

REGIONE DEL VENETO



ULSS7  
PEDEMONTANA

Via dei Lotti, n. 40  
36061 Bassano del Grappa (VI)  
Codice fiscale e partita IVA 00913430245

N. 239 DEL 10/02/2023

DELIBERAZIONE  
del

## ***DIRETTORE GENERALE***

Nominato con D.P.G.R. n. 26 del 26/02/2021

Coadiuvato dai sigg.:

DIRETTORE AMMINISTRATIVO

dott.ssa MICHELA CONTE

DIRETTORE SANITARIO

dr. ANTONIO DI CAPRIO

DIRETTORE DEI SERVIZI SOCIO – SANITARI

dott.ssa ALESSANDRA CORO'

OGGETTO: AUTORIZZAZIONE ALLA CONDUZIONE DELLO STUDIO CLINICO NO-PROFIT "UTILIZZO DELL'ECOGRAFIA POLMONARE PER IDENTIFICARE I NEONATI PREMATURI CHE NECESSITANO DI TERAPIA CON SURFATTANTE"

IL DIRETTORE GENERALE  
DELL'AZIENDA ULSS 7 PEDEMONTANA  
dott. Carlo Bramezza

*Documento informatico firmato digitalmente ai sensi del D. Lgs n. 82/2005, del T.U. n. 445/2000 e norme collegate, il quale sostituisce il documento cartaceo e la firma autografa; il documento informatico è conservato digitalmente negli archivi informatici dell'Azienda.*

Proponente: UOC AFFARI GENERALI  
Anno Proposta: 2023    Numero Proposta: 242/23

*Il Dirigente, Direttore dell'UOC Affari Generali, nonché Responsabile del procedimento, attesta che la presente proposta di deliberazione è stata regolarmente istruita nel rispetto della vigente normativa nazionale, regionale e regolamentare: f.to Cristiano Galizian*

---

Il Direttore dell'U.O.C. Affari Generali relaziona quanto segue.

Premesso che:

- con deliberazione n. 316 del 31.03.2017 si è provveduto ad istituire, ai sensi della deliberazione della Giunta Regionale del Veneto n. 2174 del 23.12.2016, recante “Disposizioni in materia sanitaria connesse alla riforma del sistema sanitario regionale approvata con L.R. 25 ottobre 2016 n. 19”, il Nucleo per la Ricerca Clinica (N.R.C.) dell'Azienda ULSS7 Pedemontana;
- la citata DGRV n. 2174/2016, Allegato L, richiama l'applicazione della disciplina regionale in materia di sperimentazione clinica (DGR n. 1066/2013 e DGR n. 925/2016), che prevede l'istituzione di un N.R.C. per ciascuna Azienda ULSS della Regione;
- la DGR n. 1066/2013 (Allegato B) prevede che il N.R.C. sia istituito preferibilmente “ presso il Servizio di Farmacia Ospedaliera ovvero Servizio Farmaceutico territoriale ovvero Servizio di Farmacologia delle istituzioni sanitarie, fermo restando i criteri di indipendenza e di assenza di conflitti di interesse” e sia composto “ da professionalità multidisciplinari appartenenti all'ambito sanitario, epidemiologico-statistico, etico-giuridico e organizzativo-gestionale”;
- con deliberazione n. 1477 del 05/08/2022 è stato approvato, in aggiornamento della disciplina aziendale regolata con la deliberazione n. 453 del 28/05/2014, il Regolamento aziendale sulla gestione delle sperimentazioni cliniche profit e no-profit, comprensivo anche della regolamentazione dei fondi per la gestione della ricerca con determinazione delle quote dei fondi stessi e fissazione dei criteri per l'attribuzione dei compensi;
- con deliberazione n. 1684 del 09/09/2022 sono stati aggiornati i componenti del Nucleo per la Ricerca Clinica Aziendale (N.R.C.) ai sensi della DGRV n. 2174 del 23/12/2016.

Rilevato che:

- in data 26.10.2022, ns. prot. 93928, il dr. Carlo Alberto Forcellini dell'Azienda Ospedaliero Universitaria di Verona ha chiesto a questa Azienda di partecipare alla sperimentazione clinica dal titolo “*utilizzo dell'ecografia polmonare per identificare i neonati prematuri che necessitano di terapia con surfattante – TUS Study*”:

#### SCHEDA STUDIO CLINICO

Titolo	Autorizzazione alla conduzione dello studio clinico no-profit “ <i>utilizzo dell'ecografia polmonare per identificare i neonati prematuri che necessitano di terapia con surfattante – TUS Study</i> ”:
Codice Protocollo	TUS Study
Strutture interessate	U.O.C. Pediatria - Terapia intensiva neonatale P.O. Santorso
Sperimentatore Principale	dr. Massimo Scollo - dirigente medico - Direttore dell'U.O.C. Pediatria e Terapia Intensiva Neonatale del P.O. Santorso

