluzzi E, Faldella G, Allegaert K, De Ponti F. *Drug-induced renal damage in preterm neonates: state of the art and methods for early detection*. **Drug Safety**, 2015 Apr 12. DOI 10.1007/s40264-015-0288-6.
- **Girardi A**, Raschi E, Galletti S, Allegaert K, Poluzzi E, De Ponti F. *Drug-induced renal injury in neonates: challenges in clinical practice and perspectives in drug development*. **Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology**, 2017 Jan 31. DOI 10.1080/17425255.2017.1290081
- **Girardi A**, Galletti S, Raschi E, Poluzzi E, Faldella G, De Ponti F. *Pattern of drug use and potential nephrotoxicity among preterm neonates: results from an Italian Neonatal Intensive Care Unit*. **Italian Journal of Pediatrics** 2017, accepted (ITJP-D-16-00253R2).
- **Girardi A**, Pamburn E, Bales M, Verdoux H, Sutter-Dallay A-L. *Impact of prenatal exposure to psychotropic drugs on 0-6 months' interactive skills in infants of mothers with serious mental illness*. Submitted

SOMMARIO

Le informazioni disponibili sul profilo rischio-beneficio dei farmaci nella popolazione neonatale sono molto limitate rispetto a quelle riferite all'adulto; per questo la maggior parte dei farmaci impiegati nei neonati è utilizzata in maniera *off-label*. Sebbene questo utilizzo non significhi necessariamente uso improprio (esistono infatti evidenze a sostegno di beneficio clinico), la popolazione neonatale è particolarmente a rischio di sviluppare eventi avversi a farmaci, anche a causa di numerosi fattori di rischio, quali l'imaturità degli organi, l'alterazione dei processi di sviluppo post-natali e le comorbidità caratteristiche di questa popolazione.

Poiché la sperimentazione clinica nei neonati è molto difficoltosa, per motivi etici, pratici ed economici, la ricerca farmaco-epidemiologica può svolgere un importante ruolo nell'aumento delle conoscenze sulla sicurezza d'uso dei farmaci. In particolare, le tematiche di ricerca del presente progetto di tesi sono state: (i) impatto dell'esposizione a psicofarmaci nella vita fetale sullo sviluppo neuro-comportamentale nei primi sei mesi di vita, (ii) pattern di utilizzo dei farmaci in neonati prematuri ricoverati in Terapia Intensiva Neonatale, e (iii) valutazione della funzionalità renale in neonati prematuri e ruolo dei farmaci nell'insorgenza di danno renale.

Nella prima parte della tesi (Capitolo 1), verranno affrontati gli aspetti di maturazione d'organo che, nel neonato, influenzano i profili farmacocinetici e farmacodinamici, le attività delle Agenzie Regolatorie Internazionali volte al promuovere la ricerca farmacologica in questo ambito, e le possibili strategie di ricerca farmaco-epidemiologica per aumentare le conoscenze sulla farmacoterapia neonatale.

Il primo studio, presentato nel Capitolo 2, è stato oggetto del periodo di ricerca presso l'Università di Bordeaux (Francia) ed ha avuto come obiettivo quello di valutare lo sviluppo delle competenze interattive dei bambini, fino a sei mesi d'età, nati da madri con gravi disturbi psichiatrici che hanno assunto psicofarmaci (antidepressivi, antipsicotici, stabilizzatori dell'umore e ansiolitici/ipnotici) durante la gravidanza. La ricerca in questo ambito si è finora focalizzata sui

potenziali rischi teratogeni e sugli esiti generali della gravidanza, mentre gli esiti sullo sviluppo del neonato rimangono in gran parte sconosciuti. L'analisi del database della Société Marcé Francophone, applicando opportuni test statistici, ha permesso di identificare le classi di psicofarmaci associate ad alterazioni delle competenze interattive nel bambino esposto durante la gravidanza, indipendentemente dalla patologia della madre.

Con lo studio di farmaco-utilizzazione in neonati prematuri (Capitolo 3) si è voluto descrivere il reale impiego dei farmaci in questa popolazione: la maggior parte delle ricerche condotte finora si è focalizzata su singoli principi attivi e il loro utilizzo in termini di autorizzazione e *off-label*, perdendo la complessità del management di questi pazienti (patologie caratteristiche, necessità di somministrare più farmaci contemporaneamente) e la discriminazione tra la sicurezza di principi attivi somministrati singolarmente o in associazione. Questo studio ha rilevato come i neonati di peso inferiore alla nascita abbiano ricevuto un maggior numero di farmaci in associazione, la maggior parte dei quali potenzialmente nefrotossici.

Nel quarto capitolo si è voluta affrontare la problematica della valutazione della funzionalità renale nei neonati prematuri ricoverati presso la Terapia Intensiva Neonatale, al fine di identificare i fattori di rischio, inclusi i farmaci, per l'insorgenza di alterazioni della funzione renale. Emerge la necessità di definire un panel di biomarcatori che consentano l'identificazione precoce della nefrotossicità da farmaci in questa popolazione.

Nella parte conclusiva della tesi (Commento finale e prospettive) verranno sinteticamente ripercorsi i principali risultati ottenuti, discutendo le implicazioni e le prospettive del progetto di ricerca. Gli approcci descritti nella tesi rappresentano, a loro volta, il punto di partenza per sviluppare protocolli di ricerca multicentrici per riuscire a delineare i profili di sicurezza dei trattamenti farmacologici impiegati nella popolazione neonatale.

Capitolo 1

LA RICERCA FARMACOLOGICA IN NEONATOLOGIA

1.1 Possibili strategie di ricerca farmaco-epidemiologica in neonatologia

La popolazione neonatale è considerata una delle ultime popolazioni orfane di terapie farmacologiche, e questo è imputabile principalmente alla difficoltà nel condurre sperimentazioni cliniche in questi pazienti. In questo ambito si è quindi assistito allo sviluppo di protocolli interni ai singoli centri ospedalieri e linee guida Regionali e Nazionali, ma per la maggior parte dei farmaci impiegati nei neonati le informazioni sul profilo rischio-beneficio sono ancora limitate.

La ricerca farmaco-epidemiologica può svolgere quindi un importante ruolo nell'aumento delle conoscenze sulla sicurezza d'uso dei farmaci. In generale, è possibile distinguere tre ambiti di studio: (i) valutazione degli effetti dell'esposizione a farmaci da parte della madre durante la gravidanza sullo sviluppo neonatale, (ii) comprensione del reale utilizzo di farmaci nei neonati, e (iii) monitoraggio delle funzioni d'organo del neonato sottoposto a terapie farmacologiche.

Il fatto che i farmaci somministrati alla madre durante la gravidanza potessero avere effetti anche sul feto è noto da molti anni e, in particolar modo, dopo il caso talidomide. Questo farmaco, prescritto a donne gravide come rimedio per le nausee mattutine, si è scoperto causare malformazioni congenite nei neonati e, sebbene gli effetti sul nascituro fossero chiaramente riconducibili a talidomide, ci sono voluti alcuni anni e molti casi di malformazioni prima che fosse riconosciuta questa relazione. La risposta diretta a questo fatto è stata la creazione di nuovi requisiti di sicurezza all'interno delle leggi che regolano il commercio dei farmaci. Nonostante ciò, per molti dei farmaci prescritti in patologie croniche, come ad esempio i disturbi psichiatrici, la conoscenza dei potenziali effetti sul feto e sul neonato è ancora incompleta³². Una delle strategie di studio è quindi quella di raccogliere i dati sullo sviluppo del neonato esposto a farmaci durante la gravidanza, ad esempio psicofarmaci, dati sia delle caratteristiche socio-demografiche, sia, più

specificamente, dello sviluppo neuro-comportamentale nei primi mesi di vita. Questo implica la presenza di unità ospedaliere specializzate, una scheda raccolta dati condivisa dalle unità coinvolte, ma soprattutto schede di valutazione del bambino standardizzate e personale qualificato per la loro compilazione. L'analisi dei dati raccolti, con opportuni metodi statistici, permette di identificare le possibili relazioni tra l'esposizione pre-natale e alterazioni dello sviluppo del bambino e fornire così ai medici informazioni utili nella scelta e prescrizione del principio attivo in donne incinte con disturbi psichiatrici gravi.

Come precedentemente accennato, l'utilizzo dei farmaci nei neonati è molto eterogeneo e dipende spesso dall'esperienza dei singoli centri o dalla politica ospedaliera, ma anche dall'epidemiologia delle infezioni nei centri ospedalieri e dalla condizione patologica del neonato (immaturità, patologie concomitanti). Per questo, studi di farmaco-utilizzazione con l'obiettivo di descrivere il reale utilizzo dei farmaci nei neonati sono di grande importanza non solo per aumentare le conoscenze in questo ambito, ma anche potenzialmente per uniformare la pratica prescrittiva e identificare, tra le diverse strategie terapeutiche nei differenti centri, quella con migliore profilo beneficio-rischio nei bambini.

Da ultimo, la somministrazione di farmaci nei neonati deve tenere in considerazione sia l'immaturità dell'organismo, che lo sviluppo delle diverse funzioni d'organo, per questo è necessario un continuo monitoraggio di queste funzioni in modo tale da riconoscere eventuali danni da farmaci e operare un cambio nella terapia (ad es. diverso principio attivo tra la classe degli antibatterici). Il monitoraggio non è però di semplice applicabilità nel neonato, per una serie di problematiche, soprattutto di natura fisiologica: prendendo come esempio il rene, la maturità dipende dall'età gestazionale, le patologie caratteristiche del neonato (soprattutto se pretermine) possono alterarne la funzionalità, vi è uno sbilanciamento glomerulo-tubulare tipico del neonato dovuto ai processi di maturazione del rene, e i valori di creatinina ematica dopo la nascita

rispecchiano quelli della madre. In questo contesto mancano anche i valori di riferimento della normale funzionalità renale nel neonato, per questo la ricerca si sta focalizzando sempre più sull'identificazione di marcatori endogeni che permettano di monitorare il rene e identificarne precocemente eventuali danni, così da operare modifiche nei fattori di rischio.

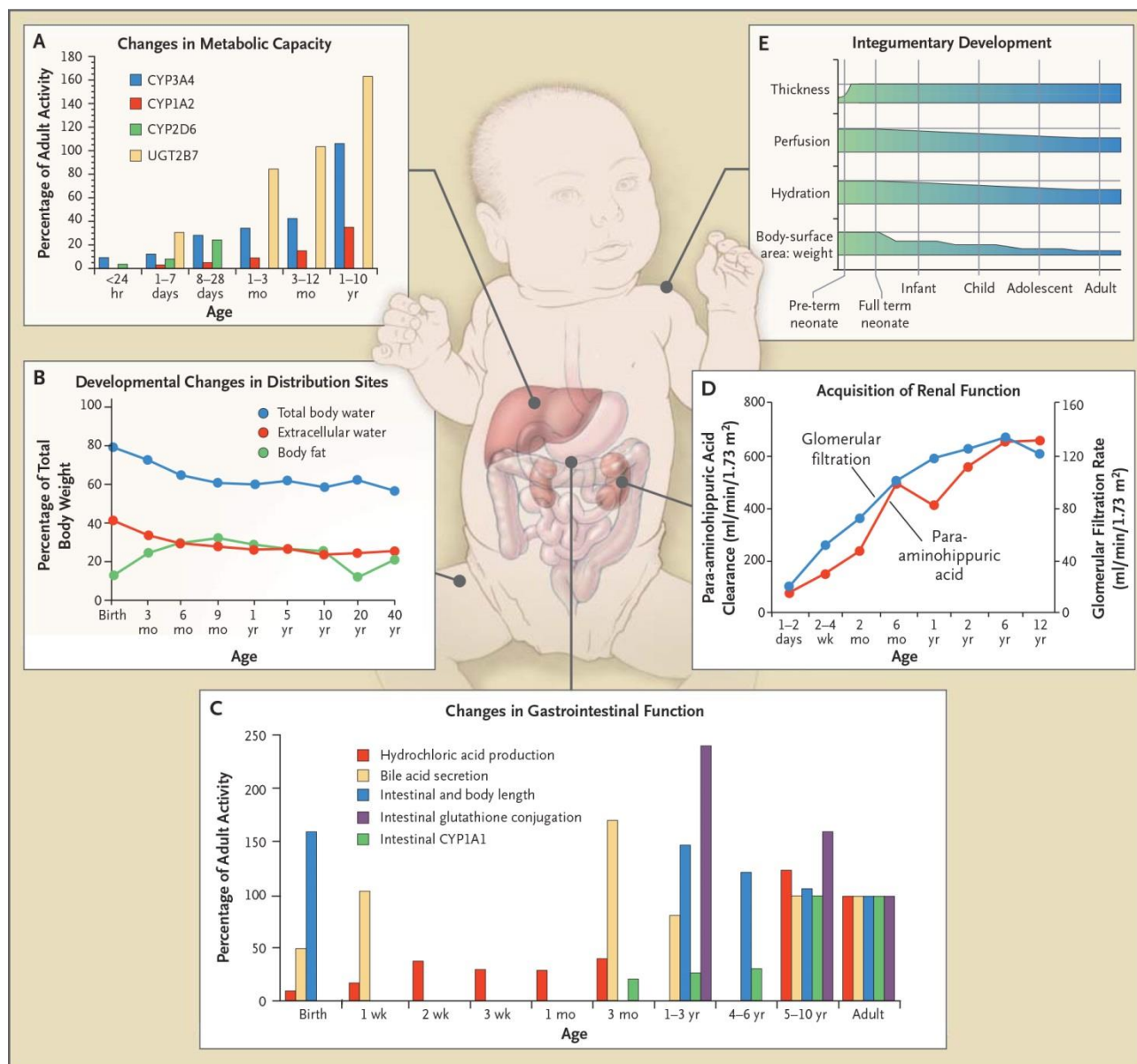
1.2 Processi di maturazione d'organo nel neonato

I bambini, in particolar modo i neonati, non possono essere considerati come "piccoli adulti" quando si tratta di terapie farmacologiche e non basta quindi operare una riduzione della dose di farmaco in base al peso del paziente: le caratteristiche fisiologiche, patologiche e di sviluppo del neonato e del bambino comportano differenze notevoli nei parametri farmacocinetici e farmacodinamici. Come ben rappresentato nella pubblicazione di Kearns¹ (*Figura 1.1*), l'imaturità funzionale dei processi fisiologici e delle funzioni d'organo predispone il neonato ad alterazioni dei profili farmacocinetici e farmacodinamici, con potenziali modifiche di efficacia e sicurezza dei farmaci.

Negli anni sono stati applicati numerosi approcci per determinare la dose di farmaci da somministrare nei neonati (e.g. formula di Yung e regola di Clark); alcuni di questi si basano sull'età dei pazienti, altri utilizzano principi allometrici, cioè attribuendo relazioni lineari tra il peso e la superficie corporea¹. Va però considerato che la crescita non è un processo lineare, i cambiamenti associati all'età nella composizione corporea e funzione degli organi sono dinamici e possono avere caratteristiche eterogenee durante i primi anni di vita. Per questo, la semplificazione della dose non può essere considerato un approccio adeguato nella farmacoterapia neonatale². Di conseguenza, l'utilizzo di equazioni per il dosaggio dei farmaci è stato sostituito dall'aggiustamento della dose di farmaco rispetto sia al peso corporeo sia alla superficie corporea. Sebbene queste linee guida generali possono essere adeguate per l'inizio

della terapia, non sono altrettanto affidabili nei trattamenti prolungati, perché in questo caso vanno considerati gli aspetti farmacocinetici e farmacodinamici in un contesto evolutivo.

Figura 1.1. Sviluppo dei fattori fisiologici che influenzano la risposta al farmaco in neonati, bambini e adolescenti¹.



Sistema Cardio-polmonare

L'adattamento post-natale del sistema cardio-polmonare avviene per una serie di cambiamenti, alcuni dei quali avvengono istantaneamente al primo respiro, altri invece nelle prime ore o giorni dopo la nascita. Data la complessità dei processi di adattamento anatomico e funzionale, anche piccole variazioni, come ad esempio la somministrazione di un farmaco, possono alterare il fragile passaggio alla vita extrauterina³.

Una serie di fattori, di fisiologia e patologia cardio-polmonare, devono essere considerati nel trattamento farmacologico della popolazione neonatale:

- I neonati spesso soffrono di specifiche patologie cardiache, come la pervietà del dotto di Botallo, e polmonari, quali ad esempio la sindrome di distress respiratorio;
- L'imaturità recettoriale del sistema cardiovascolare (e.g. recettori adrenergici) può portare ad una potenziale desensibilizzazione di questi recettori nel corso della terapia;
- L'espressione dei recettori cardiaci, come anche quelli presenti in altre parti del sistema vascolare, può essere eterogenea e causare alterazioni inattese e reazioni che coinvolgono l'intero sistema cardiovascolare;
- Le patologie congenite o concomitanti, in aggiunta all'imaturità del sistema cardio-polmonare, possono portare a reazioni avverse specifiche, ne è un esempio la malformazione cardiaca del tessuto miocardico che può aumentare la suscettibilità alla sindrome del QT lungo e torsioni di punta¹.

Sistema nervoso centrale

I processi di sviluppo del cervello consistono nella proliferazione neuronale, migrazione, organizzazione e mielinizzazione cellulare. Lo sviluppo può essere distinto in due fasi generali: (i) proliferazione e creazione delle glie radiali tra l'ottava e sedicesima settimana di gestazione, e (ii) proliferazione della glia (con neurogenesi e continua neuroproliferazione) tra il quinto mese di vita e il primo anno³.

I processi di trasporto sia passivo che attivo attraverso la barriera emato-encefalica dipendono dall'età e sono in costante maturazione nel neonato, questo può contribuire ad una alterazione della distribuzione dei principi attivi o dei metaboliti nel sistema nervoso centrale (SNC), con potenziale impatto sia sull'efficacia clinica che sulla sicurezza dei farmaci. Inoltre, per quei principi attivi che possono interagire con il glutammato e altri neurotrasmettitori, si devono prevedere possibili effetti sullo sviluppo cerebrale nel neonato. Anche la presenza e distribuzione dei recettori nel SNC, che sono target di molti farmaci, subiscono cambiamenti maturazionali nel periodo neonatale, per questo l'aumentato o diminuito legame ai recettori può portare a reazioni avverse inaspettate ai farmaci³.

Queste considerazioni sulla distribuzione e passaggio dei farmaci al SNC e potenziali effetti sul suo sviluppo, sono da tenere in grande considerazione anche per quei principi attivi che non hanno indicazione per patologie del SNC.

L'ipoglicemia è un importante fattore di rischio per i possibili danni al SNC nel periodo perinatale e va considerato nella farmacoterapia: il neonato ha un elevato metabolismo basale e dipende fortemente dal glucosio come unica fonte di energia per il cervello, quindi i farmaci che hanno effetti sul metabolismo del glucosio, possono avere effetti sul cervello in sviluppo del neonato³.

Un altro fattore di rischio per lo sviluppo del SNC nel neonato consiste nell'aumento intracranico delle concentrazioni di bilirubina, con conseguente deposito di bilirubina libera nel tessuto

cerebrale che porta ad encefalopatia bilirubinica e grave danno cerebrale (*kernicterus*). La patogenesi dell'encefalopatia bilirubinica è multifattoriale e dipende dai livelli di bilirubina non-coniugata, la capacità di coniugazione dell'albumina, lo sviluppo della barriera emato-encefalica e l'equilibrio acido-base; per questo, tutti i farmaci in grado di interagire con uno di questi fattori, potrebbero aumentare il rischio nel neonato di sviluppare encefalopatia bilirubinica³.

Da ultimo, va considerata l'imaturità di autoregolazione del flusso sanguigno cerebrale. Iperossiemia e ipocapnia (specialmente se associate), ipossia, e sostanze vasoattive possono influenzare fortemente il flusso sanguigno cerebrale dei neonati nei primi giorni di vita, sottoponendo il neonato (soprattutto se nato prematuramente) ad un aumentato rischio di sanguinamento cerebrale, anche a seguito di procedure sanitarie di routine³.

Rene e funzionalità renale

I meccanismi di clearance renale includono la filtrazione glomerulare (GFR), la secrezione e riassorbimento tubulare. I processi di filtrazione glomerulare maturano più rapidamente della funzione tubulare ed entrambi dipendono non solo dall'età e dal livello di maturazione ma anche su fattori pre- e post-natali, quali ad esempio il ritardo di crescita intrauterino e l'esposizione a farmaci nefrotossici⁴.

Durante la fase fetale, la GFR è significativamente ridotta, con elevata resistenza vascolare e bassa pressione sanguigna; inoltre, il tubulo renale produce urina ipotonica, che contribuisce alla formazione del fluido amniotico. Alla nascita e subito dopo il parto, avvengono cambiamenti emodinamici che portano ad un rapido aumento della GFR nelle prime due settimane di vita del bambino. Successivamente, la GFR, corretta per la superficie corporea, aumenta più lentamente per arrivare a raggiungere i livelli dell'adulto tra il primo e secondo anno di vita⁵ (*Figura 1.1*).

I neonati pretermine presentano valori inferiori di filtrazione glomerulare alla nascita e sviluppo più lento di questa funzione poiché non hanno completato la nefrogenesi durante la fase fetale (la nefrogenesi si ritiene completa alla 34^a settimana di gestazione). Questo ritardo funzionale nel raggiungere livelli normali di GFR nei neonati pretermine ha un forte impatto sulla capacità di eliminazione renale, per questo si considerano generalmente due classi di neonati pretermine: in base alla nascita precedente o successiva alla 34^a settimana di gestazione. Prima di questa data, infatti, l'aumento della GFR è molto piccolo e osservabile fino al raggiungimento della completa nefrogenesi; di conseguenza, l'aumento post-natale del parametro GFR è correlato all'età gestazionale piuttosto che all'età del neonato in sé ⁵.

Il tubulo renale è significativamente immaturo nel periodo neonatale, sia dal punto di vista anatomico-funzionale, sia per il limitato flusso sanguigno peritubulare, la ridotta abilità di concentrare l'urina e i bassi valori di pH urinari. La maturazione della funzione tubulare è generalmente più lenta di quella glomerulare, questo porta a uno sbilanciamento glomerulo-tubulare tipico dei neonati, osservabile fino alla completa maturazione tubulare che avviene attorno al primo e secondo anno di vita ⁵.