Co sperimentatori	dr.ssa Francesca Vallortigara – dirigente medico dell'U.O.C. Pediatria P.O. Santorso
Promotore e Centro Coordinatore	Azienda Ospedaliera Università degli studi di Verona - dr. Carlo Alberto Forcellini dell'U.O.S.D. Trasporto Neonatale e Pediatrico

- è stato individuato, quale Responsabile dello studio presso questa Azienda, il dr. Massimo Scollo – Dirigente medico - Direttore dell'U.O.C. Pediatria del P.O.Santorso;
- in data 20/12/2022, ns. prot. 111949 del 22/12/2022 il dr. Massimo Scollo ha chiesto la valutazione e l'autorizzazione allo svolgimento dello studio.

Tenuto conto che:

- il N.R.C. Aziendale, nella sua composizione prevista dalla deliberazione n. 1684 del 09/09/2022, in data 21.12.2022 ha attestato - considerata la regolarità della documentazione presentata dallo sperimentatore - la fattibilità locale della ricerca sopra citata;
- il Comitato Etico per le sperimentazioni Cliniche della Provincia di Vicenza (CESC) in occasione della seduta del 10/01/2023, nota ns. prot. 10005 del 03/02/2023, ha espresso il proprio parere favorevole alla conduzione dello studio clinico presso l'U.O.C di Pediatria del P.O. Santorso;
- trattasi di uno studio sperimentale no-profit senza farmaco e dispositivo, prospettico, multicentrico su neonati pretermini da 23+0 a 36+6 settimane gestazionali in ventilazione non invasiva mediante ( nCPAP /NIPPV (PEEP minima 6 cmH20) ricoverati presso le Terapie Intensive;
- lo studio si propone di validare un nuovo score polmonare ecografico semplificato per la diagnosi di Sindrome da Distress Respiratorio (RDS), per confrontare nel neonato pretermine < 34 settimane, l'accuratezza diagnostica del TUS score con quella del LUS score nel predire precocemente la necessità di somministrazione di surfattante definita dai parametri clinici (FIO2>30%) derivanti dalle linee guide europee;
- la sindrome da distress respiratorio (RDS) rappresenta la causa più frequente di insufficienza respiratoria neonatale ed è causata primariamente da un'inadeguata produzione e/o secrezione di surfattante. L'introduzione della terapia con surfattante, associata alla profilassi steroidea, ha drasticamente cambiato il decorso di questa malattia;
- la diagnosi di RDS è complessa e negli ultimi anni l'ecografia toracica ha aiutato ad identificare i pazienti che necessitano di trattamento con surfattante;
- la durata dello studio è di 24 mesi per un totale di 25 pazienti per Centro;
- data l'assenza di trattamenti non previsti dalla normale pratica clinica, non è necessaria la polizza assicurativa.

Per quanto sopra, il Direttore dell'U.O.C. Affari Generali, propone di autorizzare lo studio clinico dal titolo *“Utilizzo dell'ecografia polmonare per identificare i neonati prematuri che necessitano di terapia con surfattante – TUS Study”* presso l'U.O.C di Pediatria del P.O. Santorso sotto la Responsabilità del dr. Massimo Scollo, Direttore della struttura citata

#### IL DIRETTORE GENERALE

Vista la relazione e la proposta del Responsabile del procedimento;

Dato atto che il responsabile del Servizio competente ha attestato l'avvenuta regolare istruttoria della pratica, in ordine alla compatibilità con la vigente legislazione statale, regionale e regolamentare;

Visti:

- il decreto ministeriale 15/07/1997;
- la circolare del Ministero della Salute 02/09/2002 n. 6;
- il D.lgs 24/06/2003, n. 211;
- il decreto ministeriale 17/12/2004;
- la DGRV 28/12/2006, n. 4430;
- il decreto ministeriale 12/05/2006;
- il D.lgs 6/11/2007, n. 200;
- il decreto ministeriale 21/12/2007;
- la determinazione AIFA 20/03/2008;
- la DRGV 07/10/2008, n. 2855;
- la Legge 08/11/2012, n. 189 – Decreto Balduzzi;
- il decreto del Ministero della Salute 08/02/2013;
- la DRGV 28/06/2013 n. 1066;
- il D.M. 30/11/2021

Acquisito il parere favorevole del Direttore Amministrativo, Sanitario e dei Servizi Socio-Sanitari, per quanto di rispettiva competenza

#### DELIBERA

1. di prendere atto che il Comitato Etico per le Sperimentazioni Cliniche della Provincia di Vicenza (CESC) in occasione della seduta del 10.01.2023 ha espresso parere favorevole in ordine alla conduzione dello studio clinico *“Utilizzo dell’ecografia polmonare per identificare i neonati prematuri che necessitano di terapia con surfattante – TUS Study”* come da documentazione agli atti del presente provvedimento;
2. di autorizzare, per quanto in premessa illustrato, lo svolgimento dello studio sotto la diretta responsabilità del dr. Massimo Scollo, Direttore dell’U.O.C. Pediatria del P.O. Santorso, in collaborazione con la dr.ssa Francesca Vallortigara - dirigente medico presso la medesima struttura;
3. di dare atto che il dr. Massimo Scollo e la dr.ssa Francesca Vallortigara sono autorizzati a svolgere l’attività di cui sopra durante l’attività istituzionale;
4. di dare atto che lo studio clinico dovrà essere eseguito secondo quanto previsto dal protocollo di studio, dalla normativa vigente in ambito di sperimentazioni e dalle norme di buona pratica clinica (GCP) che allegato alla presente deliberazione ne costituiscono parte integrante e sostanziale;
5. di dare atto che ai sensi dell’art.8 del Regolamento aziendale sulla gestione delle sperimentazioni cliniche (deliberazione n. 1477/2022):
  - a) il Responsabile della Sperimentazione durante il corso dello studio è tenuto a comunicare al CESC, per il tramite del NRC, le informazioni necessarie a consentire il periodico aggiornamento sull’andamento della ricerca, ogni evento o reazione avversa, l’interruzione anticipata di uno studio, con l’indicazione dettagliata dei motivi e degli eventuali risultati parziali ottenuti;
  - b) lo Sperimentatore si impegna a fornire annualmente al CESC un rapporto scritto sullo stato di avanzamento dello studio ( monitoraggio periodico) e una relazione analitica alla conclusione dello studio e pubblicazione se previsto;

6. di dare atto che dall'esecuzione del predetto studio non deriverà nessun onere aggiuntivo di spesa in capo all'Azienda ULSS7 Pedemontana;
7. di dare atto che il presente provvedimento è soggetto a pubblicazione ai sensi dell'art. 23, lettera d) del D.L.vo 14 marzo 2013 n. 33;
8. di dare atto che la presente deliberazione viene pubblicata all'albo del sito istituzionale dell'Azienda per 10 gg. continuativi, inviata contestualmente al Collegio Sindacale e diventa esecutiva il giorno stesso della sua pubblicazione come da norma regolamentare approvata con deliberazione n. 1386 del 22/07/2022.

**Utilizzo dell'ecografia polmonare per identificare i neonati prematuri che necessitano di terapia con surfattante.**

**Versione 1.1 del 24/02/2022**

**SIGLA studio: TUS study**

**Principal investigator: Carlo Alberto Forcellini;**

**UOC: USD Trasporto Neonatale e Pediatrico**

**Promotore: AOUI Verona**

**INDICE**

- 1. Elenco Abbreviazioni**
- 2. Background e rationale**
- 3. Obiettivo dello studio**
  - a. endpoint primario
  - b. endpoints secondari
- 4. Materiali e metodi**
  - a. Disegno dello studio e setting
  - b. Popolazione
    - i. criteri di inclusione
    - ii. criteri di esclusione
  - c. Operatori
  - d. Ecografia polmonare e TUS score
  - e. Dati rilevati
  - f. Procedure
- 5. Numerosità campionaria**
- 6. Analisi statistica**
- 7. Durata dello studio**
- 8. Data management e procedure per garantire la confidenzialità del dato**
- 9. Considerazioni etiche**
  - a. Assicurazione
  - b. Conflitto di interessi
- 10. Riferimenti bibliografici**

## 1. Elenco Abbreviazioni:

- RDS: respiratory distress syndrome
- VLBW: very low birth weight
- CLD: chronic lung disease
- CPAP: continuous positive airway pressure
- TTN: tachipnea transitoria del neonato
- PNX: Pneumothorax
- LUS: lung ultrasound
- MAP: mean airway pressure
- PEEP: positive end expiratory pressure
- EOS: early onset sepsis
- TUS: thoracic ultrasound
- NIPPV: non invasive pressure positive ventilation
- LP: linea pleurica
- LISA: less invasive surfactant administration
- TIN: Terapia Intensiva Neonatale

## 2. Background e razionale

La sindrome da distress respiratorio (RDS) rappresenta la causa più frequente di insufficienza respiratoria neonatale ed è causata primariamente da un'adeguata produzione e/o secrezione di surfattante.