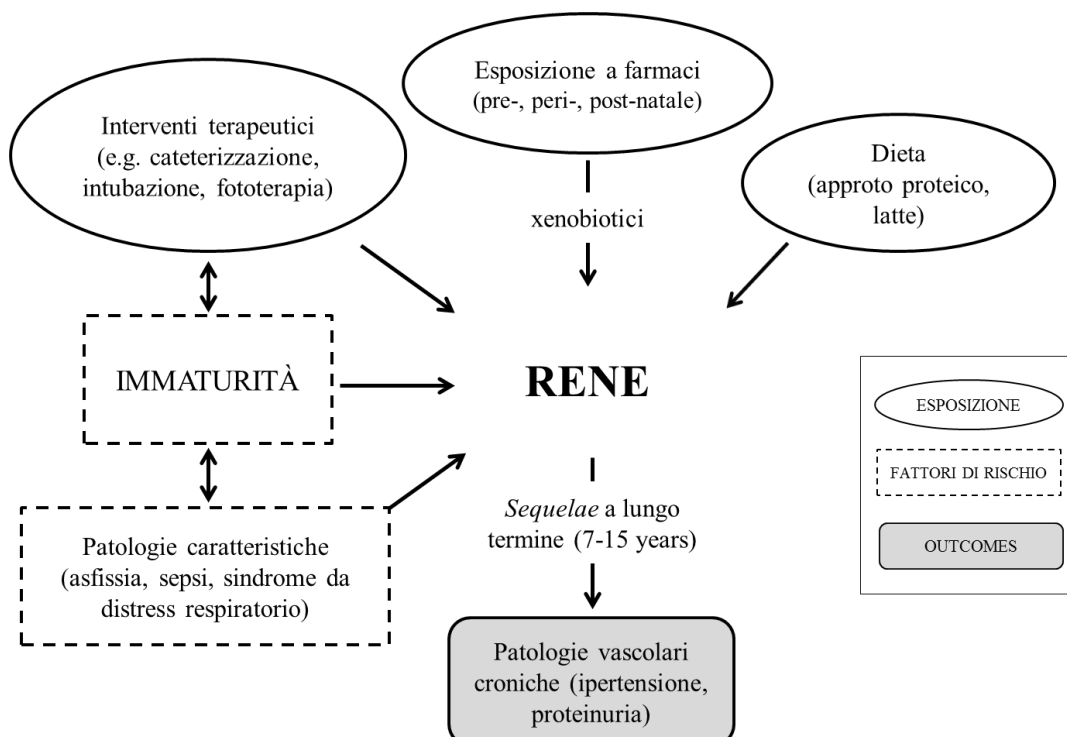
Il sistema di proteine carrier dell'epitelio del tubulo renale e il suo impatto sull'eliminazione renale nel neonato è ancora sconosciuto, inoltre, è noto che la maturazione di questo sistema è più rapido per gli anioni organici che per i cationi ⁶.

Il rene è l'organo principalmente coinvolto nell'eliminazione del farmaco e quindi potenziale target di tossicità nel neonato a causa dell'immaturità funzionale e anatomica: nelle Terapie Intensive Neonatali l'incidenza di danno renale acuto è pari al 15% dei neonati ⁷ e pari al 19% nei neonati prematuri ⁸. Inoltre, vi sono una serie di fattori che possono non solo aumentare il rischio di danno renale nel neonato prematuro, ma anche contribuire al rischio di *sequaele* a lungo termine, come ipertensione e proteinuria (*Figura 1.2*)⁹. Per quanto riguarda la farmacoterapia è quindi necessario

un monitoraggio serrato delle funzioni renali sia per la scelta del dosaggio, sia per identificare ogni alterazione potenzialmente patologica. Nel paziente adulto, la funzionalità renale è valutata attraverso i livelli di creatinina sierica, questo però non è applicabile al neonato nel primo periodo post-natale: questi livelli, elevati nei primi giorni di vita, riflettono la creatinina materna e dipendono dalla bassa velocità di filtrazione glomerulare (secrezione tubulare di creatinina per bassa GFR). Inoltre, nei neonati pretermine, i livelli di creatinina sierica rimangono elevati durante la prima settimana di vita a causa di un processo transitorio di riassorbimento tubulare ⁵.

Sebbene i valori di creatinina sierica non siano affidabili nel monitoraggio della funzione renale e quindi nella diagnosi di danno renale, questo è il criterio ancora utilizzato in clinica, con alcuni accorgimenti nella definizione tra la popolazione pediatrica e quella adulta ¹⁰⁻¹². Rimangono comunque importanti limitazioni nell'applicabilità di questi criteri nella popolazione neonatale, per questo la ricerca si sta sempre più focalizzando sulla scoperta di nuovi biomarcatori per il riconoscimento precoce di danno renale ⁹.

Figura 1.2. Fattori implicati nell'insorgenza di danno renale e *outcomes* nel neonato prematuro.



Fegato e funzionalità epatica

Il flusso sanguigno epatico, le proteine di legame plasmatiche e la clearance intrinseca determinano la clearance epatica e sono tutti fattori che subiscono significativi cambiamenti nel periodo post-natale. L'abilità del neonato di metabolizzare i farmaci dipende principalmente dalla maturazione enzimatica e dal flusso sanguigno epatico. Questi due fattori hanno espressione e sviluppo variabili; inoltre, condizioni patologiche quali ridotta gittata cardiaca, aumento della pressione intra-addominale o patologie epatiche possono alterare i parametri farmacologici della terapia ¹.

La maggior parte dei sistemi enzimatici responsabili del metabolismo dei farmaci sono presenti alla nascita e la loro attività aumenta con l'età gestazionale e post-natale, altri invece sono assenti durante la vita fetale e maturano dopo la nascita raggiungendo livelli dell'adulto nei primi mesi di vita (es. CYP1A2 responsabile del metabolismo del paracetamolo) ³.

Con la maturazione che avviene nelle prime settimane di vita, il flusso sanguigno epatico aumenta notevolmente poiché una grande porzione della gittata cardiaca viene convogliata verso il fegato. Questo è particolarmente importante per il metabolismo di quei farmaci con elevata clearance intrinseca epatica: se la clearance intrinseca di un farmaco è alta (es. paracetamolo), i cambiamenti del flusso sanguigno epatico hanno un maggior impatto sulla clearance epatica complessiva rispetto ai cambiamenti nel metabolismo epatico ¹³. Va tenuto, inoltre, in considerazione che la clearance epatica può essere influenzata dalla nascita prematura, condizioni patologiche del neonato o dalla somministrazione di farmaci durante la gravidanza ⁶.

Sistema Gastrointestinale

I dati sui cambiamenti maturazionali del tratto gastrointestinale nel neonato, in grado di influenzare la biodisponibilità dei farmaci, sono ancora limitati. È noto, però, che l'assorbimento

gastrointestinale è influenzato da molteplici fattori, quali pH e motilità gastriche e intestinali, flusso sanguigno e perfusione tissutale, estensione della superficie interna, funzione pancreatica, flora batterica intestinale, velocità di transito, come anche la maturazione dei trasportatori e recettori. In generale, tutti questi fattori sono immaturi o con ridotta attività nel neonato e il loro sviluppo post-natale è altamente variabile poiché dipende da fattori ambientali (e.g. dieta, farmaci), genetici e pato-fisiologici ¹⁴ (*Figura 1.1*).

Il pH gastrico alla nascita è neutro e la capacità di secernere acidi compare dopo le prime 24-48 ore di vita; all'avanzare dell'età post-natale corrisponde un aumento della produzione di acido gastrico, fino a raggiungere i livelli di pH dell'adulto all'età di due anni ³. L'aumento dell'acidità gastrica nel neonato può portare ad un aumento della biodisponibilità di composti con caratteristiche di basi deboli e ridurre invece quella di acidi deboli; inoltre, nei neonati prematuri, il pH gastrico può rimanere elevato a causa dell'immaturità della funzione secretoria, portando ad un' aumentata concentrazione sierica di composti acido-labili somministrati per via orale nei neonati prematuri ¹⁴.

Le funzioni pancreatiche e biliari sono immature alla nascita e si sviluppano rapidamente nel periodo neonatale e questo può portare alla riduzione della biodisponibilità di alcuni farmaci, come ad esempio farmaci o formulazioni lipofile che necessitano dell'escrezione biliare per il loro assorbimento ¹⁴.

Anche la motilità gastrica e intestinale è ridotta nel neonato e questo può portare o alla riduzione dell'assorbimento dei farmaci, oppure, al contrario, aumentare la biodisponibilità dei farmaci per il prolungato periodo di latenza nel piccolo intestino. In più, la maturazione degli enzimi e delle proteine carrier intestinali non è ancora stata chiaramente descritta e non è quindi possibile prevedere con certezza l'esatta biodisponibilità e l'effetto di primo passaggio dei farmaci somministrati oralmente nei neonati ¹⁵.

Composizione corporea

I cambiamenti che avvengono nella composizione corporea durante il periodo neonatale sono fattori importanti in grado di alterare i profili farmacocinetici e farmacodinamici delle terapie. Questi cambiamenti dipendono sia dall'età gestazionale che da quella post-natale, e continuano in modo sostanziale durante il primo anno di vita (*Figura 1.1*). La massa lipidica, muscolare e l'acqua totale corporea subiscono cambiamenti che possono alterare i parametri farmacocinetici, come il volume di distribuzione. Ad esempio, l'acqua totale corporea è superiore nel neonato e diminuisce in modo rilevante nei primi quattro mesi di vita, per questo i farmaci altamente idrosolubili presenteranno un volume di distribuzione più grande nel periodo neonatale, portando, teoricamente, alla necessità di aumentare il dosaggio di farmaco per ottenere la concentrazione plasmatica desiderata. Al contrario, la percentuale di massa lipidica è molto bassa alla nascita e aumenta progressivamente durante il primo mese di vita³.

1.3 Impatto dell'immaturità anatomico-funzionale sul management dei farmaci nel neonato

Nella prescrizione farmacologica, l'obiettivo principale è quello di ottenere specifici effetti (e.g. analgesico, battericida), preferibilmente senza maggiori effetti collaterali. Nel neonato, la farmacologia clinica ha l'obiettivo di predire e stimare questi effetti, sia terapeutici che collaterali, tenendo in considerazione tutta una serie di variabili: oltre a quelle correlate alla crescita e maturazione dell'individuo (peso alla nascita, peso attuale, età gestazionale, età post-natale), bisogna tenere in considerazione le patologie caratteristiche della popolazione neonatale (e.g. ritardo nella crescita intra-uterina, distress respiratorio, pervietà del dotto di Botallo, sepsi) e la modalità di trattamento (e.g. co-somministrazione di farmaci, ossigenazione extracorporea delle membrane), senza dimenticare la maturazione dell'attività recettoriale, del metabolismo cellulare e dell'attività enzimatica ¹. Tutto ciò interessa non solo gli aspetti di farmacocinetica e farmacodinamica specifici di questa popolazione, ma predispone anche a specifiche tossicità da farmaco: un esempio ne è la sindrome "grey baby" in seguito alla somministrazione di cloramfenicolo e dovuta all'immatura funzionalità di glucuronazione del neonato ¹⁶. Alcuni di questi effetti avversi dipendono da fattori di sviluppo farmacocinetici (e.g. competizione di legame tra bilirubina e albumina, capacità insufficiente di glucuronazione), mentre altri sono legati ad aspetti di sviluppo farmacodinamici (e.g. tossicità dell'ossigeno per le strutture microvascolari retiniche e alveolari, apoptosi neuronale per esposizione a desametasone) ¹.

Rispetto alle informazioni disponibili sul profilo rischio/beneficio dei farmaci che permettono la scelta della terapia farmacologica nell'adulto, quelle ad ora esistenti per la popolazione neonatale sono molto più limitate. Per questo, le prescrizioni di farmaci *off-label* e *unlicensed* sono molto frequenti nei neonati e nei bambini (80-90%) ¹⁷. In generale, l'utilizzo *unlicensed* è definito per la somministrazione di farmaci in popolazioni di pazienti non incluse durante l'Autorizzazione

all'Immissione in Commercio (AIC), è *off-label* quando si opera una deviazione rispetto all'indicazione ottenuta durante la AIC, come ad esempio la modifica della formulazione per avere un dosaggio inferiore o la variazione della via di somministrazione ¹⁸. In *Tabella 1.1* sono riportati alcuni esempi di gestione di farmaci antibiotici nel neonato.

La lacuna conoscitiva nell'ambito della farmacoterapia neonatale è principalmente dovuta alla difficoltà di condurre sperimentazioni cliniche in questa popolazione, per motivi etici, la paura dei genitori, lo scarso interesse economico delle aziende farmaceutiche ¹⁹, senza dimenticare una serie di problematiche metodologiche come la difficoltà nella raccolta di campioni ematici, nella valutazione della funzionalità d'organo e nell'includere un numero adeguato di pazienti con paragonabili caratteristiche cliniche. Anche la ricerca osservazionale, che prevede la raccolta di dati che descrivono le realtà cliniche nei reparti di Neonatologia, si scontra con la grande eterogeneità dei pazienti e la variabilità della pratica clinica tra i centri ospedalieri ²⁰.

Tabella 1.1. Gestione dei farmaci antibiotici nel neonato rispetto all'imaturità anatomico-funzionale.

	Parametro modificato	Conseguenze farmacologiche	Esempio	Conseguenza pratica
Aumentato contenuto di acqua extracellulare	↑ volume di distribuzione	↓ picco	Gentamicina	Dosaggio unitario (kg/dose)
Diminuito tasso di proteine	↓ legame farmaco-proteine	↑ frazione libera	Ampicillina	Riduzione dose
Immaturità enzimatica epatica	↓ metabolismo	↓ clearance	Cloramfenicolo	Riduzione dose
Immaturità renale (glomerulare e tubulare)	↓ escrezione	↑ t _{1/2}	Gentamicina	Riduzione frequenza di somministrazione

Sebbene l'utilizzo *off-label* e *unlicensed* dei farmaci non significhi necessariamente un uso inappropriato (i.e. i benefici superano i potenziali rischi), queste modalità di somministrazione sono state correlate ad aumentati eventi avversi a farmaci (ADR) nei bambini ²¹ e nei neonati ²². Tra i fattori di rischio per la comparsa di ADR nei neonati sono l'imaturità degli organi, i processi di sviluppo post-natali e le patologie, spesso concomitanti, caratteristiche della popolazione ²².

La mancanza di terapie adeguate per i bambini e i neonati ha portato le Agenzie Regolatorie del Farmaco Nazionali ed Internazionali a richiamare le aziende farmaceutiche sull'obbligo di condurre studi clinici per quei farmaci con utilizzo anche nella popolazione pediatrica. Sin dal 1997, l'European Medicines Agency (EMA) e la U.S. Food and Drug Administration (FDA) sostengono l'esigenza di introdurre il tema delle sperimentazioni cliniche nei bambini ²³⁻²⁶. I principali obiettivi di queste azioni regolatorie sono: (i) garantire una ricerca di alta qualità per lo sviluppo di farmaci nei bambini, (ii) di assicurarsi che per la maggior parte dei medicinali utilizzati nei bambini vi sia l'AIC, e (iii) garantire la disponibilità di informazioni di alta qualità. Al fine di favorire e supportare le aziende farmaceutiche in nuove strategie di sviluppo, una recente iniziativa della FDA (FDA Safety and Innovation Act ²⁷) ha previsto la presenza di esperti in ambito neonatologico nelle commissioni pediatriche (Office of Pediatric Therapeutics e Pediatric Review Committee), mentre in Europa è stata istituita una commissione pediatrica (Paediatric Committee, PDCO) all'interno dell'EMA, responsabile dei piani di investigazione pediatrici (Paediatric Investigation Plans, PIPs)²⁴. Anche altre organizzazioni hanno affrontato il problema dell'appropriatezza d'uso dei farmaci nei bambini, come l'Organizzazione Mondiale della Sanità (World Health Organization, WHO), che ha sviluppato un programma di lavoro sui medicinali per i bambini che ha portato all'elaborazione di un formulario, basato sulla lista di medicinali essenziali per i bambini, al fine di fornire ai medici le migliori informazioni su come utilizzare i farmaci inclusi nella lista ²⁸.

Una guida per l'utilizzo dei farmaci nei bambini, ispirata alla pubblicazione della WHO, è stata fornita anche ai medici, infermieri e farmacisti italiani: il Ministero della Salute Italiana ha infatti redatto, in collaborazione con l'Istituto Mario Negri, un formulario come fonte di informazioni riguardanti gli approcci terapeutici per i casi clinici più frequenti sia interni che esterni all'ospedale

²⁹.

Alcuni dei risultati dei programmi sopraccitati hanno portato alla 500^{ma} designazione pediatrica nel 2013 da parte della FDA ³⁰, di 221 modifiche dei profili di sicurezza ed efficacia dei farmaci e 89 casi di inserimento di informazioni sul dosaggio pediatrico nei Paesi della Comunità Europea ³¹.

Nonostante tutto ciò, i neonati (soprattutto quelli nati pretermine), sono ancora trascurati nella progettazione di studi clinici e manca tuttora una linea guida condivisa a livello internazionale per l'utilizzo dei farmaci in questa popolazione. Tanto è vero che, a livello Nazionale e Regionale, sono stati creati Prontuari Terapeutici sulla base dell'utilizzo consolidato nella pratica clinica di farmaci off-label o unlicensed in bambini e neonati, come il British National Formulary for Children e, più recentemente, il Prontuario Terapeutico Pediatrico della Regione Emilia-Romagna.

Bibliografia

1. Kearns GL, bdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental pharmacology--drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med* 2003;349:1157-1167.
2. Kearns GL. Impact of developmental pharmacology on pediatric study design: overcoming the challenges. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:S128-S138.
3. Jacqz-Aigrain E, Choonara I. *Paediatric Clinical Pharmacology*. Taylor & Francis, 2006.
4. Drukker A, Guignard JP. Renal aspects of the term and preterm infant: a selective update. *Curr Opin Pediatr* 2002;14:175-182.
5. European Medicines Agency (EMA). Discussion paper on the impact of renal immaturity when investigating medicinal products intended for paediatric use. 2004.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003807.pdf
6. Alcorn J, McNamara PJ. Ontogeny of hepatic and renal systemic clearance pathways in infants: part I. *Clin Pharmacokinet* 2002;41:959-998.
7. Askenazi DJ, Koralkar R, Hundley HE, Montesanti A, Patil N, Ambalavanan N. Fluid overload and mortality are associated with acute kidney injury in sick near-term/term neonate. *Pediatr Nephrol* 2013;28:661-666.
8. Koralkar R, Ambalavanan N, Levitan EB, McGwin G, Goldstein S, Askenazi D. Acute kidney injury reduces survival in very low birth weight infants. *Pediatr Res* 2011;69:354-358.
9. Girardi A, Raschi E, Galletti S et al. Drug-induced renal damage in preterm neonates: state of the art and methods for early detection. *Drug Saf* 2015;38:535-551.
10. Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL, Washburn KK, Jefferson LS, Goldstein SL. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney Int* 2007;71:1028-1035.
11. Carmody JB, Swanson JR, Rhone ET, Charlton JR. Recognition and reporting of AKI in very low birth weight infants. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:2036-2043.
12. Jetton JG, Guillet R, Askenazi DJ et al. Assessment of Worldwide Acute Kidney Injury Epidemiology in Neonates: Design of a Retrospective Cohort Study. *Front Pediatr* 2016;4:68.
13. Jaffe S, Aranda J. *Neonatal and pediatric pharmacology:therapeutic principles and practice*. 3rd ed. Williams & Wilkins, 2005.
14. Alcorn J, McNamara PJ. Pharmacokinetics in the newborn. *Adv Drug Deliv Rev* 2003;55:667-686.
15. Committee for Medicinal Products for Human Use and Paediatric Committee. Guideline on the investigation of medicinal products in the term and preterm neonate. 2009. European Medicines Agency (EMA).
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003750.pdf
16. Sutherland J. Fatal cardiovascular collapse of infants receiving large amounts of chloramphenicol. *AMA J Dis Child* 1959;97:761-766.

17. Kemper EM, Merkus M, Wierenga PC et al. Towards evidence-based pharmacotherapy in children. *Paediatr Anaesth* 2011;21:183-189.
18. Pandolfini C, Bonati M. A literature review on off-label drug use in children. *Eur J Pediatr* 2005;164:552-558.
19. Pandolfini C, Bonati M. European paediatric research and children's therapeutic needs. A trial review. *Acta Paediatr* 2008;97:1232-1237.
20. Krzyzaniak N, Pawlowska I, Bajorek B. Review of drug utilization patterns in NICUs worldwide. *J Clin Pharm Ther* 2016.
21. Bellis JR, Kirkham JJ, Nunn AJ, Pirmohamed M. Adverse drug reactions and off-label and unlicensed medicines in children: a prospective cohort study of unplanned admissions to a paediatric hospital. *Br J Clin Pharmacol* 2014;77:545-553.
22. Conroy S, McIntyre J. The use of unlicensed and off-label medicines in the neonate. *Semin Fetal Neonatal Med* 2005;10:115-122.
23. European Medicines Agency (EMA). Better Medicines for Children. 2002. http://ec.europa.eu/health/files/pharmacos/docs/doc2002/feb/cd_pediatrics_en.pdf
24. European Parliament and of the Council. Regulation on Medicinal Products for Paediatric Use. OJ L 378, 27.12.2006, p.1; amended by Regulation (EC) No 1902/2006. 2006.
25. Food and Drug Administration (FDA). Modernization Act. 21 USC§301 (1997). 1997. <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/PLAW-105publ115/pdf/PLAW-105publ115.pdf>
26. Food and Drug Administration (FDA). Pediatric Research Equity Act. 21 USC§301 (2003). 2003. <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/PLAW-108publ155/html/PLAW-108publ155.htm>
27. Food and Drug Administration (FDA). Food and Drug Administration Safety and Innovation Act (FDASIA). 2012. <http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/FederalFoodDrugandCosmeticActFDCAct/SigificantAmendmentstotheFDCAct/FDASIA/>
28. World Health Organization G. WHO Model Formulary for Children. 2010. http://www.who.int/selection_medicines/list/WMFC_2010.pdf
29. Ministero della Salute. *Guida all'uso dei farmaci per i bambini*. Rome: Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato, 2003.
30. US Food and Drug Administration website. New Pediatric Labeling Information Database. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/sda/sdNavigation.cfm?sd=labelingdatabase>
31. European Medicines Agency (EMA). Success of the Paediatric Regulation after 5 years. 2013. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/06/WC500143984.pdf
32. Sutter-Dallay AL, Glangeaud-Freudenthal NM, Guedeney A, Riecher-Rössler A. *Joint Care of Parents and Infants in Perinatal Psychiatry*. Springer International Publishing, 2016.

Capitolo 2

SVILUPPO DELLE COMPETENZE INTERATTIVE IN BAMBINI ESPOSTI A PSICOFARMACI DURANTE LA GRAVIDANZA

2.1 Considerazioni generali

L'impiego e la scelta di psicofarmaci durante la gravidanza in donne affette da gravi disturbi psichiatrici devono tenere conto di una serie di fattori, quali (i) la conoscenza incompleta dei potenziali rischi sullo sviluppo fetale, (ii) l'aumentato rischio di ricaduta e peggioramento della malattia psichiatrica materna per la sospensione del farmaco in gravidanza, e (iii) i pochi dati relativi all'impatto di questi farmaci sullo sviluppo post-natale.

Ad ora, la ricerca in questo ambito si è focalizzata sui potenziali rischi teratogeni e sugli esiti generali della gravidanza ¹, mentre lo sviluppo comportamentale e psico-affettivo di bambini esposti a psicofarmaci durante la gravidanza è poco documentato. Le prime fasi di sviluppo del bambino dopo la nascita sono influenzate non solo dal decorso della gravidanza, ma soprattutto dalle interazioni con i genitori: le relazioni tra il bambino e l'ambiente che lo circonda sono da considerarsi come processo bidirezionale, nel quale il bambino svolge ruolo attivo. Per quanto riguarda le madri trattate con psicofarmaci, la qualità del processo interattivo può essere potenzialmente compromessa sia per la parte materna, ma anche per quella del bambino.

L'utilizzo di psicofarmaci in gravidanza: aspetti tossicologici

Farmaci antidepressivi

L'utilizzo di inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRIs) durante la gravidanza non è stato correlato all'aumentato rischio di malformazioni congenite rispetto a bambini non esposti, come presentato in una meta-analisi che ha raccolto tutti gli studi a partire dal 1996 ².

Bambini esposti ad antidepressivi triciclici o SSRIs in gravidanza hanno, invece, riportato difficoltà nell'adattamento neonatale, in particolare anomalie neurologiche, respiratorie e

gastrointestinali³, ed un aumentato rischio di ricoveri ⁴. Inoltre, recenti pubblicazioni suggeriscono una correlazione tra l'esposizione ad antidepressivi in gravidanza (specialmente SSRIs) e l'aumento del rischio di sviluppare disturbi dello spettro autistico nel bambino ⁵⁻¹⁰. Tuttavia, in base anche ai risultati di recenti revisioni e meta-analisi, questa correlazione può essere stata influenzata dalla malattia psichiatrica della madre ¹¹. In questo contesto, nessuno studio ha invece esplorato lo sviluppo delle competenze interattive del bambino nei primi mesi di vita.

Farmaci antipsicotici

L'effetto di antipsicotici di prima e seconda generazione sullo sviluppo embrionale e fetale non è ancora stato sufficientemente studiato; rispetto alle conoscenze attuali, l'utilizzo di antipsicotici di prima generazione non aumenta il rischio di malformazioni congenite ma, in bambini esposti, è stato osservato un aumento dei ricoveri dopo la nascita ⁴. Anche per molti degli antipsicotici di seconda generazione (olanzapina, risperidone, quetiapina) non è stato riscontrato rischio teratogeno, con l'eccezione di aripiprazolo, farmaco non incluso tra quelli di prima scelta a seguito dei rischi di malformazione riscontrati in studi animali ¹²⁻¹⁴. I neonati esposti ad antipsicotici di seconda generazione hanno un rischio più elevato di prematurità ¹⁵ e, nel caso di risperidone, sono stati riportati sintomi di astinenza e sindrome extrapiramidale alla nascita ¹³. Inoltre, alcuni ricercatori hanno riportato un ritardo nello sviluppo cognitivo, motorio, socio-emozionale e adattivo a due mesi di età in bambini esposti ad antipsicotici di seconda generazione (nella quasi totalità dei casi si è trattato di clozapina) rispetto a bambini non esposti ¹⁶. Questo ritardo non è stato confermato nelle valutazioni successive a 6 e 12 mesi. Anche in questo caso, non vi sono studi che abbiano valutato lo sviluppo delle competenze interattive nei primi mesi di vita del bambino.

Stabilizzatori dell'umore: litio

Sebbene il litio sia stato considerato teratogeno negli anni '70, gli studi degli ultimi anni hanno invece mostrato un quadro sicuramente meno allarmante. L'esposizione a litio durante la gravidanza è stata correlata ad un aumento della frequenza di difetti cardiaci, sebbene questo rischio scompare a seguito dell'esclusione nell'analisi delle anomalie a risoluzione spontanea dopo il parto ¹⁷. A supporto di quest'ultimo risultato, la recente meta-analisi di McKnight e collaboratori ¹⁸ ha mostrato che non vi è correlazione tra l'utilizzo di litio in gravidanza e malformazioni cardiache nel nascituro. Inoltre, ad ora solo pochi studi hanno descritto lo sviluppo comportamentale e psico-affettivo in bambini esposti a litio durante la gravidanza, questi studi non hanno rilevato alcuna alterazione a 5 ¹⁹ e 15 anni d'età ²⁰.

Stabilizzatori dell'umore: acido valproico

La prescrizione di acido valproico è controindicata durante il primo trimestre di gestazione poiché il rischio teratogeno è elevato: la prevalenza globale di malformazioni per trattamento con acido valproico è 10%, nella maggior parte dei casi riguardanti il sistema nervoso centrale ^{13;21}. L'utilizzo di acido valproico può inoltre causare sindrome emorragica, insufficienza epatocellulare e ipoglicemia nel neonato ¹³. È noto, inoltre, che i bambini esposti a questo farmaco durante la gravidanza presentano un ritardo nello sviluppo cognitivo ²²⁻²⁵, sebbene questi dati si riferiscono a studi riguardanti madri affette da epilessia in trattamento con acido valproico. Non vi sono, infatti, evidenze nell'ambito psichiatrico.

Benzodiazepine

L'utilizzo di benzodiazepine durante il periodo fetale può portare a molteplici rischi: (i) la sindrome del bambino "flaccido" (ipotonia muscolare, ipotermia, e distress respiratorio), legata ad un dosaggio elevato di farmaco prima della nascita, regredisce in pochi giorni se correttamente trattata; (ii) la sindrome di astinenza nel neonato (ipereccitabilità, tremori, e crisi epilettiche convulsive), riportata anche in casi di trattamento a basse dosi per lunghi periodi ²⁶;

(iii) esiti problematici della gravidanza, quali nascita pretermine, basso peso alla nascita, basso indice di Apgar, e disturbi respiratori ^{26;27}. Non sono invece stati riportati specifici disturbi dello sviluppo comportamentale o psico-affettivo, a parte possibili difficoltà motorie ^{28;29}.

Valutazione dell'interazione madre-figlio come primo indicatore di problematiche dello sviluppo nel bambino

La valutazione della qualità dell'interazione madre-figlio ricopre un ruolo fondamentale nel monitoraggio dello sviluppo emozionale e cognitivo del bambino: lo sviluppo del bambino è infatti influenzato da fattori pre- e post-natali, ma è soprattutto legato al rapporto con i genitori. Spesso le difficoltà interattive del bambino rappresentano il primo indicatore di problematiche quali autismo, ritardo mentale o disturbi dell'ansia, ed è importante quindi prestare particolare attenzione alla modalità con cui si presenta tale disturbo (e.g. emozionale, cognitivo, motorio, sviluppo del linguaggio). Sebbene questo tipo di valutazione non sia stato ancora riconosciuto ufficialmente, negli ultimi anni è diventato un aspetto fondamentale della psichiatria infantile: lo studio delle interazioni e relazioni del bambino con i genitori (in particolare con la madre) è il cuore del processo di valutazione clinica del bambino.

Svariati strumenti sono stati sviluppati negli anni per valutare queste interazioni, nel nostro caso le schede di Bobigny sono state disegnate all'interno del programma Francese per la prevenzione dei rischi psicosociali dei bambini nel contesto psichiatrico (RAF program) ³⁰. Queste schede sono abitualmente compilate a cadenza settimanale dallo staff delle Unità Madre-Figlio psichiatriche a seguito della consultazione pediatrica di routine, e permettono la valutazione dell'interazione madre-figlio attraverso la valutazione qualitativa di quattro dimensioni: le interazioni motorie, visive, vocali e facciali. Questo tipo di griglia è molto semplice e veloce da compilare e viene utilizzata all'interno delle Unità Madre-Figlio da più di vent'anni ³⁰.

2.2 Obiettivo dello studio

Il presente studio ha avuto come obiettivo la valutazione dello sviluppo delle competenze interattive nei primi sei mesi di vita in bambini esposti a psicofarmaci durante la gravidanza. In particolare, le quattro classi di psicofarmaci indagate sono state: antidepressivi, antipsicotici, stabilizzatori dell'umore e ansiolitici/ipnotici; per quanto riguarda gli stabilizzatori dell'umore, questi sono stati ulteriormente classificati in litio e antiepilettici (valproato, divalproato, carbamazepina e lamotrigina) poiché i loro profili farmacologici sono notevolmente differenti.

2.3 Metodi

Fonte dei dati

Tutti i dati utilizzati per questo studio sono stati estrapolati dalla banca dati del Network Francofono delle unità madre-figlio (Unité Mères-Enfants, Société Marcé Francophone) ^{31;32}. Nelle 13 Unità Francesi e 2 Unità Belga appartenenti al network, la raccolta dei dati è stata effettuata in modo sistematico e continuo nel decennio 2001-2010, utilizzando la versione francese di "Marcé Clinical Checklist" ^{31;32}. Queste schede raccolta dati sono state originariamente elaborate nel Regno Unito al fine di ottenere una raccolta di dati standardizzata e promuovere la ricerca multi-centrica. I dati sono raccolti a partire dalle cartelle cliniche delle madri e dei bambini, ma anche a seguito di colloquio con le madri. Nel presente studio, sono state utilizzate le seguenti informazioni: caratteristiche demografiche materne, diagnosi psichiatrica (*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th version, ICD-10* ³³), utilizzo di psicofarmaci durante la gravidanza, caratteristiche del neonato alla nascita, competenze interattive del bambino, valutate attraverso l'utilizzo di schede di Bobigny (vedi descrizione nei successivi paragrafi) ^{30;34;35}. Tutte le procedure sono state fatte in accordo agli standard dell'Autorità per la protezione dei dati Francese.

Popolazione di studio

Per il presente studio sono state incluse le madri con i rispettivi figli ricoverati congiuntamente presso le Unità Madre-Figlio (UMF) secondo i seguenti criteri: parto singolo, durata del ricovero di almeno cinque giorni consecutivi, firma del consenso informato per l'utilizzo dei dati. Poiché i risultati delle valutazioni con le schede di Bobigny sono stati inseriti nella banca dati per il periodo 2001-2007, solamente i pazienti ricoverati in tale periodo sono stati inclusi nello studio.

In base all'età del bambino al momento della valutazione con le schede di Bobigny, sono stati creati due gruppi di pazienti indipendenti: il primo comprende diadi madre-figlio con bambini di età compresa tra 0 e 45 giorni valutati con le schede di Bobigny "0-1 mese", il secondo comprende diadi madre-figlio con bambini di età compresa tra 31 e 180 giorni valutati con le schede di Bobigny "2-6 mesi". Per quanto riguarda il primo gruppo, è stato considerato un range di età superiore a 30 giorni perché molte Unità hanno utilizzato le schede "0-1 mese" per bambini fino a 6 settimane; in questi casi nel periodo 30-45 giorni di vita non è stata utilizzata la scheda "2-6 mesi". Qualora la diade madre-figlio fosse rimasta in ospedale durante entrambi i periodi di studio e valutati con entrambe le schede, questa rientra in ambedue le popolazioni di studio.

Valutazione dell'esposizione a psicofarmaci durante la gravidanza

Gli psicofarmaci sono stati classificati secondo la classificazione anatomica, terapeutica e chimica (Anatomical Therapeutic Classification, ATC) in: antidepressivi, antipsicotici, stabilizzatori dell'umore e sedativo/ipnotici. La classe degli stabilizzatori dell'umore è stata ulteriormente classificata in litio e antiepilettici (valproato, divalproato, carbamazepina e lamotrigina) poiché i loro profili farmacologici sono notevolmente differenti.

Valutazione delle competenze interattive

Le competenze interattive del bambino sono state valutate mediante l'utilizzo delle schede di Bobigny^{30;34;35}. Queste schede sono state create all'interno del programma di ricerca francese

sulla prevenzione del rischio psico-sociale³⁰ e permettono la valutazione delle interazioni madre-figlio nei primi sei mesi di vita del bambino. Scale di valutazione specifiche sono state create per valutare la qualità delle interazioni madre-figlio su più fronti: quello globale, il punto di vista della madre e quello del bambino. Per il presente studio sono state utilizzate le due versioni della scheda di Bobigny in uso presso le UMF, che sono state adattate per valutare le competenze interattive del bambino nel primo mese di vita (scheda "0-1 mese") e tra 31 e 180 giorni (scheda "2-6 mesi", vedi Materiale Supplementare). In queste scale sono valutate tre dimensioni: interazioni motorie, visive e vocali. Con la scheda "2-6 mesi" è inoltre possibile valutare le interazioni facciali, che non sono sviluppate in bambini più piccoli. Ogni dimensione della scheda di Bobigny è valutata in modo qualitativo attraverso l'assegnazione di un punteggio da 2 a 5 per ogni parametro considerato, che permette di valutare l'interazione come "appropriata", "eccessiva", "ridotta", o "assente". Per ogni dimensione è stato quindi calcolato uno *score* totale, risultante dalla somma dei punteggi di ogni parametro, in seguito classificato in due ("buono"/"scarso") o tre livelli ("buono"/"scarso"/"molto scarso"). Il personale sanitario delle UMF è solito compilare settimanalmente le schede di Bobigny, ma è possibile che la frequenza di compilazione possa variare tra le unità. Per questo studio sono state considerate, per ogni diade madre-figlio, tutte le valutazioni effettuate con le schede di Bobigny durante il periodo di ricovero.

Analisi statistica

Per ogni gruppo di studio, è stata eseguita l'analisi univariata (χ^2 test e Student *t* test) per confrontare le caratteristiche delle diadi madre-figlio con e senza dati mancanti.

L'associazione tra l'esposizione in gravidanza a psicofarmaci e i risultati delle schede di Bobigny è stata ottenuta mediante analisi di regressione logistica con il modello *Generalized Estimating Equation* (GEE) per entrambi i gruppi in studio (bambini di età 0-45 giorni e bambini di età 31-180 giorni). Questo modello di regressione logistica è stato scelto poiché permette non solo di

ottenere *odd ratios* (ORs, una misura della probabilità che un evento si verifichi rispetto alla probabilità che non si verifichi) con un intervallo di confidenza (CI) al 95%, ma soprattutto di tenere conto delle correlazioni tra le misure ripetute per uno stesso soggetto di studio, in questo caso le diverse valutazioni con le schede di Bobigny per ogni bambino.

La stessa strategia di analisi è stata applicata a ogni dimensione riportata nelle schede di Bobigny. In tutte le analisi, il livello “buono” è stato considerato come categoria di riferimento. Al fine di analizzare l’effetto indipendente di ogni classe di psicofarmaci, queste sono state inserite simultaneamente nell’analisi. Tutti i modelli sono stati aggiustati *a priori* per le seguenti variabili materne: presenza di un compagno (sì vs. no); grado di educazione (<12 anni vs. >12 anni), primiparità (primipara vs. pluripara); diagnosi della patologia psichiatrica materna (ICD-10) secondo la seguente classificazione: (i) disturbi dell’umore: disturbi bipolari e depressivi, (ii) disturbi psicotici: schizofrenia, disturbi schizo-affettivi, e altri disturbi psicotici non affettivi, (iii) altri disturbi (tossicodipendenza, disturbi della personalità, e disturbi dell’ansia); consumo di tabacco in gravidanza. I modelli sono stati aggiustati *a priori* anche per le seguenti variabili del bambino: prematurità (<37 vs. ≥37 settimane di gestazione) e sesso del bambino. Per il modello “2-6 mesi” si è aggiustato inoltre per la durata di ospedalizzazione della madre presso la UMF, poiché considerata *proxi* di severità della patologia psichiatrica; questa variabile è stata classificata nelle seguenti categorie: (i) <60 giorni, (ii) 61-100 giorni, e (iii) ≥101 giorni. Al fine di selezionare le variabili indipendentemente correlate a ogni dimensione interattiva, si è applicata la selezione *backward stepwise*, mantenendo però nell’analisi le seguenti variabili, anche se non associate in modo statisticamente significativo (*forced variables*): tutte le classi di psicofarmaci, diagnosi psichiatrica materna, e prematurità del bambino. Non è stato possibile effettuare analisi separate per ogni trimestre di gravidanza poiché questo dato è risultato mancante in 2/3 dei casi

per ogni classe di psicofarmaci. Tutte le analisi statistiche sono state eseguite mediante il programma SAS® 9.4.

2.4 Risultati

Caratteristiche delle popolazioni in studio

Le caratteristiche delle diadi madre-figlio con e senza dati mancanti sono riportate in *Tabella 2.1*. Il primo gruppo di pazienti (bambini di età 0-45 giorni) comprende 92 diadi valutate mediante la scheda di Bobigny "0-1 mese" (numero medio di valutazioni per bambino = 2.2; deviazione standard (SD) = 1.3; range = 1-5). Il secondo gruppo di pazienti (bambini di età 31-180 giorni) comprende 225 diadi valutate mediante la scheda di Bobigny "2-6 mesi" (numero medio di valutazioni per bambino = 4.3; SD = 3.4; range = 1-21). Cinquantaquattro diadi figurano in comune per entrambi i gruppi di studio poiché sono state ricoverate durante entrambi i periodi in studio e quindi valutate con i due tipi di schede di Bobigny.

Esposizione a psicofarmaci durante la gravidanza

Circa 9/10 dei bambini sono stati esposti a farmaci antidepressivi (*Tabella 2.1*), e tra questi più della metà (55.5%) è stato esposto a inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRIs), mentre il 22.2% è stato esposto a inibitori selettivi della ricaptazione della noradrenalina (SNRIs), e il 22.3% ad altri antidepressivi (triciclici, mianserina, tianeptina, viloxazina, mirtazapina). Meno frequente è stata l'esposizione a stabilizzatori dell'umore (17%), e l'esposizione a litio è stata meno frequente di quella ad antiepilettici. Oltre la metà dei bambini del primo gruppo (0-45 giorni di età) sono stati esposti a farmaci antipsicotici durante la gravidanza. Di questa classe, gli antipsicotici di prima generazione risultano essere più utilizzati (66%) rispetto a quelli di seconda generazione. Circa la metà dei bambini è stata esposta a farmaci ansiolitici/ipnotici, nella maggior

parte dei casi (79.5%) si è trattato di benzodiazepine. Quasi tutti i bambini del primo gruppo di studio (93.5%) sono stati esposti a più di una classe di psicofarmaci durante la gravidanza e l'associazione più frequente è stata antipsicotici con ansiolitici/ipnotici (33.3%).

Per quanto riguarda i bambini del secondo gruppo di studio (età 2-6 mesi), tra quelli esposti a antidepressivi, il 55.5% è stato esposto a SSRIs, il 25% a SNRIs e il 19.5% ad altri antidepressivi. Meno di 1/10 di questi pazienti è stato esposto a stabilizzatori dell'umore; la frequenza di esposizione ad antipsicotici è risultata essere del 30.7%, di questi, il 75.4% a antipsicotici di prima generazione. I bambini esposti a ansiolitici/ipnotici sono stati principalmente (93%) esposti a benzodiazepine. In questo gruppo di studio, la maggior parte dei bambini è stata esposta ad una sola classe di psicofarmaci durante la gravidanza (54.7%).

Associazioni tra l'esposizione a psicofarmaci in gravidanza e competenze interattive del bambino nei primi 45 giorni di vita (schede di Bobigny "0-1 mese")

In *Tabella 2.2* sono rappresentati i risultati del modello finale di regressione multivariata riportante le associazioni tra l'esposizione a psicofarmaci durante la gravidanza e le competenze interattive dei bambini di età 0-45 giorni. I bambini esposti a litio hanno avuto una probabilità cinque volte superiore di ottenere punteggi migliori nelle interazioni visive rispetto a quelli non esposti, indipendentemente dall'esposizione ad altre classi di psicofarmaci. I bambini esposti ad antiepilettici hanno avuto la tendenza ($0.05 < p < 0.1$) ad avere score inferiori nelle interazioni motorie, e quelli esposti ad ansiolitici/ipnotici ad avere score inferiori nelle interazioni vocali. Nessuna associazione è invece emersa per l'esposizione ad antipsicotici e antidepressivi e pattern interattivi del bambino.

Tabella 2.1 . Caratteristiche delle diadi con e senza dati mancanti

Caratteristiche della madre	Diadi con bambini potenzialmente valutabili con le schede di Bobigny "0-1 mese"*							Diadi con bambini potenzialmente valutabili con le schede di Bobigny "2-6 mesi"						
	No dati mancanti (N=92)		Con dati mancanti (N=190)		t Test	df	p	No dati mancanti (N=225)		Con dati mancanti (N=267)		t Test	df	p
	Media	ds	Media	ds				Media	Ds	Media	ds			
Età, anni	32	6.0	31	6.1	1.12	1	.26	32	6.1	31	5.7	1.73	1	.08
	N	%	N	%	χ^2	df	p	N	%	N	%	χ^2	df	p
Grado di educazione (< 12 y)	54	58.7	76	40.0	6.62	1	.01	104	46.2	103	38.6	1.47	1	.22
Primiparità	40	43.5	83	43.7	0.02	1	.89	91	40.4	113	42.3	0.32	1	.57
No partner	27	29.3	39	20.5	2.69	1	.10	53	23.6	47	17.6	2.67	1	.10
Patologia psichiatrica materna ^a					6.00	2	.05					0.62	2	.73
<i>Disturbi dell'umore</i>	38	41.3	62	32.6				83	36.9	107	40.1			
<i>Disturbi psicotici</i>	33	35.9	57	30.0				67	29.8	73	27.3			
<i>Altri disturbi</i>	21	22.8	71	37.4				75	33.3	86	32.2			
Uso di tabacco in gravidanza	45	48.9	65	34.2	4.29	1	.04	91	40.4	92	34.5	0.90	1	.34
Psicofarmaci in gravidanza														
Antipsicotici	49	53.3	57	30.0	9.65	1	.002	69	30.7	74	27.7	0.29	1	.59
Antidepressivi	9	9.8	34	17.9	4.71	1	.03	36	16.0	26	9.7	1.67	1	.20
Stabilizzatori dell'umore														
<i>No stabilizzatori umore</i>	76	82.6	153	80.5	4.05	1	.04	210	93.3	197	89.1	2.46	1	.12
<i>Litio</i>	10	10.9	6	3.2	5.42	1	.002	7	3.1	11	4.1	1.04	1	.31
<i>Antiepilettici</i>	6	6.5	6	3.2	1.15	1	.28	8	3.6	9	3.4	0.09	1	.76
Ansiolitici/Ipnotici	39	42.4	44	23.2	4.77	1	.03	59	26.2	51	25.5	0.03	1	.86
Durata dell'ospedalizzazione												39.08	2	<.0001
<i>≤ 60 giorni</i>								83	36.9	173	64.8			
<i>Tra 61 e 100 giorni</i>								69	30.7	52	19.5			
<i>≥ 101 giorni</i>								73	32.4	42	15.7			
Caratteristiche del bambino	N	%	N	%	χ^2	df	p	N	%	N (%)		χ^2	df	p
Sesso maschile	48	52.2	93	48.9	0.22	1	.64	125	55.6	138	51.7	0.59	1	.44
Prematurità (< 37 settimane di gestazione)	18	19.6	43	22.6	0.90	1	.34	52	23.1	54	22.2	0.01	1	.93

* Bambini con età compresa tra 0 e 45 giorni (vedi testo). ^a Disturbi dell'umore = disturbi bipolari e depressivi; disturbi psicotici = schizofrenia e altri disturbi psicotici; altri disturbi = tossicodipendenza, disturbi della personalità, disturbi dell'ansia, altri disturbi.

Associazioni tra l'esposizione a psicofarmaci in gravidanza e competenze interattive del bambino tra i 2 e i 6 mesi di età (schede di Bobigny "2-6 mesi")

Le associazioni tra l'esposizione a psicofarmaci e competenze interattive del bambino (interazioni motorie, visive, vocali e facciali) di età 2-6 mesi sono presentate in *Tabella 2.3*. I bambini esposti ad antidepressivi hanno avuto una probabilità tre volte maggiore di avere scarse interazioni visive e facciali rispetto a quelli non esposti, indipendentemente dall'esposizione ad altri psicofarmaci. I bambini esposti a litio hanno avuto la tendenza ($0.05 < p < 0.1$) a ottenere score inferiori nelle interazioni visive. Non è emersa alcuna correlazione tra l'esposizione ad altre classi di psicofarmaci e i pattern interattivi del bambino.

Impatto della tipologia di disturbo dell'umore della madre sull'associazione tra esposizione a psicofarmaci e pattern interattivi del bambino.