La sua incidenza risulta pertanto inversamente proporzionale all'età gestazionale del neonato, raggiungendo il 60-70% sotto le 26 settimane gestazionali. Circa il 50% dei neonati Very Low Birth Weight (VLBW, peso < 1500g) presenta la malattia alla nascita con una mortalità che raggiunge il 6%. Notevole interesse ha suscitato recentemente anche la classe di late preterm (34-37 settimane gestazionali) che presenta un'incidenza di RDS del 2-8% dei casi, con manifestazioni cliniche spesso più tardive e con un processo diagnostico differenziale che include altre patologie polmonari.

L'introduzione della terapia con surfattante (fin dagli inizi degli anni '90) associata alla profilassi steroidea ha drasticamente cambiato il decorso di questa malattia, migliorato la sopravvivenza, ridotto la mortalità e la morbilità anche ad età gestazionali molto basse. In merito alla terapia con surfattante alcuni aspetti rimangono tuttora oggetto di discussione, tra cui la modalità ed i tempi di somministrazione. L'utilizzo della pressione positiva continua CPAP fin dalla sala parto riduce la necessità di surfattante e ventilazione

meccanica nella RDS. Al momento le ultime linee guida europee del 2019 raccomandano la somministrazione di surfattante precoce (meglio entro le prime 3 ore di vita) a tutti i neonati prematuri che richiedano intubazione in sala parto oppure a tutti i neonati in ventilazione non invasiva (NIV) che abbiano necessità di  $F_{iO_2} \geq 30\%$ . Questo approccio ha dimostrato ridurre la mortalità, l'incidenza di air leak e di chronic lung disease (CLD).

Il processo diagnostico del neonato con distress respiratorio spesso però non permette di arrivare ad una diagnosi di certezza, ancor meno entro le prime ore di vita.

La diagnosi di RDS infatti rimane ad oggi spesso probabilistica. Sebbene l'RDS rimanga primariamente dovuta all'immaturità polmonare e al deficit di surfattante che provoca un'insufficienza respiratoria nelle prime ore di vita, la descrizione classica di RDS è cambiata negli ultimi anni come pure l'approccio al neonato con RDS. Il quadro radiografico polmonare a "vetro smerigliato" ormai si riscontra raramente grazie alla somministrazione precoce di surfattante e all'utilizzo precoce della pressione positiva continua (CPAP). Le definizioni basate sui valori emogasanalitici risultano di scarsa utilità dal momento che nella pratica clinica la valutazione del lavoro respiratorio e la frazione di ossigeno inspirata richiesta per mantenere valori di saturimetria adeguati hanno progressivamente guadagnato sempre più importanza nella valutazione del paziente con RDS. Sapere con certezza quali neonati abbiano una vera RDS e richiedano la somministrazione di surfattante risulta dunque molto difficile.

Negli ultimi anni l'ecografia toracica ha ottenuto sempre maggiori consensi in ambito neonatale, guadagnando un ruolo di importanza primaria nella diagnosi di alcune malattie come Tachipnea Transitoria del neonato (TTN), pneumotorace (PNX) e versamento pleurico. La tendenza verso la terapia "su misura" per il singolo paziente ha portato a identificare nell'ecografia eseguita al letto del paziente lo strumento migliore per rispondere a quesiti specifici per indirizzare l'atteggiamento terapeutico.

Copetti et al nel 2008 hanno identificato 4 elementi presenti in tutti i neonati prematuri con RDS:

- Polmone Bianco (linee B confluenti), assenza di linee A.
- Coinvolgimento di tutte le aree polmonari
- Ispessimento della linea pleurica
- Atelettasie subpleuriche (sindrome alveolo interstiziale)

Recentemente anche Jing Liu et al hanno confermato l'alta affidabilità degli stessi segni per la diagnosi di RDS.

Alla fine del 2015 il Roselyne Brat et al hanno pubblicato uno score ecografico polmonare (LUS score) determinato dalla scansione di 6 zone polmonari nel neonato prematuro in supporto respiratorio non invasivo e hanno valutato la correlazione con diversi parametri di ossigenazione e il potere predittivo dello score nei confronti della necessità di surfattante. Lo score applicato a 200 pazienti ha dimostrato avere una correlazione statisticamente significativa con gli indici di ossigenazione principali e un potere predittivo massimo del 72% (riferito alla classe di pazienti < 34 settimane gestazionali).

Nel 2018 DeMartino et al hanno confermato un buon potere diagnostico dell'ecografia nel predire la necessità di surfattante esogeno nel neonato pretermine (< 30 settimane gestazionali) con aumento della sensibilità fino al 82% e della specificità fino al 92% per punteggi  $\geq 8$

La metanalisi pubblicata da Razak e Faden nel 2019 ha associato al LUS score una sensibilità complessiva del 88% e una specificità complessiva del 82% nei neonati <34 settimane gestazionali. Ha dimostrato inoltre che in quella stessa fascia di età un punteggio al LUS score > 5-6 è associato a un rischio di 7,5 volte maggiore di fallimento della CPAP e di necessità di ricevere surfattante.

Il LUS score mostra però ancora qualche limite. Soprattutto:

- Poco indicativo in pazienti > 34 sett.
- Richiede di scansionare tutto il torace con tempi di esecuzione spesso lunghi che potrebbero aumentare il discomfort di pazienti spesso fragili e labili.
- Non valuta direttamente la linea pleurica, elemento che sembra essere sempre alterato (ispessito e discontinuo per atelettasie subpleuriche) nel RDS.
- Non definisce la presenza simultanea di lesioni diverse nella stessa area (linee B e atelettasie)
- Non è diagnostico in caso di PNX

### **3. Obiettivo ed endpoint dello studio:**

Lo studio si propone di validare un nuovo score polmonare ecografico semplificato (TUS-Score) per la diagnosi di RDS e di valutarne la capacità predittiva nei confronti della necessità di ricevere terapia con surfattante nel neonato pretermine. E' già noto, infatti, che l'utilizzo del LUS score per la scelta di eseguire il trattamento con surfattante facilita il trattamento precoce ("early-rescue") con surfattante esogeno e che questo potrebbe determinare un miglioramento dell'outcome.

#### **a Endpoint primario**

Confrontare, nel neonato pretermine < 34 settimane, l'accuratezza diagnostica del TUS score con quella del LUS score nel predire precocemente la necessità di somministrazione di surfattante definita dai parametri clinici (FIO<sub>2</sub>>30%) derivanti dalle linee guida europee (Sweet 2019).

#### **b Endpoint secondari**

- Confrontare, nel neonato pretermine a tutte le età gestazionali (fino a 36 sett + 6 giorni), l'accuratezza diagnostica del TUS score con quella del LUS score nel predire precocemente la necessità di somministrazione di surfattante definita dai parametri clinici (FIO<sub>2</sub>>30%) derivanti dalle linee guida europee (Sweet 2019).
- Valutare il tempo che intercorre tra la prima indicazione alla somministrazione di surfattante secondo gli score ecografici (TUS e LUS) e l'effettiva somministrazione della terapia determinata dal momento in cui la FIO<sub>2</sub> supera il 30%.

### **4. Materiali e metodi:**

#### **a. Disegno dello studio e setting**

Verrà condotto uno studio sperimentale senza farmaco e dispositivo prospettico multicentrico su pazienti ricoverati presso le TIN dei centri partecipanti

#### **b. Popolazione**

Verranno arruolati i pazienti che soddisferanno i seguenti criteri:

##### **i. Criteri di inclusione:**

- Neonati pretermine da 23+0 a 36+6 settimane gestazionali in ventilazione non invasiva mediante CPAP/NIPPV (PEEP minima 5 cmH2O);
- Firma da parte dei genitori/ tutore legale del modulo per il consenso informato e per il consenso al trattamento dati personali

**ii. Criteri di esclusione:**

- Neonati in respiro spontaneo
- Necessità di intubazione tracheale in sala parto
- Pneumotorace
- Malformazioni congenite maggiori
- Cromosomopatie
- EOS/shock settico
- Ipotensione neonatale
- Sindrome di aspirazione di meconio
- Mancata firma da parte dei genitori/tutore legale del modulo per il consenso informato e per il consenso al trattamento dati personali

**c. Operatori**

Le valutazioni ecografiche verranno eseguite da medici che hanno maturato esperienza in ambito ecografico polmonare neonatale.

**d. Ecografia polmonare e TUS score**

Il LUS score viene determinato valutando 6 zone polmonari: 3 a destra e 3 a sinistra: per ogni emitorace vengono indagate le regioni anteriori superiori e inferiori e la regione laterale. Ogni zona viene indagata sia in proiezione longitudinale che trasversale.

Per ogni zona indagata viene assegnato un punteggio da 0 a 3 (punteggio massimo = 18):

- 0 se polmone normale con linee A
- 1 se presenza di almeno 3 linee B all'interno della stessa zona scansionata
- 2 se presenza di polmone bianco o linee B confluenti +/- atelettasie subpleuriche
- 3 presenza di consolidamenti alveolari.

Non è ancora stato definito il cut-off del LUS score al quale si definisce l'indicazione per la somministrazione di surfattante ma la maggior parte delle pubblicazioni utilizzano un cut-off di > 6-8.

Le scansioni utilizzate per il calcolo del TUS score sono solo 3 delle 6 utilizzate per il calcolo del LUS score- e tutte nei quadranti anteriori lungo la linea parasternale. Vengono eseguite due scansioni a destra (apice e base) e una a sinistra (apice). Ogni zona viene indagata sia in proiezione longitudinale che trasversale. Entrambe le proiezioni devono essere concordi.