Poiché le correlazioni sono emerse principalmente per le classi di farmaci indicate nel trattamento dei disturbi dell'umore, abbiamo condotto un'ulteriore analisi utilizzando però una differente classificazione della diagnosi psichiatrica materna, che inizialmente non distingueva tra i diversi tipi di disturbo dell'umore. Questo ci ha portati a ipotizzare che i risultati ottenuti sulle associazioni tra esposizione ad antidepressivi o stabilizzatori dell'umore e pattern interattivi del bambino possano essere dovuti alla prescrizione più che all'esposizione a tali farmaci. Per questo, il modello di analisi originario con la classificazione della patologia psichiatrica materna in 3 classi è stato sostituito con un modello a 4 classi, dove il disturbo dell'umore è ulteriormente classificato in disturbo bipolare e depressivo.

Per quanto riguarda il primo gruppo di studio, l'intensità dell'associazione tra esposizione a litio e migliorata interazione visiva è rimasta inalterata (aOR=0.17, 35%CI=0.03-0.85, $p=.03$), come anche la tendenza ad ottenere score inferiori per le interazioni motorie quando esposti a antiepilettici (aOR=4.12, 95%CI=0.95-17.87, $p=.06$). La tendenza osservata nella precedente

analisi ad avere score inferiori per le interazioni vocali in bambini esposti ad ansiolitici/ipnotici, in questa seconda analisi non risulta più significativa (aOR=2.19, 95%CI=0.63-7.55, $p=.21$).

Per il secondo gruppo di bambini, l'intensità dell'associazione tra esposizione ad antidepressivi e un peggiore score d'interazione visiva è diminuita in questa seconda analisi (aOR=2.42, 95%CI=0.97-6.07, $p=.06$), mentre è aumentata e divenuta statisticamente significativa quella tra esposizione a litio e peggiore interazione visiva (aOR=4.93, 95%CI=1.22-19.96, $p=.02$). L'intensità dell'associazione precedentemente trovata tra esposizione ad antidepressivi e probabilità di ottenere score inferiori nelle interazioni facciali è rimasta inalterata in questa seconda analisi (aOR=2.75, 95%CI=1.38-5.44, $p=.004$). È emersa invece una tendenza a ricevere punteggi migliori nelle interazioni visive sia a seguito di esposizione ad antiepilettici (aOR=0.26, 95%CI=0.06-1.23, $p=.09$) che ansiolitici/ipnotici (aOR=1.68, 95%CI=0.94-3.00, $p=.08$).

Tabella 2.2. Associazioni tra l'esposizione a psicofarmaci in gravidanza e le competenze interattive del bambino valutate con schede di Bobigny "0-1 mese" – modello finale di regressione logistica multivariata

	Interazioni motorie							Interazioni visive						Interazioni vocali							
	BUONO N obs =103		SCARSO N obs =70		aOR ^a	95% CI	p	BUONO N obs =124		SCARSO N obs =49		aOR ^a	95% CI	p	BUONO N obs =44		SCARSO N obs =129		aOR ^a	95% CI	p
	N	%	N	%				N	%	N	%				N	%	N	%			
Antipsicotici	53	51.5	40	57.1	0.70	0.22-2.25	.55	63	50.8	30	61.2	1.94	0.53-7.14	.32	15	34.1	78	60.5	1.18	0.35-3.92	.79
Antidepressivi	10	9.7	5	7.1	0.64	0.16-2.64	.54	12	9.7	3	6.1	0.47	0.15-1.45	.19	3	6.8	12	9.3	0.99	0.15-6.69	.99
Stabilizzatori umore																					
<i>No stabilizzatori umore</i>	86	83.5	52	74.3	Reference			97	78.2	41	83.7	Reference			42	95.4	96	74.4	Reference		
<i>Litio</i>	12	11.6	9	12.9	1.26	0.44-3.60	.66	19	15.3	2	4.1	0.18	0.04-0.85	.03	1	2.3	20	15.5	4.91	0.75-31.98	.10
<i>Antiepilettici</i>	5	4.8	9	12.9	3.86	0.92-16.27	.07	8	6.4	6	12.2	1.46	0.52-4.11	.47	1	2.3	13	10.1	4.40	0.52-36.87	.17
<i>Ansiolitici/ipnotici</i>	41	39.8	32	45.7	1.83	0.59-5.64	.29	51	41.1	22	44.9	1.39	0.46-4.18	.56	9	20.4	64	49.6	2.95	0.85-10.24	.09

^aAdjusted odds ratio (95% CI), aggiustato per gli altri psicofarmaci (per stabilizzatori dell'umore: litio/antiepilettici), diagnosi materna (disturbi umore/psicotici/altri), e nascita prematura. La classificazione in "buono" e "scarso" si basa sugli score cumulativi di ogni dimensione (vedi testo).

Tabella 2.3. Associazioni tra l'esposizione a psicofarmaci in gravidanza e le competenze interattive del bambino valutate con schede di Bobigny "2-6 mesi" – modello finale di regressione logistica multivariata

	Interazioni motorie										Interazioni visive													
	BUONO N obs =322		SCARSO N obs =280		MOLTO SCARSO N obs =254		scarso vs. buono			molto scarso vs. buono			BUONO N obs =466		SCARSO N obs =194		MOLTO SCARSO N obs =196		scarso vs. buono			molto scarso vs. buono		
	N	%	N	%	N	%	aOR ^a	95% CI	p	aOR ^b	95% CI	p	N	%	N	%	N	%	aOR	95% CI	p	aOR ^a	95% CI	p
Antipsicotici	79	24.5	96	34.3	78	30.7	1.43	0.69-2.96	.33	0.71	0.42-1.65	.36	124	26.6	66	34.0	63	32.1	0.92	0.53-1.59	.76	0.72	0.36-1.43	.35
Antidepressivi	60	18.6	55	19.6	61	24.0	1.25	0.59-2.66	.56	1.12	0.44-2.81	.81	81	17.4	36	18.6	59	30.1	0.81	0.39-1.70	.59	2.60	1.10-6.12	.03
Stabilizzatori umore																								
<i>No stabilizzatore</i>	303	94.1	269	96.1	238	93.7	Reference			Reference			438	94.0	186	95.6	186	94.9	Reference			Reference		
<i>Litio</i>	8	2.5	6	2.1	5	2.0	0.87	0.28-2.70	.82	1.85	0.42-8.15	.41	9	1.9	4	2.1	6	3.1	1.48	0.41-5.29	.56	3.60	0.92-14.08	.07
<i>Antiepilettici</i>	11	3.4	5	1.8	11	4.3	0.46	0.15-1.41	.17	0.87	0.28-2.64	.80	19	4.1	4	2.1	4	2.0	0.28	0.06-1.29	.10	0.44	0.12-1.66	.22
<i>Ansiolitici/Ipnotici</i>	128	39.7	97	34.6	87	34.2	0.81	0.44-1.51	.51	0.86	0.43-1.73	.68	167	35.8	79	40.7	66	33.7	1.49	0.84-2.63	.17	0.86	0.41-1.79	.69
	Interazioni vocali										Interazioni facciali													
	BUONO N obs =351		SCARSO N obs =255		MOLTO SCARSO N obs =250		scarso vs. buono			molto scarso vs. buono			BUONO N obs =604		SCARSO N obs =252									
	N	%	N	%	N	%	aOR	95% CI	p	aOR	95% CI	p	N	%	N	%	aOR	95% CI	p					
Antipsicotici	81	23.1	97	38.0	75	30.0	1.35	0.68-2.68	.39	0.78	0.40-1.52	.47	169	28.0	84	33.3	1.05	0.60-1.87	.86					
Antidepressivi	69	19.7	52	20.4	55	22.0	0.83	0.41-1.65	.59	1.38	0.66-2.90	.39	92	15.2	84	33.3	2.86	1.43-5.69	.003					
Stabilizzatori umore																								
<i>No stabilizzatore</i>	333	94.9	242	94.9	235	94.0	Reference			Reference			572	94.7	238	94.4	Reference							
<i>Litio</i>	7	2.0	7	2.7	5	2.0	1.85	0.63-5.43	.26	2.29	0.56-9.34	.25	15	2.5	4	1.6	0.79	0.16-3.92	.78					
<i>Antiepilettici</i>	11	3.1	6	2.3	10	4.0	0.44	0.09-2.10	.30	0.90	0.31-2.58	.83	17	2.8	10	4.0	1.58	0.57-4.39	.38					
<i>Ansiolitici/Ipnotici</i>	135	38.5	103	40.4	74	29.6	1.25	0.67-2.33	.48	0.78	0.42-1.44	.45	217	35.9	95	37.7	0.73	0.42-1.26	.26					

^aAdjusted odds ratio (95% CI), aggiustato (forced variables) per gli altri psicofarmaci (per stabilizzatori dell'umore: litio/antiepilettici), diagnosi materna (disturbi umore/psicotici/altri), e nascita prematura. ^a Ulteriormente aggiustato per primiparità, ^b ulteriormente aggiustato per presenza di partner e sesso del bambino. La classificazione "buono", "scarso" e "molto scarso" si basa sugli score cumulativi di ogni dimensione (vedi testo).

2.5 Discussione

Nei due periodi di studio (primo mese di vita e 2-6 mesi) le competenze interattive del bambino sono state diversamente influenzate dall'esposizione a psicofarmaci durante la gravidanza. L'esposizione ad antidepressivi è stata associata a ridotte interazioni vocali e facciali tra i due e sei mesi di vita, indipendentemente dall'esposizione ad altri psicofarmaci. L'esposizione a litio è stata invece associata alle interazioni visive in due direzioni: migliorata durante il primo mese di vita e successivamente ridotta nel periodo 2-6 mesi. L'esposizione alle classi di antipsicotici, antiepilettici ed ansiolitici/ipnotici non ha portato ad alterazioni delle interazioni nel bambino.

Nella popolazione in studio, le interazioni facciali e visive dei bambini esposti ad antidepressivi sono state ridotte nel periodo 2-6 mesi rispetto a quelle di bambini non esposti. Questa alterazione nelle competenze interattive del bambino che appare dopo il primo mese di vita può essere un effetto tardivo dell'esposizione ad antidepressivi, che si manifesta con lo sviluppo. Alcune delle recenti pubblicazioni in questo ambito suggeriscono un possibile legame tra l'esposizione in gravidanza ad antidepressivi e l'aumentato rischio di sviluppare disturbi della sfera dell'autismo (autism spectrum disorders, ASD) ^{5-11;24;36;37}. Poiché le scarse competenze interattive visive e facciali fanno parte dei sintomi di questo tipo di patologie, la loro alterazione potrebbe essere un segno prodromico di ASD. Questi studi sono stati criticati perché non sempre hanno tenuto in considerazione il potenziale effetto della depressione materna. In questo studio, i risultati delle associazioni tra esposizione ad antidepressivi in gravidanza e interazioni del bambino sono indipendenti dalla diagnosi psichiatrica materna. Un'ipotesi alternativa riguarda il potenziale effetto protettivo dell'antidepressivo in età neonatale, che poi svanisce con la crescita. In altre parole, la comparsa di una vulnerabilità infantile, collegata ad esempio a fattori genetici comuni tra la depressione perinatale della madre e il neonato, può rimanere nascosta durante le prime settimane dopo il parto per l'effetto residuo dell'antidepressivo somministrato durante la

gravidanza. Infine, una terza ipotesi riguarda un particolare genotipo del bambino per il metabolismo della serotonina (5HTTLPR LA/LA), che è stato correlato a disregolazioni affettive nella prima infanzia^{38;39} e potrebbe quindi spiegare le alterazioni nelle competenze interattive del bambino che abbiamo individuato, quando esposto ad antidepressivi (in particolare SSRIs) durante la gravidanza.

Lo sviluppo comportamentale di bambini esposti a litio in gravidanza è stato indagato solamente in un altro studio²⁰, che non ha riportato effetti avversi in bambini di età compresa tra 3 e 15 anni. Nel presente studio, le interazioni visive nel primo mese di vita erano significativamente migliorate in bambini con esposizione a litio rispetto a quelli non esposti; al contrario, nel periodo 2-6 mesi queste interazioni erano ridotte in quei bambini esposti a litio rispetto ai non esposti e l'intensità dell'associazione è aumentata quando si è distinto tra disturbi bipolari e depressivi della madre. C'è però da considerare che non è stato possibile discriminare tra le polarità dell'episodio bipolare (depressivo vs. misto vs. maniacale), non possiamo quindi escluderlo come ulteriore fattore di confondimento e che l'associazione trovata possa essere correlata alla tipologia dei sintomi presentati dalla madre. Come ipotizzato anche per gli antidepressivi, l'iniziale aumento delle competenze interattive visive può essere dovuto al farmaco, come effetto residuo del trattamento durante la gravidanza, effetto che poi va a svanire col tempo per eliminazione del farmaco. Inoltre, poiché il numero di bambini esposti a litio in questo gruppo di studio è molto piccolo, questi vanno considerati cautamente.

L'esposizione prenatale ad antiepilettici, in special modo acido valproico, è stata associata in studi precedenti ad un ridotto sviluppo cognitivo nel bambino²². Finora, tutti questi studi hanno preso in considerazione bambini di almeno 11 mesi e le cui madri presentavano disturbi epilettici. I nostri risultati suggeriscono che, nel contesto di madri con disturbi psichiatrici, l'esposizione

prenatale ad antiepilettici non altera le competenze interattive del bambino né nel primo periodo dopo la nascita, né durante i mesi successivi.

Pochi sono gli studi che hanno indagato lo sviluppo dei bambini esposti in gravidanza ad antipsicotici, tra questi solamente uno ¹⁶ ha utilizzato scale standardizzate per la valutazione dello sviluppo neurocomportamentale. In questo studio ¹⁶, i bambini esposti ad antipsicotici durante la gravidanza hanno ottenuto score significativamente inferiori, rispetto ai bambini non esposti, nei test cognitivi, motori, socio-emozionali e del comportamento adattivo nella valutazione a 2 mesi con la scala Bayley (Bayley Scales of Infant Development, BSID). Il fatto che le scale BSID non esplorino specificamente le competenze interattive del bambino ma dimensioni più globali dello sviluppo, può spiegare la discrepanza con i risultati del nostro studio. Inoltre, nello studio riportato, l'esposizione prenatale è stata principalmente ad antipsicotici di seconda generazione, mentre nel nostro si è trattato di antipsicotici di prima generazione; in aggiunta, anche le differenze metodologiche tra gli studi (singola valutazione per bambino, mancato aggiustamento per la diagnosi di malattia psichiatrica materna) possono spiegare la discrepanza nei risultati.

Dai dati del presente lavoro risulta che l'utilizzo di ansiolitici/ipnotici durante la gravidanza non ha avuto conseguenze sullo sviluppo delle competenze interattive dei bambini nei primi sei mesi di vita; questo è sicuramente un dato interessante poiché non vi sono altri studi che hanno indagato lo sviluppo nella prima infanzia di bambini esposti a questa classe di farmaci.

I risultati presentati vanno letti anche alla luce di potenziali limitazioni. La popolazione in studio ha riguardato donne ricoverate in strutture psichiatriche, il che può presentare un limite all'applicabilità dei nostri risultati alla popolazione generale di bambini con storia di esposizione prenatale a psicofarmaci. Non sono stati valutati né l'effetto della qualità dell'interazione della madre rispetto al figlio, né la durata dell'esposizione del bambino alla patologia della madre, e questi possono rappresentare fattori di confondimento. Rispetto alle diadi con dati mancanti, i

bambini inclusi nello studio hanno avuto maggiori probabilità di essere esposti ad antipsicotici e le loro madri di soffrire di disturbi psicotici e dell'umore; questo bias di selezione può aver portato alla selezione di diadi con problemi psichiatrici più gravi e quindi limitare la generalizzazione dei nostri risultati. La raccolta retrospettiva di dati sull'utilizzo di psicofarmaci in gravidanza può aver costituito un errore sistematico, portando alla miss-classificazione dell'esposizione a psicofarmaci. Tuttavia, poiché queste informazioni sono state raccolte in cartelle cliniche da medici non a conoscenza dell'ipotesi testata nel presente studio, questa miss-classificazione dell'esposizione è probabile che sia random e che abbia contribuito alla diminuzione, più che all'incremento, della forza delle associazioni. Non è stato possibile valutare l'affidabilità dei diversi operatori che hanno compilato le schede di Bobigny; tuttavia, lo staff delle Unità Madre-Figlio è stato formato e qualificato per la compilazione di queste schede, ed è quindi improbabile che vi sia un errore sistematico correlato all'esposizione di specifiche classi di psicofarmaci. Il fatto che i bambini del nostro studio fossero ricoverati in unità ospedaliere specializzate nella valutazione delle interazioni madre-figlio può aver portato a bias di selezione, se così fosse, avrebbe sicuramente contribuito alla diminuzione più che all'incremento della forza delle associazioni. Infine, un altro limite dello studio è la mancanza di informazioni riguardo i trimestri di esposizione a psicofarmaci, poiché l'esposizione durante i primi mesi piuttosto che gli ultimi mesi della gravidanza può avere differentemente influenzato lo sviluppo fetale.

La principale forza del nostro studio è la considerazione dell'evoluzione delle abilità interattive nel tempo, attraverso le valutazioni settimanali con le schede di Bobigny, che ha permesso di ottenere una sorta di media delle interazioni tra 0 e 6 mesi di vita, mentre i pochi studi nel campo hanno utilizzato dati trasversali (cross-sectional evaluations).

In conclusione, i disturbi dell'umore sono tra le più frequenti e severe patologie psichiatriche nel periodo perinatale. La maggior parte delle donne gravide con diagnosi di gravi disturbi dell'umore

necessitano di terapie con psicofarmaci, in particolare antidepressivi e litio. Pertanto, i risultati qui presentati sottolineano la necessità di monitorare lo sviluppo di bambini esposti in gravidanza a questi farmaci. Ulteriori studi dovranno discriminare tra gli effetti specifici dell'esposizione prenatale a psicofarmaci e quelli delle abilità interattive dei genitori, nel contesto delle madri con gravi disturbi dell'umore.

Supplemento 1. Scheda di Bobigny per la valutazione delle competenze interattive in neonati fino a 1 mese.

INTERACTIONS CORPORELLES	INTERACTIONS VISUELLES	INTERACTIONS VOCALES
<p><u>Gestualité :</u></p> <p>0 Exprime une gestualité satisfaisante, avec des mouvements corporels harmonieux. 22 ___ </p> <p>1 Exprime une gestualité adaptée mais pauvre avec un ralentissement des mouvements corporels</p> <p>2 Exprime une gestualité importante avec des mouvements corporels vifs accélérés.</p> <p>3 N'exprime aucune gestualité.</p>	<p><u>Echanges de regards :</u></p> <p>0 Regarde de façon adéquate sa mère. 25 ___ </p> <p>1 Regarde peu sa mère.</p> <p>2 Ne regarde pas sa mère.</p>	<p><u>Expressions vocales avec sa mère :</u></p> <p>0 Il existe des échanges vocaux après un délai avec sa mère ou avec un tiers. 27 ___ </p> <p>1 Il n'existe pas d'échanges vocaux ni avec sa mère ni avec un tiers.</p> <p>Particularité des échanges vocaux 28 ___ </p> <p>.....</p> <p>.....</p>
<p><u>Dialogue corporel :</u></p> <p>0 Le dialogue corporel du bébé est adéquat, il semble détendu et peut trouver une position corporelle confortable. 23 ___ </p> <p>1 Le dialogue corporel du bébé est adéquat globalement avec des ruptures de tonus hypertonique et/ou hypotonique.</p> <p>2 Le dialogue corporel du bébé est adéquat mais celui-ci semble très réactif et irritable.</p> <p>3 Le dialogue corporel du bébé montre une hypotonie avec une tendance à l'endormissement.</p>	<p><u>Expression du regard :</u></p> <p>0 Regarde avec une expression adéquate. 26 ___ </p> <p>1 Regarde avec accrochage excessif.</p>	<p><u>Cris :</u></p> <p>0 Crie de temps en temps et se calme dans les bras de sa mère ou d'un tiers. 29 ___ </p> <p>1 Crie longtemps ou très souvent mais peut être calmé par sa mère ou par un tiers.</p> <p>2 Crie longtemps ou très souvent et ne peut être calmé que par un tiers.</p> <p>3 Crie et geint très souvent. Paraît inconsolable.</p> <p>4 Ne crie pratiquement jamais.</p>
<p><u>Contacts corporels :</u></p> <p>0 Accepte les contacts corporels avec sa mère. 24 ___ </p> <p>1 Accepte les contacts corporels avec sa mère mais s'agite et parfois s'en écarte.</p> <p>2 Refuse tout contact corporel.</p>		

Supplemento 2. Scheda di Bobigny per la valutazione delle competenze interattive in bambini da 2 a 6 mesi.

INTERACTIONS CORPORELLES	INTERACTIONS VISUELLES	INTERACTIONS VOCALES	INTERACTIONS FACIALES
<p><u>Gestualité :</u></p> <p>0 Exprime une gestualité adaptée et satisfaisante, ses mouvements corporels sont réguliers et harmonieux. 22 <input type="checkbox"/></p> <p>1 Exprime une gestualité adaptée mais pauvre avec un ralentissement des mouvements corporels</p> <p>2 Exprime une gestualité très importante avec des mouvements corporels vifs accélérés ou dysharmonieux.</p> <p>3 N'exprime aucune gestualité.</p>	<p><u>Initiation de l'interaction :</u></p> <p>0 Recherche du regard sa mère. Peut aussi solliciter un tiers et accrocher un objet. 25 <input type="checkbox"/></p> <p>1 Ne recherche pas sa mère du regard mais peut rechercher le regard d'un tiers.</p> <p>2 Ne recherche ni le regard de sa mère ni le regard d'un tiers mais accroche un objet.</p> <p>3 Refuse tout contact visuel ou peut montrer un regard fixe.</p>	<p><u>Initiation de l'interaction :</u></p> <p>0 Vocalise vers sa mère régulièrement. 28 <input type="checkbox"/></p> <p>1 Vocalise vers sa mère mais avec des moments de rupture.</p> <p>2 Vocalise peu vers sa mère mais vocalise vers un tiers.</p> <p>3 Vocalise de façon excessive et intense.</p> <p>4 Ne vocalise jamais vers sa mère ni vers un tiers.</p>	<p><u>Initiation du sourire :</u></p> <p>0 Sourit à sa mère et à un tiers. 31 <input type="checkbox"/></p> <p>1 Sourit uniquement à sa mère.</p> <p>2 Sourit à un tiers mais pas à sa mère.</p> <p>3 Sourit sans différenciation quelque soit la personne.</p> <p>4 Ne sourit jamais.</p>
<p><u>Dialogue corporel :</u></p> <p>0 Le dialogue corporel du bébé est adéquat, il semble détendu et peut trouver une position corporelle confortable. 23 <input type="checkbox"/></p> <p>1 Le dialogue corporel du bébé est adéquat globalement avec des ruptures de tonus hypertonique et/ou hypotonique.</p> <p>2 Le dialogue corporel du bébé est adéquat mais celui-ci semble très réactif et irritable.</p> <p>3 Le dialogue corporel du bébé montre une hypertonie avec attitudes du torse contractées, figées ou arqueboutées.</p> <p>4 Le dialogue corporel du bébé montre une hypotonie avec un torse peu maintenu et mou.</p>	<p><u>Maintien de l'interaction :</u></p> <p>0 Maintient le regard de façon adéquate avec sa mère et avec un tiers. 26 <input type="checkbox"/></p> <p>1 Regarde sa mère de façon discontinue mais maintient le regard avec un tiers.</p> <p>2 Regarde de façon discontinue.</p> <p>3 Evite de façon active le regard avec sa mère mais peut le maintenir avec un tiers.</p> <p>4 Evite de façon active le regard.</p>	<p><u>Maintien des vocalises :</u></p> <p>0 Maintient l'échange vocal de façon adéquate avec sa mère et avec un tiers. 29 <input type="checkbox"/></p> <p>1 Maintient l'échange vocal de façon discontinue avec sa mère mais de façon continue avec un tiers.</p> <p>2 Maintient l'échange vocal mais de façon discontinue.</p> <p>3 Ne vocalise pas en réponse à sa mère mais vocalise vers un tiers.</p> <p>4 Ne vocalise pas.</p>	<p><u>Réponse au sourire :</u></p> <p>0 Répond au sourire de sa mère et à un tiers. 32 <input type="checkbox"/></p> <p>1 Répond au sourire d'un tiers mais pas à sa mère.</p> <p>2 Ne répond pas au sourire.</p>
<p><u>Contacts corporels :</u></p> <p>0 Recherche les contacts corporels avec sa mère de façon adéquate. 24 <input type="checkbox"/></p> <p>1 Ne recherche pas les contacts corporels avec sa mère mais les accepte.</p> <p>2 Recherche de façon massive les contacts corporels avec sa mère.</p> <p>3 Refuse les contacts corporels avec sa mère mais les recherche et les accepte avec un tiers.</p> <p>4 Refuse tout contact corporel.</p>	<p><u>Expression du regard :</u></p> <p>0 Regarde avec une expression adéquate. 27 <input type="checkbox"/></p> <p>1 Regarde avec hypervigilance, semble aux aguets.</p> <p>2 Présente un regard vide.</p>	<p><u>Pleurs :</u></p> <p>0 Pleure de temps en temps et se montre facilement consolable par sa mère ou d'un tiers. 30 <input type="checkbox"/></p> <p>1 Pleure longtemps ou très souvent mais se montre consolable par sa mère ou d'un tiers.</p> <p>2 Pleure longtemps ou très souvent, se montre inconsolable par sa mère mais consolable par un tiers.</p> <p>3 Pleure et geint très souvent. Paraît inconsolable.</p> <p>4 Ne pleure presque jamais.</p>	<p><u>Autres expressions du visage</u></p> <p>..... 33 <input type="checkbox"/></p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p>

Bibliografia

1. Sutter-Dallay AL, Riecher-Rössler A. Psychotropic Drugs and the Perinatal Period. In: Sutter-Dallay AL, Glangeaud-Freudenthal NM, Guedeney A, Riecher-Rössler A, eds. *Joint Care of Parents and Infants in Perinatal Psychiatry*. Springer International Publishing; 2016;79-92.
2. Einarson TR, Einarson A. Newer antidepressants in pregnancy and rates of major malformations: a meta-analysis of prospective comparative studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005;14:823-827.
3. Gentile S. On categorizing gestational, birth, and neonatal complications following late pregnancy exposure to antidepressants: the prenatal antidepressant exposure syndrome. *CNS Spectr* 2010;15:167-185.
4. Sutter-Dallay AL, Bales M, Pambrun E, Glangeaud-Freudenthal NM, Wisner KL, Verdoux H. Impact of prenatal exposure to psychotropic drugs on neonatal outcome in infants of mothers with serious psychiatric illnesses. *J Clin Psychiatry* 2015;76:967-973.
5. Croen LA, Grether JK, Yoshida CK, Odouli R, Hendrick V. Antidepressant use during pregnancy and childhood autism spectrum disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68:1104-1112.
6. Sorensen MJ, Gronborg TK, Christensen J et al. Antidepressant exposure in pregnancy and risk of autism spectrum disorders. *Clin Epidemiol* 2013;5:449-459.
7. Rai D, Lee BK, Dalman C, Golding J, Lewis G, Magnusson C. Parental depression, maternal antidepressant use during pregnancy, and risk of autism spectrum disorders: population based case-control study. *BMJ* 2013;346:f2059.
8. Gidaya NB, Lee BK, Burstyn I, Yudell M, Mortensen EL, Newschaffer CJ. In utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors and risk for autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord* 2014;44:2558-2567.
9. Harrington RA, Lee LC, Crum RM, Zimmerman AW, Hertz-Picciotto I. Prenatal SSRI use and offspring with autism spectrum disorder or developmental delay. *Pediatrics* 2014;133:e1241-e1248.
10. El MH, White TJ, van der Knaap NJ et al. Prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitors and social responsiveness symptoms of autism: population-based study of young children. *Br J Psychiatry* 2014;205:95-102.
11. Kobayashi T, Matsuyama T, Takeuchi M, Ito S. Autism spectrum disorder and prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *Reprod Toxicol* 2016;65:170-178.
12. Ennis ZN, Damkier P. Pregnancy exposure to olanzapine, quetiapine, risperidone, aripiprazole and risk of congenital malformations. A systematic review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2015;116:315-320.
13. Galbally M, Snellen M, Walker S, Permezel M. Management of antipsychotic and mood stabilizer medication in pregnancy: recommendations for antenatal care. *Aust N Z J Psychiatry* 2010;44:99-108.
14. Gentile S. Antipsychotic therapy during early and late pregnancy. A systematic review. *Schizophr Bull* 2010;36:518-544.

15. Nulman I. The effects of the new antipsychotic medications on mothers and babies. *J Popul Ther Clin Pharmacol* 2014;21:e542-e547.
16. Peng M, Gao K, Ding Y et al. Effects of prenatal exposure to atypical antipsychotics on postnatal development and growth of infants: a case-controlled, prospective study. *Psychopharmacology (Berl)* 2013;228:577-584.
17. Diav-Citrin O, Shechtman S, Tahover E et al. Pregnancy outcome following in utero exposure to lithium: a prospective, comparative, observational study. *Am J Psychiatry* 2014;171:785-794.
18. McKnight RF, Adida M, Budge K, Stockton S, Goodwin GM, Geddes JR. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012;379:721-728.
19. Schou M. What happened later to the lithium babies? A follow-up study of children born without malformations. *Acta Psychiatr Scand* 1976;54:193-197.
20. van der Lugt NM, van de Maat JS, van K, I, Knoppert-van der Klein EA, Hovens JG, Walther FJ. Fetal, neonatal and developmental outcomes of lithium-exposed pregnancies. *Early Hum Dev* 2012;88:375-378.
21. Ernst CL, Goldberg JF. The reproductive safety profile of mood stabilizers, atypical antipsychotics, and broad-spectrum psychotropics. *J Clin Psychiatry* 2002;63 Suppl 4:42-55.
22. Bromley R, Weston J, Adab N et al. Treatment for epilepsy in pregnancy: neurodevelopmental outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;CD010236.
23. FDA Drug Safety and Availability. Valproate Anti-seizure Products Contraindicated for Migraine Prevention in Pregnant Women due to Decreased IQ Scores in Exposed Children. *Food and Drug Administration (FDA)* [serial online] 2013; Accessed September 26, 2016.
24. EMA Inspections and Human Medicines Pharmacovigilance Division. 2015 Annual Report on EudraVigilance for the European Parliament, the Council and the Commission. *European Medicines Agency (EMA)* [serial online] 2016; Accessed September 26, 2016.
25. Ornoy A, Weinstein-Fudim L, Ergaz Z. Genetic Syndromes, Maternal Diseases and Antenatal Factors Associated with Autism Spectrum Disorders (ASD). *Front Neurosci* 2016;10:316.
26. Calderon-Margalit R, Qiu C, Ornoy A, Siscovick DS, Williams MA. Risk of preterm delivery and other adverse perinatal outcomes in relation to maternal use of psychotropic medications during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:579-8.
27. Okun ML, Ebert R, Saini B. A review of sleep-promoting medications used in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212:428-441.
28. Laegreid L, Hagberg G, Lundberg A. Neurodevelopment in late infancy after prenatal exposure to benzodiazepines--a prospective study. *Neuropediatrics* 1992;23:60-67.
29. El MH, White T, Verhulst FC, Tiemeier H. Maternal use of antidepressant or anxiolytic medication during pregnancy and childhood neurodevelopmental outcomes: a systematic review. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2014;23:973-992.
30. Job-Spira N, Lamour M, Gabel M, De CJ, Lebovici S. [Action-research on the prevention of abuse in the very young child. Methodology and initial results]. *Arch Fr Pediatr* 1988;45:277-285.

31. Glangeaud-Freudenthal NM, Sutter AL, Thieulin AC et al. Inpatient mother-and-child postpartum psychiatric care: factors associated with improvement in maternal mental health. *Eur Psychiatry* 2011;26:215-223.
32. Glangeaud-Freudenthal NM, Sutter-Dallay AL, Thieulin AC et al. Predictors of infant foster care in cases of maternal psychiatric disorders. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2013;48:553-561.
33. WHO Classification of Diseases (ICD). International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision. *World Health Organization (WHO)* [serial online] 2016; Accessed September 26, 2016.
34. Glatigny-Dallay E, Lacaze I, Loustau N, Paulais J-Y, Sutter A-L. Évaluation des interactions précoces. *Annales Médico Psychologiques* 2005;163:535-540.
35. Glatigny Dallay E, Guedeney A. Parent-Infant Interaction Assessment. In: Sutter-Dallay AL, Glangeaud-Freudenthal NM, Guedeney A, Riecher-Rössler A, eds. *Joint Care of Parents and Infants in Perinatal Psychiatry*. Springer International Publishing; 2016;93-108.
36. Suri R, Hellemann G, Stowe ZN, Cohen LS, Aquino A, Altshuler LL. A prospective, naturalistic, blinded study of early neurobehavioral outcomes for infants following prenatal antidepressant exposure. *J Clin Psychiatry* 2011;72:1002-1007.
37. Points d'information ANSM. Risque de troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés in utero à certains antidépresseurs - Point d'information. *Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM)* [serial online] 2016; Accessed September 26, 2016.
38. Goodman SH, McCallum M, Lori A, Cubells JF. Interacting roles of prenatal depressive symptoms, antidepressant exposure, and infant genotype in the prediction of infant dysregulation [abstract] Goodman SH, McCallum M, Lori A, Cubells JF. *Infant Mental Health Journal* 2016;37
39. Babineau V, Gordon Green C, Jolicoeur-Martineau A et al. Pre- and postnatal maternal depression, child 5-HTTLPR, and in utero exposure to SSRIs: Trajectories and associations of early childhood dysregulation [abstract] Babineau V, Gordon Green C, Jolicoeur-Martineau A et al. *Infant Mental Health Journal* 2016;37

Capitolo 3

PATTERN DI UTILIZZO DEI FARMACI IN NEONATI RICOVERATI IN TERAPIA INTENSIVA (Protocollo NEOPRENALE-2015, 34/2015/U/Oss)

3.1 Considerazioni generali

Il numero di bambini nati prematuri (i.e. < 37 settimane di gestazione) è fortemente aumentato negli ultimi anni e, secondo i dati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, circa 15 milioni di bambini nel mondo ogni anno nascono prematuri ¹. I neonati prematuri sono, però, una categoria di pazienti estremamente eterogenea per peso alla nascita ed età gestazionale, tra questi infatti possiamo trovare neonati di 25 settimane di gestazione e 500 grammi (g) di peso ma anche bambini nati alla 30° settimana che pesano 1,500 g. In *Tabella 3.1* sono riportate le due classificazioni utilizzate per i neonati pretermine.

Tabella 3.1. Classificazione dei neonati pretermine per età gestazionale e peso alla nascita.

Classificazione per età gestazionale		Classificazione per peso alla nascita	
Denominazione	Età gestazionale (settimane)	Denominazione	Peso alla nascita (grammi)
<i>Preterm</i>	< 37	<i>Low Birth Weight (LBW)</i>	< 2,500
<i>Very Preterm</i>	28-32	<i>Very Low Birth Weight (VLBW)</i>	< 1,500
<i>Extremely Preterm</i>	< 28	<i>Extremely Low Birth Weight (ELBW)</i>	< 1,000

La nascita pretermine è tuttora considerata la principale causa diretta di mortalità neonatale ma, grazie al miglioramento delle cure perinatali, oggi un neonato prematuro ha una probabilità di sopravvivenza pari al 90%. Un esempio ne è l'introduzione, a partire dagli anni '90, della profilassi steroidea e della terapia con surfactante, utili per supportare le funzioni dell'apparato respiratorio del feto in caso di minaccia di parto pretermine. Tuttavia, i neonati pretermine spesso soffrono di patologie caratteristiche, quali ad esempio distress respiratorio, enterocolite necrotizzante, e pervietà del dotto di Botallo, che richiedono la somministrazione di più farmaci

contemporaneamente durante il ricovero in Terapia Intensiva Neonatale (TIN)². Bisogna tenere però in considerazione che, nella popolazione neonatale, non è sempre possibile basare la scelta e utilizzo della terapia farmacologica su evidenze cliniche riconosciute, principalmente a causa delle difficoltà nel condurre sperimentazioni cliniche. Anche la ricerca osservazionale nelle Terapie Intensive Neonatali, basata sulla raccolta di *real-world data*, trova difficoltà nella grande eterogeneità di questi pazienti; inoltre, i pochi studi che hanno indagato l'utilizzo di farmaci nella popolazione neonatale si sono focalizzati su singoli principi attivi e il loro utilizzo in termini di autorizzazione e *off-label*³⁻⁵. Le evidenze raccolte finora hanno però sottolineato un aumento della suscettibilità dei neonati alla tossicità dei farmaci (in particolare il danno renale³).

La maggior parte dei farmaci somministrati ai neonati sono utilizzati *off-label*, in particolar modo nei pretermine, fanno eccezione certuni antibatterici, come amikacina; per questo sono state sviluppate linee guida Nazionali ed Regionali (in Italia⁶ come anche nella maggior parte dei Paesi occidentali, e.g. British National Formulary for Children) sulla base dell'uso consolidato *off-label* dei farmaci nella pratica clinica, così da fornire le informazioni necessarie alle unità neonatali e pediatriche. Inoltre, la Commissione Pediatrica dell'Agenzia Europea del Farmaco (PDCO, European Medicines Agencies) pubblica regolarmente una lista di principi attivi per i quali vengono richiesti ulteriori dati di efficacia e tossicità nella popolazione pediatrica (inclusa quella neonatale)⁷.

Pertanto, le evidenze ottenute dalla pratica clinica sono particolarmente utili non solo per la valutazione del profilo rischio/beneficio dei farmaci nei neonati, ma anche per l'opportunità di accludere indicazioni farmacologiche per questa popolazione e così ampliare le conoscenze sulle necessità cliniche più rilevanti.

3.2 Obiettivo dello studio

L'obiettivo del presente studio è stato quello di descrivere l'utilizzo dei farmaci nella popolazione dei neonati prematuri, in special modo le loro associazioni, focalizzando l'attenzione sull'uso di principi attivi potenzialmente nefrotossici.

3.3 Metodi

Popolazione di studio

Lo studio è stato condotto retrospettivamente presso il reparto di Terapia Intensiva Neonatale del Policlinico S. Orsola-Malpighi (Università di Bologna) dopo aver ottenuto la notifica dal Comitato Etico di competenza (34/2015/U/Oss). I neonati sono stati inclusi in base ai seguenti criteri: nascita presso il Policlinico S. Orsola-Malpighi di Bologna nel periodo compreso tra 01/01/2009 e 31/12/2011, ricoverati presso la TIN dello stesso ospedale, età gestazionale inferiore alle 37 settimane e peso alla nascita $\leq 1,500$ grammi.

Raccolta dei dati

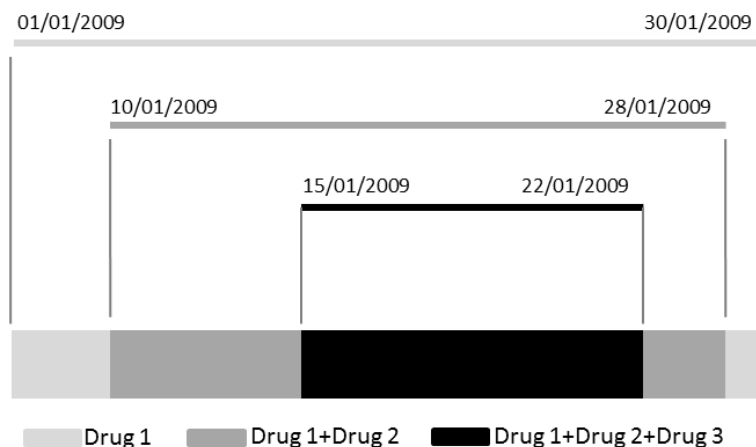
Per ogni neonato sono stati raccolti, a partire dalle cartelle mediche, i dati sulla gemellarità, condizione patologica alla nascita e durante il ricovero, durata del ricovero, tipologia di farmaci prescritti classificati secondo la classificazione anatomica, terapeutica e chimica (Anatomical Therapeutic Classification, ATC), l'età del neonato all'inizio di ogni terapia farmacologica. I principi attivi con potenziale effetto nefrotossico sono stati identificati sulla base di dati già pubblicati ³: ampicillina (J01CA01), piperacillina (J01CR05), vancomicina (J01XA01), amikacina (J01GB06), amfotericina B (J02AA01), furosemide (C03CA01), indometacina (M01AB01), ibuprofene (M01AE01), e paracetamolo (N02BE01). Tutti i dati ottenuti dalle cartelle cliniche sono stati inseriti in un database elettronico.

Analisi statistiche

I neonati sono stati classificati in due gruppi, rispetto al loro peso alla nascita: nel Gruppo A i neonati con peso alla nascita $\leq 1,000$ g (ELBW) e nel Gruppo B i neonati con peso alla nascita compreso tra 1,000 g e 1,500 g (VLBW).

Le analisi sull'utilizzo dei farmaci, eseguite con il software Access®, hanno riguardato: (i) esposizione, definita come il numero di una singola sostanza somministrata ad ogni neonato, (ii) cicli, definito come il numero di volte in cui la singola sostanza è stata prescritta ad ogni paziente con una specifica data di inizio (questa analisi permette di vedere se un trattamento farmacologico è stato scelto più di una volta durante il ricovero), (iii) durata della terapia (giorni totali di esposizione ad una singola sostanza per ogni paziente), e (iv) durata dei cicli di terapia (quando una singola sostanza è stata prescritta per più cicli di terapia, si è calcolato il tempo di esposizione per ogni ciclo). La co-somministrazione di più farmaci è stata calcolata sulla base della terapia giornaliera di ogni neonato, raggruppando i farmaci utilizzati nello stesso periodo di tempo (*Figura 3.1*). Per la stima dell'apporto proteico, sono stati considerati i dati di quantità giornaliera e durata di somministrazione delle proteine incluse nella nutrizione parenterale. Le differenze tra i gruppi sono state analizzate utilizzando il test Chi-square e Fisher's exact test; la significatività statistica è stata definita per $p \leq 0.05$.

Figura 3.1. Rappresentazione schematica dell'approccio utilizzato per valutare la co-somministrazione dei farmaci.



3.4 Risultati

Dei neonati ricoverati presso la TIN durante il periodo di studio, è stato possibile ottenere le cartelle cliniche di 159 pazienti: 68 neonati con peso alla nascita inferiore a 1,000 g (Gruppo A) e 91 neonati con peso compreso tra 1,001 e 1,500 g (Gruppo B). Le caratteristiche delle due popolazioni sono presentate in *Tabella 3.2*. Tutti i neonati del Gruppo A hanno avuto bisogno di terapie farmacologiche, ricevendo un numero di farmaci superiore rispetto a quelli del Gruppo B (*Tabella 3.2*): il 95.6% del Gruppo A e il 37.4% del Gruppo B hanno ricevuto più di 10 principi attivi differenti durante in ricovero in TIN, tutti i neonati ELBW (Gruppo A) e il 93.4% dei neonati VLBW (Gruppo B) sono stati esposti ad almeno una combinazione di più farmaci.

A tutti i pazienti del Gruppo A e al 93.4% dei pazienti del Gruppo B sono stati somministrati farmaci potenzialmente nefrotossici, identificati tra i seguenti: antibatterici (ampicillina, piperacillina, vancomicina), aminoglicosidi (amikacina), antimicrobici (amfotericina B), diuretici dell'ansa (furosemide), farmaci anti-infiammatori non steroidei (indometacina, ibuprofene), e paracetamolo.

Alla nascita, tutti i neonati hanno ricevuto una singola somministrazione di antibiotico oftalmico (tobramicina); la frequenza dell'esposizione ai principi attivi, la durata e i cicli di trattamento farmacologico in entrambi i gruppi sono presentati nelle *Tabelle 3.3a* e *3.3b*. Nei primi giorni di vita, i neonati sono stati principalmente esposti ad antibatterici, in particolare ampicillina e amikacina, e ad antifungini, principalmente fluconazolo. Nel caso un nuovo ciclo di antibatterici fosse necessario alla fine dei trattamenti precoci con ampicillina o amikacina, i principi attivi più prescritti in entrambi i gruppi sono stati: piperacillina, vancomicina, claritromicina, e eritromicina; questi trattamenti sono stati iniziati in media dalla terza settimana di vita. I neonati con peso inferiore alla nascita sono stati più frequentemente esposti ad antibatterici (con l'eccezione di ampicillina) e antifungini rispetto ai neonati del Gruppo B (*Tabella 3.4*); inoltre, il trattamento con

antibatterici ha avuto una durata tre volte superiore nei pazienti del Gruppo A rispetto al Gruppo B.

La caffeina è stata ampiamente utilizzata, specialmente nei neonati ELBW rispetto ai neonati VLBW, come anche i surfattanti polmonari, la cui principale indicazione è la prevenzione e il trattamento della sindrome di distress respiratorio; solo in pochi casi è stata necessaria la somministrazione aggiuntiva di doxapram. I neonati del Gruppo A hanno ricevuto più frequentemente farmaci diuretici rispetto agli altri neonati; inoltre, i neonati del Gruppo A trattati con furosemide hanno ricevuto almeno due diversi cicli e un'esposizione totale media di 12 giorni.

Quasi tutti i pazienti in studio hanno ricevuto farmaci in associazione; la combinazione più prescritta ha riguardato la classe degli anti-infettivi, in particolar modo ampicillina, amikacina, fluconazolo, e la classe dei diuretici, principalmente furosemide. Il periodo medio di co-somministrazione non ha superato i due giorni (*Tabella 3.5*).

La nutrizione parenterale è stata arricchita di proteine in 67/69 casi per il Gruppo A e 83/91 casi per il Gruppo B; non sono state rilevate differenze nei dosaggi, ma il periodo medio totale di esposizione è stato tre volte superiore nel Gruppo A rispetto al Gruppo B (*Tabella 3.6*).