Per ogni zona vengono valutati i seguenti parametri:

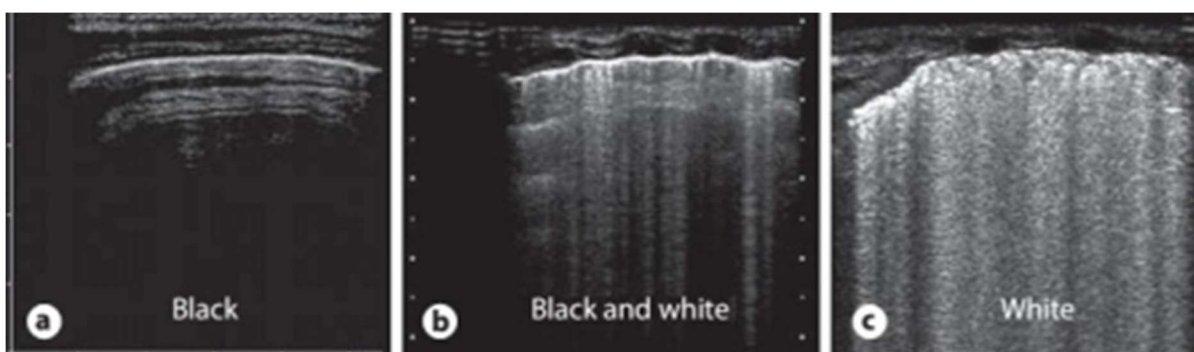
- Colore del polmone (presenza di linee A e/o linee B):

Il polmone normale è caratterizzato da linee artefactuali orizzontali che rappresentano riverberi della linea pleurica (linee A). Si definiscono linee B gli artefatti verticali che partono da un punto della linea pleurica e si estendono lungo tutto il campo polmonare. In epoca neonatale, fino alla 24° - 36° ora di vita, rappresentano un reperto normale (polmone bianco-nero: almeno 3 linee B per campo); assumono significato di interstiziopatia quando, aumentando in numero, confluiscono fino a formare zone totalmente bianche, in cui le linee A non sono più evidenti (polmone bianco). Nella RDS il quadro polmonare è omogeneo e l'interstiziopatia coinvolge tutti i campi indagati.

Viene assegnato un punteggio di 0 se il polmone appare nero con presenza di linee A e sliding pleurico o con al massimo un numero di linee B < 3 per campo: black lung.

Viene assegnato un punteggio di 1 se la scansione ecografica appare composta sia da linee A che linee B isolate (n>3 per campo) o da zone di polmone a linee A e zone di polmone a linee B confluenti: Black and White lung.

Viene assegnato un punteggio di 2 se la scansione ecografica del polmone appare solo composta da linee B confluenti: white lung.



➤ Presenza di alterazioni della linea pleurica (LP):

La LP si presenta normalmente iperecogena, sottile e a margini regolari. Nella RDS, a causa dell'interstiziopatia e del deficit di surfattante, si presenta sempre ispessita e talora a margini frastagliati. Viene definita ispessita una linea pleurica con spessore  $\geq 1$  mm (Alonso-Ojembarrena A et al 2020).

Viene assegnato un punteggio di 1 se la linea pleurica appare ispessita (>1mm) in 3 punti diversi sulla stessa scansione e un punteggio di 0 se appare di spessore normale (<1mm)

➤ Presenza di atelettasie subpleuriche o consolidamenti:

Nella RDS, a causa del collassamento alveolare sono presenti atelettasie subpleuriche o consolidamenti alveolari più estesi associati a broncogrammi aerei o a lung pulse. Tutte le forme di collassamento alveolare sono caratterizzate da interruzione della LP.

Viene assegnato un punteggio di 0 in caso di assenza di atelettasie o consolidamenti e un punteggio di 1 in caso di presenza di atelettasie o consolidamenti.

La seguente tabella riassume i parametri valutati nel TUS score:

Parametri		Punteggio		
A	Colore polmone	0 (polmone nero)	1 (bianco/nero)	2 (bianco)

B	Ispessimento della linea pleurica (LP $\geq 1$ mm)	0 (assente)	1 (presente)	
C	Atelettasie o consolidamento alveolari	0 (assenti)	1 (presenti)	

In caso di punteggio 0 in qualunque zona scansionata (=polmone nero, LP lineare, non atelettasie) è indicato valutare la presenza dello sliding pleurico che se non presente pone la diagnosi di PNX confermata dalla visualizzazione del lung point.

Il punteggio complessivo del TUS score potrà dunque variare da un minimo di 0 fino ad un massimo di 12.

#### e. Dati generali rilevati

Per tutti i neonati arruolati verranno registrati i seguenti dati:

Dati prenatali:

- Esecuzione profilassi steroidea prenatale
- Principali patologie gravidiche
- Fattori di rischio per infezioni neonatali
- Tipo di gravidanza: singola o gemellare, spontanea o assistita.

Dati post-natali:

- Tipologia di parto
- Peso neonatale
- AGA/SGA (secondo le curve SIN)
- Età gestazionale
- Indice di Apgar al 5° e 10° minuto
- Tipo di supporto respiratorio (nCPAP/NIVV):
  - MAP/PEEP
  - Tipologia di interfaccia
  - Tipo di ventilatore
- FiO2 necessaria per mantenere la satO2 tra 90-94%
- Peripheral saturation/FiO2 ratio (S/F)
- Oxygen saturation index (OSI = MAP x FiO2 / SatO2)
- Silverman Score.
- Ora di vita alla quale viene eseguita l'ecografia
- Ora di vita alla quale viene somministrato il surfattante

#### f. Procedure

Tutte le procedure previste per lo studio rappresentano la normale pratica clinica.

1. I pazienti che rientrano nei criteri di inclusione verranno trattati con bolo di caffeina citrato 20 mg/kg;
2. Entro la terza ora di vita verrà eseguita l'indagine ecografica sulle 6 zone polmonari. Le scansioni ottenute verranno utilizzate per il calcolo del LUS score (utilizzando tutte scansioni

effettuate) e del TUS score (utilizzandone 3 delle 6 effettuate);

3. Se il paziente dovesse presentare il parametro  $FiO_2 > 30\%$ , verrà trattato con surfattante; in caso di  $FiO_2 \leq 30\%$  alla prima ecografia, allora il paziente sarà monitorato oltre le prime 3 ore di vita. Se il parametro  $FiO_2$  dovesse peggiorare fino a superare la soglia del 30%, si ripeteranno le procedure con una seconda ed ultima valutazione ecografica, registrazione del LUS score e TUS score e somministrazione di surfattante. Ci si attende che la seconda valutazione ecografica (eseguita generalmente dopo le prime 3 ore ed entro le 48 ore di vita, in quanto si è a conoscenza che dalle 48/72 ore di vita inizia la sintesi endogena di surfattante e che il trattamento esogeno con lo stesso è più probabile che avvenga nelle prime 24-48 ore nel neonato pretermine) vada a confermare il punteggio di LUS e TUS registrati alla prima valutazione (entro le prime 3 ore di vita).

Tutte le valutazioni ecografiche vengono eseguite con Philips Epiq7G con sonda microlineare da 15 hertz. Verranno registrati i tempi di esecuzione di ogni area indagata per poi ottenere il tempo complessivo di ottenimento del LUS score e TUS score.

Verranno registrati i valori di entrambi gli score polmonari, mentre per il TUS score verrà registrato anche il valore singolo per ogni area indagata. Verrà inoltre registrata l'ora di vita alla quale viene eseguita l'ecografia. Il surfattante nei pazienti in respiro spontaneo in supporto ventilatorio non invasivo avviene seguendo le linee guida europee per la gestione della RDS del 2019 dopo aver somministrato la dose di attacco di caffeina citrato da 20mg/kg. Il surfattante verrà somministrato tramite tecnica LISA.

Verrà registrata l'ora dalla nascita in cui il surfattante sarà somministrato.

## **5. Numerosità campionaria**

La numerosità campionaria è stata calcolata per testare l'ipotesi di non inferiorità del TUS score rispetto al LUS score nell'identificare i neonati con età gestazionale < 34 settimane che necessitano di terapia con surfattante (sensibilità). È stato utilizzato un test di non inferiorità unilaterale tra proporzioni correlate con una potenza dell'80% e un errore alpha del 5% e sono stati presi come riferimento i parametri della metanalisi pubblicata da Razak e Faden nel 2019 che indicano una prevalenza pari a 47,6% di soggetti prematuri che necessitano di terapia con surfattante e una sensibilità del LUS score pari a 88,0%. Partendo da tali dati e ipotizzando che la sensibilità del TUS score sia quasi equivalente a quella del LUS score (Nuisance Parameter di Sensitivity = 98%) ma tollerando un margine di non inferiorità del 5%, saranno necessari 137 neonati prematuri con età gestazionale < 34 settimane che necessitano di terapia con surfattante. Considerata la prevalenza di tali soggetti tratta dalla letteratura (47,6%), la numerosità di prematuri con età gestazionale < 34 settimane necessari per lo studio sarà pari a 288.