Tabella 3.2. Caratteristiche della popolazione in studio e trattamenti farmacologici (Gruppo A: peso alla nascita $\leq 1,000$ g; Gruppo B: peso alla nascita tra 1,001g e 1,500g; *in base ai dati già pubblicati ³⁾)

	GROUP A	GROUP B
	N=68	N=91
Età gestazionale, settimane		
Media	26	30
Range	22 - 32	27 - 36
Peso alla nascita, g		
Media	739	1309
Range	380 - 1000	1023 - 1532
Età alla dimissione, giorni		
Media	57	23
Range	2 - 218	1 - 175
Parto singolo, %	77.9	71.4
Outcome, %		
Morte	17.7	3.3
Trasferimento	4.4	5.5
Dimissione	77.9	91.2
Patologie, %		
Sindrome di distress respiratorio	82.4	86.8
Anemia	75.0	35.2
Iperbilirubinemia	70.6	93.4
Pervietà del dotto di Botallo	52.9	42.9
Sepsi	38.2	11.0
Malattia delle membrane ialine	27.9	5.5
Ritardo di crescita intrauterino	23.5	17.6
Danni al sistema nervoso centrale	22.1	8.8
Enterocolite necrotizzante	13.2	5.5
Malformazione cardiaca	11.8	15.4
Trattamenti farmacologici, %	100	95.7
Numero di principi attivi, %		
≤ 5	0	17.6
5-10	4.4	40.7
11-20	51.5	33.0
>20	44.1	4.4
Combinazione di farmaci, %	100	93.4
Via di somministrazione, %		
Farmaci per uso sistemico	100	96.7
Farmaci per uso topico	82.4	57.1
Farmaci per uso oftalmico	44.1	14.3
Esposizione ad almeno un farmaco con potenzialità nefrotossica*, %	100	93.4

Tabella 3.3a. Principi attivi utilizzati (frequenza >2) nei neonati del Gruppo A (peso alla nascita ≤ 1,000g, *principi attivi con potenzialità nefrotossiche ³⁾

Principio attivo	Esposizione (N = 68)	% (tot. 100)	Cicli	Età media prima somministrazione, giorni	Durata <i>per ciclo</i> , giorni (media)	Durata totale, giorni (media)
Soluzione per nutrizione parenterale	67	98.5	69	2	34	35
Ampicillina *	66	97.1	66	1	-	7
Amikacina *	66	97.1	76	1	6	7
Caffeina	65	95.6	76	2	35	45
Fluconazolo	63	92.6	83	4	25	32
Elettroliti soluzione	63	92.6	67	6	30	32
Vitamine	62	91.2	68	6	28	31
Calcitriolo	60	88.2	74	9	39	48
Furosemide *	49	72.1	106	6	6	12
Vitamina B-complex	48	70.6	58	35	40	49
Fentanyl	45	66.2	84	5	8	15
Idroclorotiazide	34	50.0	50	33	31	46
Spironolattone	34	50.0	51	33	30	46
Piperacillina and inibitore enzimatico *	32	47.1	43	20	9	13
Surfattante polmonare fosfolipidico	31	45.6	34	3	3	3
Dopamina	30	44.1	38	10	9	12
Metronidazolo	27	39.7	30	15	11	13
Calcio folinato	26	38.2	27	55	35	36
Tobramicina	26	38.2	35	30	6	8
Acido folico	25	36.8	28	37	31	34
Dobutamina	25	36.8	32	11	6	7
Immunoglobuline umane iv	24	35.3	30	11	3	3
Vancomicina *	24	35.3	37	23	9	13
Eparinoidi per uso topico	23	33.8	30	32	4	5
Ibuprofene *	22	32.4	22	4	-	2
Ranitidina	21	30.9	22	48	24	25
Filgrastim	21	30.9	26	5	1	2
Claritromicina	20	29.4	24	25	13	15
Desametasone	19	27.9	36	28	12	23
Calcifediolo	18	26.5	22	37	32	40
Atropina	17	25.0	19	14	1	1
Albumina	16	23.5	23	32	1	2

Capitolo 3 : Pattern di utilizzo dei farmaci in neonati ricoverati in terapia intensiva

Betametasone	14	20.6	17	29	6	10
Eritromicina etilsuccinato	13	19.1	13	36	-	15
Lorazepam	12	17.6	23	30	1	2
Doxapram	12	17.6	15	15	12	15
Fitomenadione (vitamina K)	11	16.2	13	14	17	20
Oxacillina	11	16.2	13	24	8	10
Paracetamolo *	11	16.2	19	53	6	11
Beclometasone	11	16.2	13	48	11	13
Ferro solfato	10	14.7	11	79	16	18
Amfotericina B *	9	13.2	10	28	18	20
Midazolam	9	13.2	14	30	10	15
Insulina (umana)	9	13.2	10	7	3	3
Antiacidi con sodio bicarbonato	7	10.3	11	4	4	5
Trinitrato di glicerina	7	10.3	7	2	-	3
Lactobacillus rhamnosus	7	10.3	9	59	23	30
Fenobarbital	6	8.8	6	9	-	7
Ceftazidima	6	8.8	9	44	14	20
Mupirocina	6	8.8	8	37	4	5
Morfina	5	7.4	7	36	20	28
Idrocortisone	4	5.9	5	22	8	10
Calcio levofolinato	4	5.9	4	67	-	24
Eritromicina	4	5.9	6	42	14	21
Naloxone	4	5.9	4	46	-	1.5
Epinefrina	3	4.4	3	10	-	1
Vitamina A e D in combinazione	3	4.4	3	104	-	8
Indometacina *	3	4.4	3	13	-	3
Epoprostenolo	3	4.4	6	15	5	10
Linezolid	3	4.4	3	36	-	44

Tabella 3.3b. Principi attivi utilizzati (frequenza >2) nei neonati del Gruppo B (peso alla nascita > 1,000g e ≤ 1,500g, *principi attivi con potenzialità nefrotossiche³⁾

Principio attivo	Esposizione (N = 68)	% (tot. 100)	Cicli	Età media prima somministrazione, giorni	Durata <i>per ciclo</i> , giorni (media)	Durata totale, giorni (media)
Soluzione per nutrizione parenterale	83	91.2	85	2	16	17
Ampicillins *	78	85.7	79	1	5	5
Elettroliti soluzione	74	81.3	78	8	13	13
Vitamine	72	79.1	76	6	12	12
Caffeina	69	75.8	70	2	26	27
Calcitriolo	61	67.0	65	8	19	20
Fluconazolo	45	49.5	50	5	16	18
Vitamina B-complex	41	45.1	45	18	22	24
Surfattante polmonare fosfolipidico	34	37.4	34	1	-	1
Fentanil	32	35.2	36	4	7	7
Amikacina *	32	35.2	33	2	4	4
Calcifediolo	25	27.5	27	34	18	19
Furosemide *	23	25.3	32	6	8	11
Atropina	22	24.2	22	1	-	1
Acido folico	16	17.6	18	26	11	13
Calcio folinato	13	14.3	14	28	15	16
Vancomicina *	13	14.3	16	18	10	13
Eparinoidi per uso topico	12	13.2	12	32	-	3
Piperacillina e inibitore enzimatico *	11	12.1	13	15	10	11
Dopamina	11	12.1	13	2	6	7
Ibuprofene *	11	12.1	11	4	-	2
Filgrastim	10	11.0	11	1	1	1
Tobramicina	9	9.9	10	26	4	5
Ranitidina	8	8.8	10	43	21	27
Immunoglobuline umane, iv	8	8.8	8	25	-	2
Idroclorotiazide	8	8.8	8	25	-	26
Spironolattone	8	8.8	8	25	-	26
Lorazepam	8	8.8	15	27	3	5
Paracetamolo *	7	7.7	12	14	4	6
Metronidazolo	7	7.7	8	22	8	9
Ferro solfato	7	7.7	7	30	-	9

Capitolo 3 : Pattern di utilizzo dei farmaci in neonati ricoverati in terapia intensiva

Piperacillina *	7	7.7	7	2	-	6
Doxapram	6	6.6	8	9	11	14
Ceftazidima	6	6.6	8	31	11	15
Mupirocina	6	6.6	6	13	-	6
Acido alginico	6	6.6	8	44	12	16
Trinitrato di glicerina	5	5.5	5	1	-	3
Claritromicina	5	5.5	5	18	-	13
Dobutamina	5	5.5	6	4	9	11
Naloxone	4	4.4	4	5	-	1
Midazolam	4	4.4	5	69	5	7
Lactobacillus rhamnosus	4	4.4	4	21	-	27
Betametasona	3	3.3	6	24	11	21
Fitomenadione (vitamina K)	3	3.3	3	19	-	3
Beclometasone	3	3.3	4	35	3	3
Captopril	3	3.3	6	25	11	22
Eritromicina	3	3.3	4	13	10	14

Tabella 3.4. Differenze, tra i gruppi in studio, di utilizzo dei principi attivi delle classi di farmaci più utilizzate (Gruppo A: peso alla nascita ≤ 1,000g; Gruppo B: peso alla nascita tra 1,001g e 1,500g; *in base ai dati già pubblicati ³)

	GROUP A	GROUP B	p	GROUP A	GROUP B	p
	% N=68	% N=91		Esposizione totale, giorni	Esposizione totale, giorni	
ANTIBATTERICI AD USO SISTEMICO	100,0	91.2	.07	48	14	
Ampicillina *	97.1	87.5	.07	7	5	.16
Amikacina *	97.1	35.2	<.0001	7	4	.33
Piperacillina e inibitore enzimatico *	47.1	12.1	<.0001	13	11	.03
Metronidazolo	39.7	7.7	<.0001	13	9	.10
Vancomicina *	35.3	14.3	<.0001	13	13	.01
Claritromicina	29.4	5.5	<.0001	15	13	.02
Eritromicina etilsuccinato	19.1	2.2	<.0001	15	8	.25
ANTIMICOTICI AD USO SISTEMICO	92.6	49.5	<.0001	36	18	
Fluconazolo	92.6	49.5	<.0001	32	18	.78
Amfotericina B *	13.2	1.1	.03	20	1	.01
FARMACI PER LE VIE RESPIRATORIE	55.9	39.6	.02	7	3	
Surfattanti polmonari fosfolipidici	45.6	37.4	.69	3	1	.85
Doxapram	17.6	6.6	.21	15	14	.32
Caffeina	95.6	75.8	.02	45	27	n.a.
DIURETICI	83.8	31.9	<.0001	65	26	
Furosemide *	72.1	25.3	.77	12	11	.08
idroclorotiazide	50,0	8.8	.07	46	26	.31
Spironolattone	50,0	8.8	.07	46	26	.31
TERAPIA CARDIACA	55.9	28.6	<.0001	23	9	
Dopamina	44.1	12.1	.10	12	7	.52
Dobutamina	36.8	5.5	.02	7	11	.02
Ibuprofene *	32.4	12.1	.43	2	2	.37

Tabella 3.5. Associazioni di farmaci più frequenti (Gruppo A: peso alla nascita ≤ 1,000g; Gruppo B: peso alla nascita tra 1,001g e 1,500g; *in base ai dati già pubblicati ³⁾

	GROUP A		GROUP B	
	% (N=68)	durata <i>per cicli</i> , giorni (media)	% (N=91)	durata <i>per cicli</i> , giorni (media)
Ampicillina* and amikacina*	94.1	1.5	31.9	1.4
Ampicillina*, amikacina* and caffeina	91.2	1.6	29.7	1.4
Ampicillina* and fluconazolo	79.4	1.8	26.4	2.1
Ampicillina*, amikacina* and fluconazolo	64.7	1.7	14.3	1.7
Furosemide* and caffeina	63.2	2.0	18.7	1.2
Furosemide* and amikacina*	27.9	1.5	7.7	1.3
Furosemide* and ampicillina*	26.5	1.2	15.4	1.6

Tabella 3.6. Caratteristiche dell’apporto proteico, come parte della nutrizione parenterale, nei due gruppi di studio (Gruppo A: peso alla nascita ≤ 1,000g; Gruppo B: peso alla nascita tra 1,001g e 1,500g; *in base ai dati già pubblicati ³⁾

	GROUP A (N=69)	GROUP B (N=91)	<i>p</i>
N pazienti con apporto proteico, %	98.5	91.2	
Dosaggio medio, g/kg	2.36	2.11	.83
Dosaggio min, g/kg	0.5	0.5	
Dosaggio max, g/kg	3.75	3.5	
Esposizione totale media, giorni	35	17	.01
Durata min	1	1	
Durata max	111	61	
Combinazione con farmaci, %			
ampicillina, amikacina	85.3	33.3	<.0001
ampicillina	66.2	80.8	.97
furosemide	44.1	11.5	<.0001
piperacillina	29.4	16.7	.03
piperacillina, vancomycina	26.5	7.7	<.0001

3.5 Discussione

Utilizzo di farmaci e loro combinazioni

Con il presente studio siamo riusciti a descrivere l'attuale utilizzo di farmaci in una U.O. Terapia Intensiva Neonatale Italiana e le associazioni tra i farmaci: alla quasi totalità dei neonati ricoverati presso la TIN sono stati somministrati più principi attivi in associazione, specialmente anti-infettivi, la maggior parte dei quali ha potenzialità nefrotossiche e la durata delle co-somministrazioni non ha mai superato i 2.5 giorni.

La maggior parte dei neonati pretermine ha ricevuto più di 10 principi attivi diversi durante il ricovero in TIN, con una grande differenza tra i neonati ELBW e VLBW. I farmaci più utilizzati sono antibatterici, principalmente ampicillina e amikacina, che sono normalmente somministrati in associazione nei neonati ELBW a scopo profilattico a partire dal primo giorno di vita. Anche la furosemide è stata molto utilizzata, solitamente non nel primo periodo postnatale e in caso di alterazioni specifiche cardio-vascolari. Per tutte queste classi di farmaci descritte finora, il loro potenziale nefrotossico è ben noto. Oltre ad ampicillina e amikacina, anche la combinazione con caffeina (per la prevenzione delle apnee) e fluconazolo è stata frequentemente somministrata.

L'elevato numero di differenti principi attivi utilizzati nei neonati pretermine, risultato dal presente studio, è probabilmente da imputarsi a due principali necessità: preservare i parametri vitali di questi bambini particolarmente vulnerabili attraverso terapie preventive, e trattare specifiche patologie.

I pazienti ELBW hanno ricevuto un numero di farmaci superiore ai pazienti VLBW, questo è dovuto al fatto che i pazienti con minor peso alla nascita hanno maggior probabilità di soffrire di patologie concomitanti (soprattutto sepsi) che richiedono una profilassi intensiva. La prevenzione delle infezioni neonatali è una priorità dei neonatologi, come riconosciuto anche nei protocolli locali, perché la sepsi neonatale precoce e tardiva sono riconosciute come la principale causa di

mortalità e spesso sono correlate ad alterazioni dello sviluppo neurologico nei primi anni di vita del bambino^{8;9}, anche in questo caso specialmente quelli nati con peso inferiore a 1,000 grammi¹⁰. Nel presente studio, a parte l'uso di specifici antimicrobici nei primi giorni dopo la nascita, l'utilizzo di altri antibatterici durante il ricovero in TIN è stato frequente, stando a significare un'alta incidenza o sospetta incidenza di infezioni tardive (e.g. quasi la metà dei neonati ELBW hanno ricevuto piperacillina). Discorso a parte riguarda il metronidazolo, che ha come principale indicazione il trattamento dell'enterocolite necrotizzante; di conseguenza, i pazienti ELBW sono stati più esposti a metronidazolo poiché hanno avuto più probabilità di soffrire di questa condizione patologica.

I nostri risultati, che hanno identificato le classi di farmaci più utilizzate (antimicrobici, principi attivi sul sistema cardiovascolare, analgesici e farmaci per il sistema respiratorio), sono in accordo con i risultati di altri studi che hanno indagato il profilo d'uso dei farmaci in TIN in altre Nazioni^{5;11-13}.

Rispetto alla scelta dei farmaci antibiotici, i nostri risultati sono comparabili ad altre TIN Italiane^{14;15}, ma differiscono rispetto ad altre Nazioni^{11;12;16;17}. La variabilità presente tra le TIN di diverse Nazioni e i centri ospedalieri nella scelta antibiotica, il dosaggio e posologia è comunemente riportata a livello internazionale¹⁸⁻²⁰ ed è dovuta ad una serie di fattori, quali (i) la mancanza di sperimentazioni cliniche effettuate in questa popolazione, che porta a una mancanza di linee guida internazionali, (ii) le abitudini dei clinici e la politica ospedaliera possono inoltre avere un ruolo importante sia nella scelta del farmaco antibiotico che nel suo modo d'uso, (iii) in ultimo, l'epidemiologia locale delle infezioni batteriche è un fattore essenziale, come anche le precedenti infezioni materne.

Mentre la scelta dell'agente antibatterico è ancora punto di discussione, l'utilizzo di fluconazolo nei neonati per la profilassi antifungina è ormai consolidata, data la sua generale sicurezza e

l'efficacia dimostrata rispetto ai neonati non trattati per la prevenzione delle candidosi invasive²¹⁻²⁴.

Farmaci con potenzialità nefrotossica

L'insorgenza di danno renale, in particolar modo il danno renale acuto, è molto comune nei neonati pretermine ed è correlata ad un tasso di mortalità elevato^{25;26}. Tra i fattori che possono ridurre questo rischio, uno dei principali è la riduzione del tempo dei farmaci con potenzialità nefrotossica, come aminoglicosidi e diuretici^{27;28}.

Solamente uno studio ha valutato le conseguenze cliniche di questa combinazione, aminoglicosidi e diuretici, utilizzata nel reparto di terapia intensiva neonatale, ed ha concluso che cicli superiori ai 4.5 giorni sono associati ad un aumento del rischio di danno renale acuto²⁹. Nella nostra popolazione di studio, questo tipo di combinazione non è stata somministrata per periodi superiori a 2 giorni, minimizzando così il rischio. Inoltre, recenti evidenze sull'utilizzo di aminoglicosidi e rischio di danno renale hanno dimostrato che amikacina sembra essere più sicura di gentamicina quando somministrata in neonati pretermine³⁰. Nei neonati inclusi nel presente studio, i farmaci con potenzialità di danno renale sono stati ampiamente usati (ampicillina, amikacina, furosemide) ma la durata complessiva di somministrazione è stata limitata e grande attenzione è stata posta dai clinici nell'evitare l'uso prolungato della combinazione di aminoglicosidi e furosemide.

Fattori che possono aggravare il danno renale sono la prematurità, la dieta, patologie concomitanti, come ad esempio l'asfissia perinatale, la sindrome di distress respiratorio e la sepsi³¹⁻³⁴; l'effetto dell'apporto proteico sulla funzionalità renale dei neonati pretermine non è invece ancora stato caratterizzato con chiarezza. Il supplemento nutrizionale è essenziale per la prevenzione del ritardo della crescita in bambini nati prematuramente; l'insufficienza in energia e

fabbisogno di macronutrienti può infatti portare ad una crescita sbilanciata, alterazioni nello sviluppo neurologico e aumentato rischio di morbidità³⁵.

I nostri risultati vanno letti alla luce di alcune limitazioni: questo studio è stato condotto in un singolo centro ospedaliero universitario Italiano, che può limitare la generalizzabilità dei risultati ad altre TIN internazionali; inoltre, per la natura retrospettiva dello studio, alcune cartelle mediche sono state escluse per la mancanza di dati tra i criteri di inclusione. Infine, l'apporto proteico qui descritto non tiene in considerazione la nutrizione enterale, portando alla sottostima della quota totale di apporto proteico.

In conclusione, i neonati pretermine, specialmente quelli ELBW, sono stati esposti ad un numero elevato di differenti trattamenti farmacologici a partire dal primo giorno di vita e in molti casi i farmaci sono stati somministrati in associazione. Molti dei principi attivi utilizzati in combinazione hanno un noto potenziale nefrotossico (e.g. ampicillina e amikacina), ma la loro somministrazione si è limitata a brevi periodi.

Per la maggior parte dei farmaci impiegati in questa popolazione, il profilo rischio-beneficio non è ancora stato completamente definito, specialmente quando utilizzati in combinazione. Nuovi strumenti di monitoraggio dovrebbero, inoltre, essere sviluppati per l'identificazione precoce di alterazioni subcliniche della funzione renale, così da prevenire le conseguenze cliniche a breve e lungo termine.

Bibliografia

1. World Health Organization (WHO). Fact Sheet on Preterm Birth. 2013.
2. Committee for Medicinal Products for Human Use and Paediatric Committee. Guideline on the investigation of medicinal products in the term and preterm neonate. 2009. European Medicines Agency (EMA).
3. Girardi A, Raschi E, Galletti S et al. Drug-induced renal damage in preterm neonates: state of the art and methods for early detection. *Drug Saf* 2015;38:535-551.
4. Conroy S, McIntyre J. The use of unlicensed and off-label medicines in the neonate. *Semin Fetal Neonatal Med* 2005;10:115-122.
5. Krzyzaniak N, Pawlowska I, Bajorek B. Review of drug utilization patterns in NICUs worldwide. *J Clin Pharm Ther* 2016.
6. Centro Regionale di Farmacovigilanza della Regione Emilia-Romagna. Prontuario Pediatrico. Elenco commentato dei medicinali per l'impiego appropriato in ambito pediatrico. *Regione Emilia-Romagna* [serial online] 2016.
7. European Medicines Agency (EMA). European Medicines Agency decision - PDCO Meeting June 2015
86. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2015/07/WC500190385.pdf [serial online] 2015.
8. Marchant EA, Boyce GK, Sadarangani M, Lavoie PM. Neonatal sepsis due to coagulase-negative staphylococci. *Clin Dev Immunol* 2013;2013:586076.
9. Manzoni P, Rizzollo S, Decembrino L et al. Recent advances in prevention of sepsis in the premature neonates in NICU. *Early Hum Dev* 2011;87 Suppl 1:S31-S33.
10. Mitha A, Foix-L'Hélias L, Arnaud C et al. Neonatal infection and 5-year neurodevelopmental outcome of very preterm infants. *Pediatrics* 2013;132:e372-e380.
11. Clark RH, Bloom BT, Spitzer AR, Gerstmann DR. Reported medication use in the neonatal intensive care unit: data from a large national data set. *Pediatrics* 2006;117:1979-1987.
12. Neubert A, Lukas K, Leis T, Dormann H, Brune K, Rascher W. Drug utilisation on a preterm and neonatal intensive care unit in Germany: a prospective, cohort-based analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2010;66:87-95.
13. Goncalves AC, Reis AM, Gusmao AC, Bouzada MC. Drug utilisation profile in the neonatal unit of a university hospital: a prospective observational study in Brazil. *Int J Clin Pharm* 2015.
14. Cuzzolin L, Agostino R. Off-label and unlicensed drug treatments in Neonatal Intensive Care Units: an Italian multicentre study. *Eur J Clin Pharmacol* 2015.
15. Laforgia N, Nuccio MM, Schettini F et al. Off-label and unlicensed drug use among neonatal intensive care units in Southern Italy. *Pediatr Int* 2014;56:57-59.
16. Haslund-Krog S, Mathiasen R, Christensen HR, Holst H. The impact of legislation on drug substances used off-label in paediatric wards--a nationwide study. *Eur J Clin Pharmacol* 2014;70:445-452.

17. Kieran EA, O'Callaghan N, O'Donnell CP. Unlicensed and off-label drug use in an Irish neonatal intensive care unit: a prospective cohort study. *Acta Paediatr* 2014;103:e139-e142.
18. Leroux S, Zhao W, Betremieux P, Pladys P, Saliba E, Jacqz-Aigrain E. Therapeutic guidelines for prescribing antibiotics in neonates should be evidence-based: a French national survey. *Arch Dis Child* 2015;100:394-398.
19. Schulman J, Dimand RJ, Lee HC, Duenas GV, Bennett MV, Gould JB. Neonatal intensive care unit antibiotic use. *Pediatrics* 2015;135:826-833.
20. Soll RF, Edwards WH. Antibiotic use in neonatal intensive care. *Pediatrics* 2015;135:928-929.
21. Kaufman D, Boyle R, Hazen KC, Patrie JT, Robinson M, Donowitz LG. Fluconazole prophylaxis against fungal colonization and infection in preterm infants. *N Engl J Med* 2001;345:1660-1666.
22. Manzoni P, Stolfi I, Pugin L et al. A multicenter, randomized trial of prophylactic fluconazole in preterm neonates. *N Engl J Med* 2007;356:2483-2495.
23. Kaguelidou F, Pandolfini C, Manzoni P, Choonara I, Bonati M, Jacqz-Aigrain E. European survey on the use of prophylactic fluconazole in neonatal intensive care units. *Eur J Pediatr* 2012;171:439-445.
24. Pandolfini C, Marco S, Paolo M, Maurizio B. The use of ciprofloxacin and fluconazole in Italian neonatal intensive care units: a nationwide survey. *BMC Pediatr* 2013;13:5.
25. Askenazi DJ, Koralkar R, Hundley HE, Montesanti A, Patil N, Ambalavanan N. Fluid overload and mortality are associated with acute kidney injury in sick near-term/term neonate. *Pediatr Nephrol* 2013;28:661-666.
26. Koralkar R, Ambalavanan N, Levitan EB, McGwin G, Goldstein S, Askenazi D. Acute kidney injury reduces survival in very low birth weight infants. *Pediatr Res* 2011;69:354-358.
27. Taber SS, Pasko DA. The epidemiology of drug-induced disorders: the kidney. *Expert Opin Drug Saf* 2008;7:679-690.
28. Pacifici GM. Clinical pharmacology of furosemide in neonates: a review. *Pharmaceuticals (Basel)* 2013;6:1094-1129.
29. Safina AI, Daminova MA, Abdullina GA. Acute kidney injury in neonatal intensive care: Medicines involved. *Int J Risk Saf Med* 2015;27 Suppl 1:S9-S10.
30. Vieux R, Fresson J, Guillemin F, Hascoet JM. Perinatal drug exposure and renal function in very preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011;96:F290-F295.
31. Elmas AT, Tabel Y, Elmas ON. Serum cystatin C predicts acute kidney injury in preterm neonates with respiratory distress syndrome. *Pediatr Nephrol* 2013;28:477-484.
32. Kandasamy Y, Smith R, Wright IM. Measuring cystatin C to determine renal function in neonates. *Pediatr Crit Care Med* 2013;14:318-322.
33. Sarafidis K, Tsepkentzi E, Agakidou E et al. Serum and urine acute kidney injury biomarkers in asphyxiated neonates. *Pediatr Nephrol* 2012;27:1575-1582.

34. Walker MW, Clark RH, Spitzer AR. Elevation in plasma creatinine and renal failure in premature neonates without major anomalies: terminology, occurrence and factors associated with increased risk. *J Perinatol* 2011;31:199-205.
35. Stoltz SE, Ohlund I, Ahlsson F et al. Nutrient intakes independently affect growth in extremely preterm infants: results from a population-based study. *Acta Paediatr* 2013;102:1067-1074.

Capitolo 4

DANNO RENALE IN NEONATI PREMATURI: FATTORI DI RISCHIO E POTENZIALI BIOMARCATORI (Protocollo BIOPREA-2016, 154/2015/U/Oss)

4.1 Considerazioni generali

I neonati prematuri (i.e. nati prima della 37° settimana di gestazione) rappresentano una popolazione in continuo aumento, anche a seguito del miglioramento delle cure perinatali nei parti gravemente pretermine. Tra i quesiti clinici irrisolti nella gestione del neonato prematuro c'è l'impatto delle terapie, farmacologiche e non, e del grado di prematurità sulla funzionalità renale ¹. Lo sviluppo di danno renale acuto rappresenta uno dei più frequenti rischi clinici, con prevalenza di 19% ², ed è associato anche a *sequelae* cliniche a lungo termine (es. ipertensione, danno renale cronico) ³. Questo tipo di danno ha molteplici cause, quali l'incompleta nefrogenesi (dovuta non solo alla nascita prematura, ma anche all'uso di farmaci antinfiammatori non-steroidi, agenti tocolitici e farmaci che alterano il sistema renina-angiotensina in gravidanza ⁴⁻⁶), l'esposizione precoce a farmaci nefrotossici, i numerosi problemi nutrizionali che implicano l'utilizzo per lunghi tempi di nutrizioni parenterali ad elevato carico proteico e fattori patologici concomitanti come la pervietà del dotto di Botallo, la sindrome da distress respiratorio e la sepsi, che possono essere da soli causa di danno renale ¹.

Ad ora, non vi sono biomarcatori validati e consolidati nella pratica clinica per la valutazione della riduzione della funzionalità renale nel neonato prematuro e spesso il danno è riconosciuto tardivamente (quando, cioè, la capacità di urinare è interrotta). La valutazione della funzionalità renale dei neonati si è basata finora sui cambiamenti nei livelli di creatinina sierica; si è visto però che la creatininemia è fortemente influenzata dalla funzionalità renale materna nelle prime 48 ore di vita e dal grado di prematurità del neonato, limitandone la sua affidabilità a fini diagnostici

⁷. Nonostante ciò, i valori di creatininemia sono tuttora utilizzati nella pratica clinica per la diagnosi di danno renale acuto e come standard nella ricerca di potenziali biomarcatori per il riconoscimento precoce del danno renale nella popolazione neonatale. In particolare, si tratta di molecole escrete nell'urina le cui concentrazioni sono alterate : Cystatina C (CysC) ⁸, fattore di crescita epiteliale (EGF) ⁹, Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) ^{10;11}, Osteopontina (OPN) ¹² e UMOD (Tamm-Horsfall protein) ¹³. Queste molecole, indagabili a livello urinario, necessitano però di ulteriori studi nella popolazione dei neonati pretermine prima di rientrare nella pratica clinica delle terapie intensive neonatali (*Tabella 4.1*). Per quanto riguarda la cistatina C, mancano infatti i valori di riferimento per l'età neonatale ¹⁴⁻¹⁶ e deve ancora essere determinata l'influenza dell'apporto calorico sulla sua produzione ed eliminazione ⁸; per NGAL sono stati identificati i valori di riferimento nel neonato ed accertata la sua efficacia nel discriminare il danno renale ma non è ancora stata confermata la sua capacità nel prevederne l'insorgenza ¹⁷. OPN, UMOD e EGF sono stati solo recentemente identificati come potenziali marcatori di alterazione della funzionalità renale nella popolazione neonatale e necessitano quindi di ulteriori dati clinici per confermarne l'efficacia ^{9;11}.

Nonostante il danno renale, nel neonato pretermine, sia causato da molteplici fattori (patologie specifiche di questa popolazione, sepsi), l'influenza di terapie farmacologiche nell'insorgenza di questo danno sembra essere rilevante ma non è ancora stata definita. In caso di trattamenti con valide alternative (es. antibiotici), il riconoscimento precoce del danno renale può consentire di modificare tempestivamente la scelta terapeutica. L'identificazione di biomarcatori di danno renale rappresenta quindi uno strumento per la diagnosi precoce che permetterà di ridurre la mortalità e morbilità a breve e lungo termine ¹⁸. L'utilizzo di metodiche non invasive (analisi delle urine) costituirebbe inoltre un notevole vantaggio nella gestione del neonato, già sottoposto a numerosi prelievi ematici.

Tabella 4.1 Caratteristiche dei potenziali biomarcatori di danno renale nei neonati.

	Biomarcatori urinari	Fattori influenzanti	Valori di riferimento	Correlazione con danno renale acuto
GLOMERULO				
TUBULO PROSSIMALE	NGAL	Peso alla nascita, età gestazionale, sesso, età postnatale	PND 1 – PND 90 neonati a termine e pretermine; PND 1 – PND 30 neonati VLBW	Sì (neonati VLBW, non predittivo per la diagnosi precoce)
ANSA DI HENLE	CysC	Età gestazionale, età postnatale	PND 1 – PND 90 neonati a termine e pretermine	Sì (neonati PN >2,000 g)
TUBULO DISTALE	OPN	Età gestazionale, età postnatale	PND 1 – PND 90 neonati a termine e pretermine	Sì (neonati VLBW)
DOTTO COLLETTORE	UMOD	Età gestazionale	PND 1 – PND 90 neonati a termine e pretermine	Sì (neonati PN >2,000 g)
	EGF	Età gestazionale, patologie caratteristiche	PND 1 – PND 90 neonati a termine e pretermine	Sì (neonati PN >2,000 g)

NGAL= neutrophil gelatinase-associated lipocalin; KIM-1= kidney injury molecule-1; CysC= cystatin C; B2mG= β2-microglobulin; OPN= osteopontin; EGF= epithelial growth factor; UMOD= uromodulin ; PND= post natal day ; VLBW=Very Low Birth Weight ; PN=Peso alla Nascita.

4.2 Obiettivo dello studio

Scopi primari dello studio sono stati: (a) indagare i fattori di rischio per l'insorgenza di alterazioni della funzionalità renale in neonati prematuri ricoverati presso la Terapia Intensiva Neonatale, e (b) definire i range di concentrazione di creatininemia, cistatina C sierica e i valori di diuresi durante le prime tre settimane di vita.

4.3 Metodi

Popolazione di studio

Per il presente studio, di natura osservazionale di coorte prospettica (protocollo n 154/2015/U/Oss), i neonati sono stati arruolati secondo i seguenti criteri: nascita pretermine (e.g. < 37 settimane di gestazione) presso il Policlinico S Orsola-Malpighi di Bologna nel periodo 01/06/2016 e 31/12/2016, peso alla nascita $\leq 1,500$ g, ricovero presso il reparto di Terapia Intensiva Neonatale (TIN) dello stesso ospedale e ottenimento del consenso informato da parte dei genitori. Sono stati esclusi i pazienti deceduti nelle prime 48 ore di vita, neonati con documentata presenza di malformazioni dell'apparato urinario, cardiopatie o quadro sindromico. Per ogni paziente, sono stati raccolti i dati sull'età gestazionale (EG), peso alla nascita, presenza o meno di gemellarità, Apgar score a 1 e 5 minuti, l'eventuale decesso durante il ricovero in TIN, e terapie farmacologiche impiegate durante la gravidanza, condizioni cliniche riscontrate alla nascita e durante il periodo di ricovero ritardo della crescita intrauterina (IURG), asfissia perinatale, pervietà del Dotto di Botallo, distress respiratorio, e terapie farmacologiche impiegate durante la gravidanza.

Fattori di rischio per l'insorgenza di danno renale

Per ogni paziente e per la durata dello studio (primi tre settimane di vita), sono state registrate le condizioni patologiche associate all'aumento del rischio di danno renale (ritardo della crescita intrauterina (IURG), asfissia perinatale, pervietà del Dotto di Botallo, distress respiratorio), e gli interventi farmacologici, secondo la classificazione anatomica, terapeutica e chimica (Anatomical Therapeutic Classification, ATC). In particolare, sono stati registrati i farmaci in grado di alterare la funzionalità renale: amikacina (J01GB06), ampicillina (J01CA01), claritromicina (J01FA09), eritromicina (J01FA01), piperacillina (J01CR05), vancomicina (J01XA01), amfotericina B (J02AA01), furosemide (C03CA01), ibuprofene (M01AE01), e indometacina (M01AB01). La co-

somministrazione di almeno due dei principi attivi sopraelencati per una durata superiore a 24h è stata identificata come fattore di rischio di danno renale. È noto infatti che, il rischio nefrotossico non è legato alla singola somministrazione di un potenziale agente nefrotossico, ma alla combinazione di questi farmaci per più giorni ¹⁹.

Raccolta dei campioni ematici e urinari

I campioni ematici dei pazienti in studio sono stati raccolti contestualmente ai prelievi di routine previsti in TIN e per un massimo di due volte la settimana, durante tutto il periodo di studio (21 giorni). Ad ogni prelievo è stato raccolto 1 mL di sangue venoso periferico dal tallone del neonato in provette Vacuette con EDTA; da questi campioni, il siero è stato separato mediante centrifuga a 2500 rpm per 15 minuti e successivamente analizzate per ottenere le concentrazioni di creatinina serica (sCr).

La raccolta dei campioni urinari è stata effettuata due volte alla settimana durante i primi 21 giorni di vita dei pazienti, mediante l'utilizzo di garze sterili posizionate all'interno del pannolino. I campioni sono stati centrifugati per 10 minuti a 1500 rpm ed il surnatante prelevato e conservato a -20°C per poi essere analizzato per ottenere le concentrazioni di CysC, NGAL, EGF e OPN, e UMOD.

Analisi dei campioni

La creatinina sierica è stata analizzata immediatamente dopo centrifuga utilizzando il metodo Jaffe; i valori di CysC sierica sono stati ottenuti attraverso il metodo PENIA (particle-enhanced nephelometric immunoassay).

Le concentrazioni urinarie di CysC, NGAL, EGF e OPN, e UMOD sono state ottenute mediante l'analisi con kit Milliplex Map Human Kidney Injury Magnetic Bead Panel 2 e 3 (Aurogene srl).

Definizione di alterazione della funzionalità renale

I neonati sono stati suddivisi in due gruppi (AFR e NAFR), secondo la presenza o meno di alterazione di funzionalità renale (AFR). Questa alterazione è stata definita per: (i) assenza del normale calo fisiologico di creatininemia durante le prime settimane di vita e/o (ii) oliguria (diuresi < 1.0 mL/kg/h). Poiché i livelli di creatinina sierica nelle prime 48 ore di vita rispecchiano i valori materni, questi dati sono stati esclusi dalla valutazione.

Analisi statistiche

L'analisi descrittiva del campione è presentata come media \pm deviazione standard (ds) oppure numero e percentuale, a seconda della variabile; i livelli dei biomarcatori sono espressi come media \pm deviazione standard (ds). Per confrontare le caratteristiche tra i due gruppi di pazienti, è stata utilizzata l'analisi univariata (χ^2 test e Student *t* test). La significatività statistica è stata considerata per $p \leq 0.05$. Tutte le analisi sono state effettuate utilizzando il software R®.

4.4 Risultati

Popolazione di studio

In questo studio prospettico sono stati arruolati 21 pazienti, 5 dei quali hanno mostrato aumento delle concentrazioni di creatinina sierica e un neonato ha sperimentato oliguria; in tutti questi casi (6 pazienti, gruppo AFR), l'alterazione è stata registrata durante la prima settimana di vita. Le caratteristiche dei due gruppi in studio sono presentate in *Tabella 4.2*. Dalle analisi è emerso che l'età delle madri dei pazienti con AFR è inferiore rispetto al gruppo NAFR ($p=.03$), l'età gestazionale e il peso alla nascita sono inoltre risultati inferiori nel gruppo AFR rispetto al gruppo NAFR ($p=.02$ e $p=.02$). Tra le patologie considerate come fattore di rischio di danno renale, i

neonati con AFR hanno avuto più probabilità di avere sepsi ($p=.05$), mentre non sono emerse differenze per le altre condizioni patologiche.

Tabella 4.2 Caratteristiche materne e neonatali dei due gruppi di pazienti in studio.

	AFR (n=6)	NAFR (n=15)
Caratteristiche materne	Media (ds)	Media (ds)
Età, anni *	32 (3)	37 (8)
	N (%)	N (%)
Fumo in gravidanza	-	4 (27)
Iperensione in gravidanza	-	3 (20)
Minaccia di aborto	-	3 (20)
Uso steroidi in gravidanza	2 (33)	1 (7)
Uso stupefacenti in gravidanza	-	1 (7)
Caratteristiche dei neonati	N (%)	N (%)
Sesso maschile	4 (67)	10 (67)
Estrema prematurità (<28 settimane) *	4 (67)	2 (13)
VLBW (<1,000g alla nascita) *	4 (67)	2 (13)
Gemellarità	1 (17)	7 (47)
	Media (ds)	Media (ds)
Apgar score 1'	7 (1)	7 (2)
Apgar score 5'	9 (1)	9 (1)
Condizioni patologiche	N (%)	N (%)
IURG	-	1 (7)
Asfissia perinatale	-	-
Distress respiratorio	5 (83)	14 (93)
Pervietà dotto di Botallo	2 (33)	4 (27)
Sepsi *	3 (50)	1 (7)

* $p \leq .05$ e $> .01$

Esposizione a farmaci potenzialmente nefrotossici

Durante la prima settimana di vita, per tutti i neonati in studio è stata effettuata la profilassi antibatterica con ampicillina o la combinazione di ampicillina e amikacina, e solo in due casi questa combinazione è stata protratta anche durante la seconda settimana di vita. La combinazione di farmaci più frequente durante la seconda settimana di vita ha riguardato ancora la classe degli antibatterici, in particolare piperacillina e vancomicina, che in un solo caso si è protratta anche alla terza settimana di vita (*Tabella 4.3*). La durata media delle somministrazioni è stata di due giorni e, solo nel caso di combinazioni con piperacillina, la durata è stata di 5 giorni. Non sono emerse differenze tra i gruppi per l'esposizione a combinazioni di farmaci.

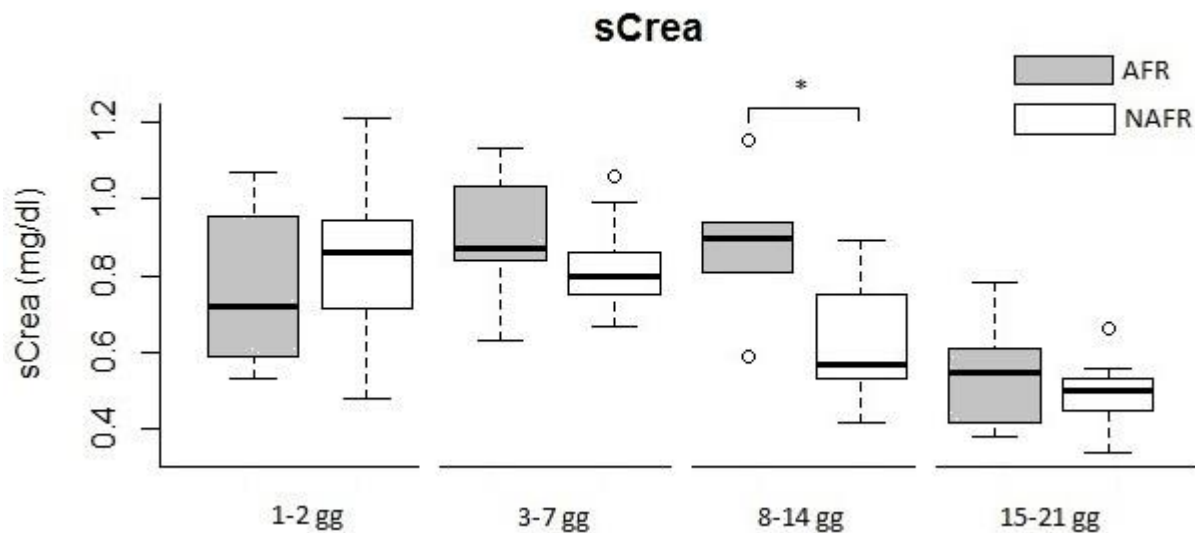
Tabella 4.3 Esposizione a combinazioni di farmaci, durata trattamento > 24h

	AFR (n=6)		NAFR (n=15)	
	N (%)	durata media (giorni)	N (%)	durata media (giorni)
<i>Prima settimana</i>				
Ampicillina+Amikacina	2 (33)	2	5 (31.3)	2
Ampicillina+Amikacina+Ibuprofene	1 (17)	2	1 (7)	2
<i>Seconda settimana</i>				
Ampicillina+Amikacina	1 (17)	2	1 (7)	
Ampicillina+Furosemide	-		1 (7)	2
Piperacillina+Vancomicina	1 (17)	5	-	
Piperacillina+Vancomicina+Claritro	1 (17)	2	-	
<i>Terza settimana</i>				
Piperacillina+Vancomicina+Claritro	1 (17)	5	-	

Funzionalità renale secondo i parametri di creatininemia, diuresi e cistatina C sierica nelle prime tre settimane di vita

Le concentrazioni medie di creatinina sierica nei neonati con AFR sono più elevate di quelle degli altri neonati durante le tre settimane di vita, come prevedibile per la definizione di alterazione renale scelta in questo protocollo. La differenza tra i gruppi è significativa alla seconda settimana di vita ($p=.02$); inoltre, il calo fisiologico apprezzabile nei pazienti NAFR è visibile nei neonati AFR solo a partire dalla terza settimana di vita (Figura 4.1).

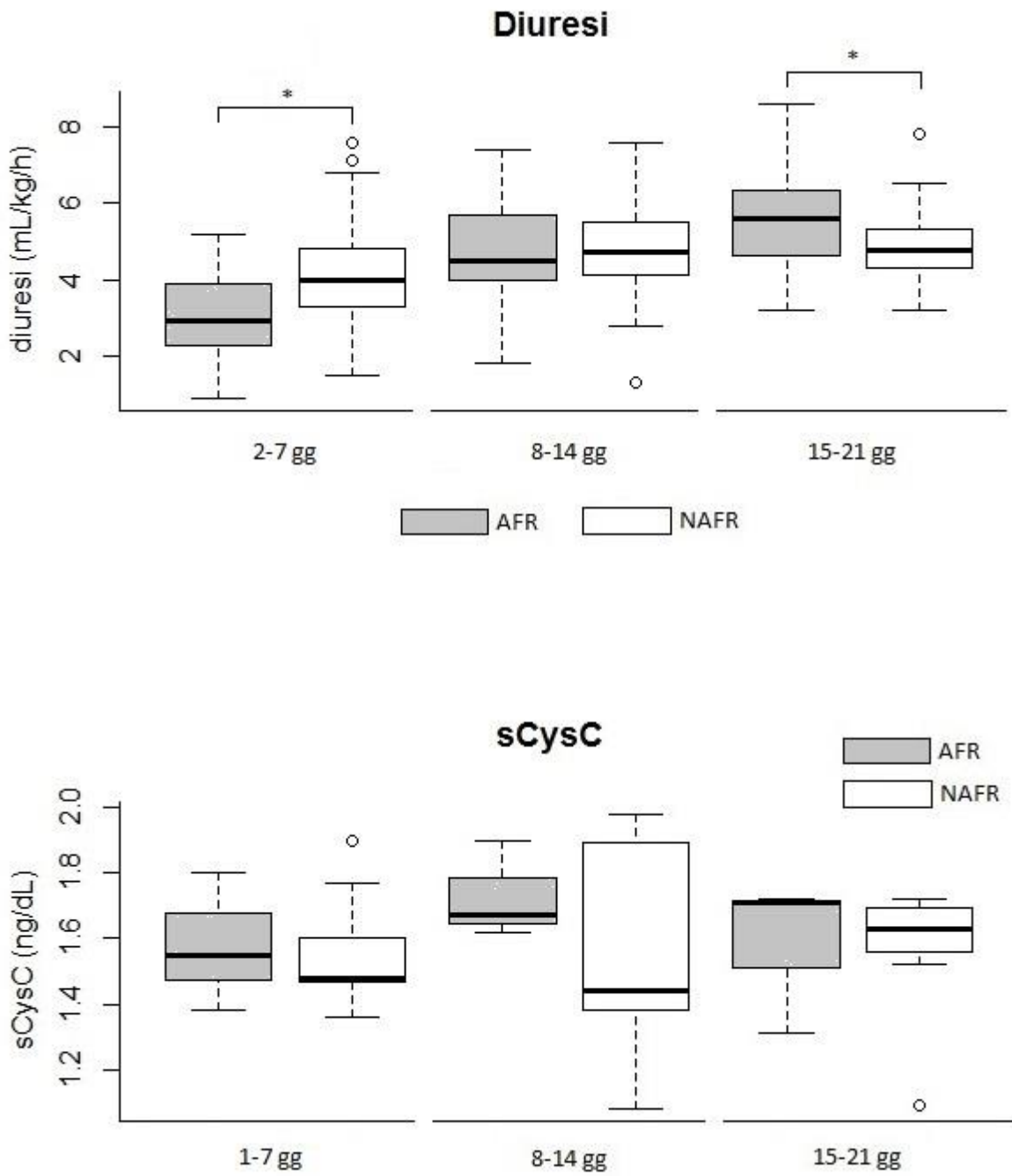
Figura 4.1 Box plot dei valori di creatininemia durante le prime tre settimane di vita nei due gruppi di pazienti ($*p<.05$).



I valori di creatininemia, diuresi e cistatina C sierica nelle prime tre settimane di vita nei neonati dei gruppi AFR e NAFR sono rappresentati nella Figura 4.2.

Nei pazienti con alterata funzionalità renale, la diuresi è risultata inferiore nella prima settimana di vita ($p<.001$) e superiore invece nella terza settimana di vita ($p=.005$) rispetto al gruppo NAFR. Per quanto riguarda i valori medi di cistatina C sierica, questi sono paragonabili tra i due gruppi nell'arco dell'intero periodo di studio.

Figura 4.2. Box plot dei valori di diuresi e cistatina C sierica nei due gruppi di pazienti durante le prime tre settimane di vita (* $p < .05$)



4.5 Discussione

In questo studio prospettico, il 28.6% dei neonati pretermine ricoverati presso la Terapia Intensiva Neonatale ha sperimentato alterazioni della funzionalità renale, in tutti i casi registrata nei primi sette giorni dopo la nascita. I pazienti del gruppo AFR hanno età gestazionale e peso alla nascita inferiori rispetto al gruppo NAFR, inoltre, quasi la totalità dei pazienti AFR è nato estremamente pretermine (età gestazionale < 28 settimane) e con peso alla nascita estremamente basso (ELBW, < 1,000g). I due gruppi sono invece comparabili per le caratteristiche pre-natali.

Fattori di rischio per l'insorgenza di danno renale

Tra i fattori di rischio di danno renale indagati in questo studio, oltre alla prematurità, solamente l'incidenza di sepsi è risultata significativamente superiore nel gruppo AFR rispetto al gruppo NAFR. Nessuno dei neonati ha sofferto di asfissia perinatale, mentre la quasi totalità dei casi ha sofferto di distress respiratorio. La sepsi è un noto fattore di rischio per lo sviluppo di danno renale acuto nella popolazione neonatale, responsabile del 78% dei casi²⁰; i neonati con sepsi hanno una maggior predisposizione a sviluppare danno renale acuto non solo come conseguenza dell'ipotensione associata alla risposta sistemica, ma anche per un danno diretto al rene²⁰.

Dai nostri risultati non sono emerse differenze tra i gruppi per esposizione a farmaci nefrotossici; sebbene a tutti i neonati in studio è stato somministrato un principio attivo con nota nefrotossicità, la combinazione di questi è avvenuta nella minoranza dei casi ed è stata in media di 2 giorni. Solamente un altro studio ha indagato finora le conseguenze cliniche dell'esposizione a combinazioni di farmaci nefrotossici (aminoglicosidi e diuretici) in neonati ricoverati presso la TIN, mostrando come cicli superiori ai 4.5 giorni siano associati ad un aumento del rischio di danno renale acuto¹⁹. Nel presente studio, le combinazioni di farmaci hanno riguardato nella

quasi totalità dei casi principi attivi antibatterici e per una durata media di somministrazione di 2 giorni.

Funzionalità renale nelle prime tre settimane di vita

Le analisi effettuate hanno permesso di ottenere i range di concentrazione di creatininemia, cistatina C sierica e i valori di diuresi nei due gruppi di neonati per le prime tre settimane di vita. Le concentrazioni medie di creatininemia nei pazienti NAFR mostrano un calo graduale durante le settimane, mentre nei pazienti AFR queste concentrazioni rimangono elevate fino alla seconda settimana, per poi raggiungere valori comparabili all'altro gruppo nella terza settimana. Le concentrazioni di creatininemia riportate in questo studio e la loro diminuzione nel gruppo NAFR sono in accordo con i risultati di recenti studi ^{21;22}; per quanto riguarda il gruppo AFR, i valori di creatininemia media alla prima e terza settimana sono comparabili ai risultati di precedenti ricerche ^{21;22}, non lo sono invece i valori alla seconda settimana. I livelli elevati di creatininemia alla seconda settimana nei pazienti AFR possono essere riconducibili alla diagnosi di sepsi (al nono giorno) per due dei neonati di questo gruppo, non sono infatti emerse differenze tra i gruppi per esposizione a combinazione di farmaci nefrotossici.

I valori medi di diuresi aumentano con l'avanzare dell'età postnatale nel gruppo AFR mentre rimangono costanti nel gruppo NAFR; inoltre, l'output urinario dei neonati AFR è risultato inferiore alla prima settimana e più elevato alla terza settimana, rispetto ai neonati NAFR. I valori di diuresi del gruppo AFR si discostano anche dai risultati di un precedente studio in neonati comparabili per età gestazionale e peso alla nascita²³; questi dati saranno verificati nella popolazione totale arruolata a fine protocollo.

Dai risultati delle analisi di CysC sierica non sono emerse differenze nelle concentrazioni medie tra i due gruppi durante le prime tre settimane di vita; i valori medi del gruppo NAFR rimangono costanti per tutto il periodo di studio, mentre nel gruppo AFR si è registrato un aumento, seppur

non statisticamente significativo, alla seconda settimana di vita. Questo aumento trova corrispondenza nel mancato calo di creatininemia alla stessa settimana, sottolineando l'alterazione della funzionalità renale. A differenza però della creatinina sierica, elevata nei primi giorni dopo la nascita e non permette quindi di apprezzarne un aumento conseguente a danno renale nelle prime settimane di vita, i livelli di CysC sierica non sono influenzati da quelli materni (non c'è passaggio attraverso la placenta), permettendo il monitoraggio della funzione renale anche nelle prime settimane dopo la nascita. I valori medi di cistatina C sierici ottenuti in questo studio si discostano dai risultati presenti in letteratura: Lee et al.²⁴ hanno riportato un aumento costante dei livelli di sCysC durante il primo mese di vita in neonati prematuri senza alterazioni renali, nel nostro studio, i valori di sCysC nel gruppo NAFR sono rimasti costanti durante le prime tre settimane di vita. Anche in questo caso, i dati ottenuti in questa analisi ad interim saranno verificati al completamento del protocollo.

I nostri risultati vanno letti alla luce di alcune limitazioni: questo studio è stato condotto in un singolo centro ospedaliero universitario Italiano, che può limitare la generalizzabilità dei risultati ad altre TIN internazionali; si tratta inoltre di una valutazione di metà studio di un protocollo tuttora in fase di arruolamento, i risultati qui ottenuti dovranno essere confermati alla conclusione del protocollo di studio.

Al completamento del protocollo, le analisi dei campioni urinari permetteranno di definire i range di concentrazione dei biomarcatori più promettenti (CysC, EGF, NGAL, OPN e UMOD) e valutarne la capacità di predire l'insorgenza di danno renale attraverso l'analisi della variazione di concentrazione di tali molecole rispetto agli standard.

Bibliografia

1. Schreuder MF, Bueters RR, Allegaert K. The interplay between drugs and the kidney in premature neonates. *Pediatr Nephrol* 2014;29:2083-2091.
2. Koralkar R, Ambalavanan N, Levitan EB, McGwin G, Goldstein S, Askenazi D. Acute kidney injury reduces survival in very low birth weight infants. *Pediatr Res* 2011;69:354-358.
3. Luyckx VA, Brenner BM. The clinical importance of nephron mass. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:898-910.
4. Lasaitiene D, Chen Y, Guron G et al. Perturbed medullary tubulogenesis in neonatal rat exposed to renin-angiotensin system inhibition. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:2534-2541.
5. Kent AL, Maxwell LE, Koina ME, Falk MC, Willenborg D, Dahlstrom JE. Renal glomeruli and tubular injury following indomethacin, ibuprofen, and gentamicin exposure in a neonatal rat model. *Pediatr Res* 2007;62:307-312.
6. Sutherland MR, Yoder BA, McCurnin D et al. Effects of ibuprofen treatment on the developing preterm baboon kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2012;302:F1286-F1292.
7. Liborio AB, Branco KM, Torres de Melo BC. Acute kidney injury in neonates: from urine output to new biomarkers. *Biomed Res Int* 2014;2014:601568.
8. Allegaert K, Mekahli D, van den AJ. Cystatin C in newborns: a promising renal biomarker in search for standardization and validation. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014;1-6.
9. Askenazi DJ, Koralkar R, Hundley HE et al. Urine biomarkers predict acute kidney injury in newborns. *J Pediatr* 2012;161:270-275.
10. La MG, Galletti S, Capelli I et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin at birth predicts early renal function in very low birth weight infants. *Pediatr Res* 2011;70:379-383.
11. Askenazi DJ, Montesanti A, Hunley H et al. Urine biomarkers predict acute kidney injury and mortality in very low birth weight infants. *J Pediatr* 2011;159:907-912.
12. Lorenzen JM, Hafer C, Faulhaber-Walter R et al. Osteopontin predicts survival in critically ill patients with acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:531-537.
13. El-Achkar TM, Wu XR, Rauchman M, McCracken R, Kiefer S, Dagher PC. Tamm-Horsfall protein protects the kidney from ischemic injury by decreasing inflammation and altering TLR4 expression. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008;295:F534-F544.
14. Mussap M, Fanos V. Neonatal nephrology and laboratory medicine: an effective interdisciplinary model to improve the outcome in neonatal intensive care unit. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011;24 Suppl 2:1-2.
15. Ceriotti F. Establishing pediatric reference intervals: a challenging task. *Clin Chem* 2012;58:808-810.
16. Colantonio DA, Kyriakopoulou L, Chan MK et al. Closing the gaps in pediatric laboratory reference intervals: a CALIPER database of 40 biochemical markers in a healthy and multiethnic population of children. *Clin Chem* 2012;58:854-868.

17. Sarafidis K, Tsepkentzi E, Diamanti E et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin to predict acute kidney injury in preterm neonates. A pilot study. *Pediatr Nephrol* 2014;29:305-310.
18. Girardi A, Raschi E, Galletti S et al. Drug-induced renal damage in preterm neonates: state of the art and methods for early detection. *Drug Saf* 2015;38:535-551.
19. Safina AI, Daminova MA, Abdullina GA. Acute kidney injury in neonatal intensive care: Medicines involved. *Int J Risk Saf Med* 2015;27 Suppl 1:S9-S10.
20. Selewski DT, Charlton JR, Jetton JG et al. Neonatal Acute Kidney Injury. *Pediatrics* 2015;136:e463-e473.
21. Weintraub AS, Blanco V, Barnes M, Green RS. Impact of renal function and protein intake on blood urea nitrogen in preterm infants in the first 3 weeks of life. *J Perinatol* 2015;35:52-56.
22. Bateman DA, Thomas W, Parravicini E, Polesana E, Locatelli C, Lorenz JM. Serum creatinine concentration in very-low-birth-weight infants from birth to 34-36 wk postmenstrual age. *Pediatr Res* 2015;77:696-702.
23. Gubhaju L, Sutherland MR, Horne RS et al. Assessment of renal functional maturation and injury in preterm neonates during the first month of life. *Am J Physiol Renal Physiol* 2014;307:F149-F158.
24. Lee JH, Hahn WH, Ahn J, Chang JY, Bae CW. Serum cystatin C during 30 postnatal days is dependent on the postconceptional age in neonates. *Pediatr Nephrol* 2013;28:1073-1078.

Capitolo 5

COMMENTO FINALE E PROSPETTIVE

I diversi approcci farmaco-epidemiologici intrapresi e discussi nella presente tesi hanno permesso, all'interno degli ambiti clinici affrontati, di raggiungere gli obiettivi del progetto di ricerca.

Nell'ambito dell'impatto dei farmaci psichiatrici assunti in gravidanza sullo sviluppo neonatale, è stato possibile monitorare l'evoluzione delle abilità interattive dei neonati dalla nascita fino ai sei mesi d'età, attraverso valutazioni settimanali con specifiche schede standardizzate. L'utilizzo di antidepressivi e di litio è stato associato a disturbi nello sviluppo neuro-comportamentale nel bambino fino a sei mesi di età, indipendentemente dall'esposizione ad altri psicofarmaci e dalla patologia psichiatrica materna. Per quanto riguarda gli antidepressivi, questi risultati sono in linea con le recenti avvertenze pubblicate dall'Agenzia Sanitaria Francese e dall'Agenzia Europea dei Medicinali. Lo *step* successivo di questo progetto di ricerca prevede la valutazione degli stessi bambini in età scolare, con l'obiettivo di confermare l'associazione tra esposizione ad antidepressivi e sviluppo di disturbi dello spettro autistico, nonché indagare ulteriormente l'impatto dell'esposizione a litio sullo sviluppo del bambino.

Lo studio di farmacoutilizzazione effettuato presso la Terapia Intensiva Neonatale ha permesso di ottenere un quadro sul reale impiego dei farmaci nella popolazione dei neonati pretermine, in termini di combinazione di principi attivi ed esposizione a farmaci con potenzialità nefrotossiche. Questo studio ha rilevato come i neonati di peso inferiore alla nascita abbiano ricevuto un maggior numero di farmaci in associazione, la maggior parte dei quali potenzialmente nefrotossici. A partire da questi risultati, si sta progettando una ulteriore indagine delle condizioni cliniche generali e della funzionalità renale di questi bambini, che attualmente sono in

età scolare (4-6 anni), al fine di valutare l'incidenza di danni renali cronici legati specificatamente alla prematurità o alle terapie farmacologiche ricevute nelle prime settimane di vita.

I risultati dello studio di farmacoutilizzazione hanno inoltre supportato la pianificazione dello studio prospettico per l'indagine dei fattori di rischio di insorgenza di alterazioni della funzionalità renale nei neonati pretermine. I risultati ottenuti hanno permesso di definire i range di concentrazione di creatininemia, cistatina C sierica e valori di diuresi nei neonati con alterazione della funzionalità renale e non, nelle prime tre settimane di vita. Questo studio, tuttora in fase di completamento, ha previsto la raccolta sistematica di campioni urinari per tutti i pazienti, che saranno analizzati per ottenere le concentrazioni dei biomarcatori più promettenti (CysC, EGF, NGAL, OPN e UMOD). Questo permetterà di (i) definire i range di concentrazioni dei biomarcatori nelle prime settimane di vita dei pazienti, (ii) di valutarne la capacità di predire l'insorgenza di danno renale, attraverso l'analisi della variazione di concentrazione di tali molecole rispetto agli standard di creatinina e cistatina C sierica, nonché del volume urinario, e (iii) il ruolo della terapia farmacologica e della nutrizione sulle variazioni della funzione renale.

In conclusione, la presente tesi ha mostrato come aumentare le conoscenze sul profilo rischio-beneficio dei farmaci in neonatologia richieda differenti approcci farmaco-epidemiologici. L'applicazione di questi approcci in consorzi multicentrici e internazionali potrebbe incrementare la potenzialità di queste tecniche nell'identificare e comparare la pratica clinica e i relativi *outcomes* nei diversi ambiti.



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

**Al Collegio Docenti del Dottorato di Ricerca in
"Scienze Farmacologiche e Tossicologiche, dello Sviluppo e del Movimento Umano"**

**Presentazione della Candidata
Dott.ssa ANNA GIRARDI**

Titolo tesi di Dottorato: ***"Approcci farmaco-epidemiologici per la valutazione del rapporto rischio-beneficio dei farmaci nella popolazione neonatale"***

Tutor: Prof. Fabrizio De Ponti

La Dott.ssa Anna Girardi si laureò con votazione 110/110 in Farmacia, classe 14/S Farmacia e Farmacia Industriale, presso l'Università di Bologna nel 2012, conseguendo l'abilitazione alla professione di Farmacista a luglio dello stesso anno. L'anno successivo manifestò interesse per la ricerca in farmacologia clinica nell'ambito pediatrico, inizialmente come Laureato Frequentatore e successivamente vincendo un concorso per l'attribuzione di una Borsa di Studio presso l'Università di Bologna dal titolo *"Valutazione post-marketing del rapporto rischio-beneficio dei farmaci con focus nella popolazione pediatrica"* sotto la mia supervisione.

Nel dicembre del 2013 fu ammessa al XXIX ciclo del Dottorato di Ricerca in "Scienze Farmacologiche e Tossicologiche, dello Sviluppo e del Movimento umano" (durata del Dottorato: 3 anni) dell'Università di Bologna, nell'ambito del quale la candidata ha svolto con diligenza e puntualità tutte le attività previste presso l'Unità di Farmacologia del Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, sotto la mia supervisione.

Da gennaio 2016 a luglio 2016, la Dott.ssa Girardi ha svolto un periodo di ricerca all'estero come *visiting PhD student* presso l'Unità di "Farmaco-epidemiologia e valutazione dell'impatto dei farmaci sulla salute della popolazione", diretto dal Prof. Antoine Pariente, Université de Bordeaux - CHU de Bordeaux (Hôpital Pellegrin), ricevendo il finanziamento da parte della Società Italiana di Farmacologia, Programma Marco Polo del Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche e dal Progetto Unipharma-Graduates (Sapienza Università di Roma), quest'ultimo successivamente rifiutato per incompatibilità con altri finanziamenti ricevuti.

Durante gli anni di Dottorato di Ricerca, la Dott.ssa Girardi ha lavorato con assiduità ed interesse, proseguendo le ricerche già intraprese nel periodo precedente il dottorato nel campo della ricerca farmaco-



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

epidemiologica nella popolazione fetale e neonatale, con lo scopo di aumentare le conoscenze sul rischio-beneficio dei farmaci in questo ambito.

In particolare, la Dott.ssa Girardi si è focalizzata sui tre principali ambiti di studio: (i) impatto dell'esposizione a psicofarmaci nella vita fetale sullo sviluppo neuro-comportamentale nei primi sei mesi di vita, (ii) pattern di utilizzo dei farmaci in neonati prematuri ricoverati in Terapia Intensiva Neonatale, e (iii) valutazione della funzionalità renale in neonati prematuri e ruolo dei farmaci nell'insorgenza di danno renale. L'applicazione dei diversi approcci farmaco-epidemiologici, ha permesso di fornire risultati utili alla pratica clinica, specialmente per quanto riguarda la sicurezza d'uso di psicofarmaci in gravidanza.

Nel corso dei tre anni di Dottorato di Ricerca, le attività della Dott.ssa Girardi hanno riguardato, in particolar modo, la stesura e coordinamento di due protocolli di ricerca clinica, approvati dal Comitato Etico competente (34/2015/U/Oss, 154/2015/U/Oss), la raccolta e l'analisi dei dati dei progetti in collaborazione con i medici dell'U.O. Neonatologia del Policlinico S. Orsola-Malpighi di Bologna. Tale percorso le ha consentito di acquisire esperienza nella ricerca farmacologica, affinando le conoscenze sull'utilizzo di software per l'analisi dei dati (software statistici R e SAS).

Il progetto dal titolo "Studio per l'identificazione di nuovi biomarcatori per la diagnosi precoce di danno renale acuto in neonati prematuri" (n. protocollo 154/2015/U/Oss) ha ottenuto il finanziamento da parte della Fondazione Del Monte di Bologna e Ravenna (FDM/384).

Le competenze tecniche acquisite nel corso dell'internato di Dottorato, unite alla capacità di analisi critica dei risultati sperimentali, hanno permesso alla Dott.ssa Girardi di condurre il suo progetto in piena sinergia con gli altri componenti del nostro *team* di ricerca. Il suo impegno è stato coronato dalla presentazione dei dati del progetto a congressi sia nazionali sia internazionali e da tre pubblicazioni scientifiche come primo autore su riviste internazionali.

Nel corso dei primi due anni di Dottorato, la Dott.ssa Girardi ha avuto modo, grazie anche all'approvazione da parte del Coordinatore del Dottorato, di approcciarsi alla ricerca clinica in fasi II e III ricoprendo il ruolo di Coordinatore di Studi Clinici presso l'U.O. Cardiologia dell'Ospedale Infermi di Rimini.

Considerando l'interesse, l'impegno e l'autonomia mostrati nel condurre le proprie ricerche e i risultati conseguiti, si ritiene che la candidata Anna Girardi sia pienamente meritevole di conseguire il titolo di Dottore di Ricerca in Scienze farmacologiche, Tossicologiche, dello Sviluppo e del Movimento umano.



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

Pubblicazioni nei tre anni di Dottorato di Ricerca

1. **Girardi A**, Piccinni C, Raschi E, Koci A, Vitamia B, Poluzzi E, De Ponti F. Use of phytoestrogens and effects perceived by postmenopausal women: result of a questionnaire-based survey. **BMC Complement Altern Med** 2014 Jul 23;14(1):262.
2. **Girardi A**, Raschi E, Galletti S, Poluzzi E, Faldella G, Allegaert K, De Ponti F. *Drug-induced renal damage in preterm neonates: state of the art and methods for early detection*. **Drug Safety**, 2015 Apr 12. DOI 10.1007/s40264-015-0288-6.
3. **Girardi A**, Raschi E, Galletti S, Allegaert K, Poluzzi E, De Ponti F. *Drug-induced renal injury in neonates: challenges in clinical practice and perspectives in drug development*. **Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology** 2017 Jan,31 DOI:10.1080/17425255.2017.1290081.
4. **Girardi A**, Galletti S, Raschi E, Poluzzi E, Faldella G, De Ponti F. *Pattern of drug use and potential nephrotoxicity among preterm neonates: results from an Italian Neonatal Intensive Care Unit*. **Italian Journal of Pediatrics** 2017, Accepted (ITJP-D-16-00253R2).
5. **Girardi A**, Pamburn E, Bales M, Verdoux H, Sutter-Dallay A-L. *Impact of prenatal exposure to psychotropic drugs on 0-6 months' interactive skills in infants of mothers with serious mental illness*. Submitted

Comunicazioni a congressi

1. **Girardi A**, Piccinni C, Montardi G, Galligani F, Tarricone I, Romagnoli G, Donegani I, Berardi D, Fioritti A, Poluzzi E, De Ponti F. Involvement of patients and their families in treatment choices in a psychiatric setting. National Meeting of the Italian Society of Pharmacology (SIF), October 23-26, 2013, Torino (Italy).
2. Piccinni C, Lenzi J, **Girardi A**, Perrone E, Rucci P, Poluzzi E, Castaldini I, Protonotari A, Fantini MP. Determinants of non-adherence to evidence-based therapies after acute



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

myocardial infarction. EuroDURG Meeting, August 27-29, 2014, Groningen (The Netherlands).

3. **Girardi A.** Preterm neonate exposure to pharmacological treatments in an Italian neonatal intensive care unit. PhD Students National Meeting of the Italian Society of Pharmacology (SIF), 2014, Rimini (Italy).
4. **Girardi A,** E. Raschi, E. Poluzzi, M. Lorenz, S. Galletti, G. Faldella, F. De Ponti. Multi-medication in an Italian Neonatal Intensive Care Unit: focus on drugs with nephrotoxic potential. National Meeting of the Italian Society of Pharmacology (SIF), October 27-30, 2015, Napoli (Italy).
5. **Girardi A,** E. Pamburn , M. Bales , H. Verdoux , A.L. Sutter-Dallay. Behavioural teratogenicity of psychotropic drugs: results from the Francophone mother-baby units database. XIX Seminar of the Italian Society of Pharmacology (SIF), September 20-22, 2016, Rimini (Italy).