Lo studio verrà proposto anche ai genitori dei prematuri con età gestazionale  $\geq 34$  settimane che rispettino i criteri di inclusione durante il periodo di reclutamento previsto per lo studio, dalle stime locali ci si attende di reclutare altri 50 prematuri nei 18 mesi di arruolamento previsti e di raggiungere una numerosità complessiva di 338.

## **6. Analisi statistica**

Verrà eseguito uno studio descrittivo del campione e dei sottogruppi analizzando le variabili raccolte in fase anamnestica. In particolare si utilizzeranno valori medi e deviazioni standard per le variabili continue

distribuite in modo normale, mediana e distanza interquartile per le variabili continue distribuite in modo non normale e distribuzioni di frequenza per le variabili categoriali. Verrà utilizzata l'analisi Receiver Operating Characteristic (ROC) per valutare la capacità dei punteggi TUS e LUS di prevedere la somministrazione di surfattante per soddisfacimento del criterio clinico ( $FiO_2 > 30\%$ ), verranno riportate le aree sotto le curve (AUC) e, per il TUS score, verrà scelto il valore di cut-off che minimizza la probabilità di trovare falsi positivi e falsi negativi attraverso il calcolo dell'indice di Youden. Successivamente alla scelta del cut-off per il TUS score, verrà testata la differenza tra le ROC, le sensibilità, le specificità e i valori predittivi positivi e negativi dei due score utilizzando il test di McNemar per proporzioni correlate. Le analisi verranno condotte sull'intero campione e suddividendo il campione per età gestazionale  $< e \geq$  a 34 settimane.

Ai fini delle analisi di accuratezza degli score verranno valutate solo le prime ecografie eseguite (entro le prime 3 ore di vita del neonato). Ad ogni modo, nei soggetti che necessiteranno di terapia con surfattante dopo le prime 3 ore di vita, verrà valutata la concordanza tra i punteggi LUS e TUS raccolti alle due valutazioni ecografiche con il metodo grafico di Bland-Altman.

Nei soggetti che necessiteranno di terapia con surfattante dopo le prime 3 ore di vita, verrà condotta un'analisi descrittiva dei tempi che intercorrono tra la prima valutazione ecografica e l'effettiva somministrazione della terapia determinata dal momento in cui la  $FiO_2$  supera il 30%.

## **7. Durata dello studio**

Reclutamento: 18 mesi

Coinvolgimento dei soggetti: 48 ore

Analisi dati: 6 mesi

Durata totale: 24 mesi

## **8. Data management e procedure per garantire la confidenzialità del dato**

Il Promotore si impegna a rispettare le Leggi Privacy (come definite nel proseguito), inclusi gli ambiti attinenti alle misure di sicurezza ed alla confidenzialità. Il Promotore garantisce, per sé e per lo Sperimentatore, di essere pienamente edotto circa tutti gli obblighi derivanti da qualsivoglia normativa applicabile relativa al segreto professionale in campo medico ed alla protezione dei dati personali dei pazienti, inclusi a titolo esemplificativo ma non esaustivo il Regolamento UE 2016/679, il Codice Privacy (D.Lgs 196/03, s.m.i.), i provvedimenti, le linee guida e le vigenti autorizzazioni generali dell'Autorità Garante italiana per la protezione dei dati personali (collettivamente "Leggi Privacy").

Il Promotore si impegna affinché tutto il proprio personale coinvolto nello svolgimento dello studio rispetti le Leggi Privacy e le istruzioni del Promotore relativamente alla protezione dei dati personali, inclusi gli aspetti di sicurezza e confidenzialità dei dati. Tale obbligazione include, per esempio: (i) fornire ai genitori o al/i tutore/i del paziente coinvolto nello studio un'informativa privacy completa ed a norma di legge (in particolare, Regolamento UE 2016/679, D.Lgs. 196/2003 s.m.i, nonché delle sopra menzionate Linee guida 24 luglio 2008); (ii) ottenere il consenso informato scritto dai genitori o dal/i tutore/i del paziente prima della partecipazione nello studio; (iii) rispettare i diritti privacy di ogni interessato come stabilito dalle Leggi Privacy applicabili; (iv) adottare tutte le adeguate misure fisiche, logiche, organizzative, tecniche ed informatiche in ossequio alle Leggi Privacy applicabili.

In virtù della particolare delicatezza dei dati trattati nello studio sono stati adottati specifici accorgimenti

tecniche per aumentare il livello di sicurezza dei dati, senza pregiudizio di ogni altra misura minima. Ciò, con particolare riferimento alle operazioni di registrazione con strumenti elettronici e/o cartacei dei dati delle persone coinvolte nello studio, la validazione e l'elaborazione statistica dei dati, nonché alla gestione della medesima banca dati. In relazione a tali operazioni di trattamento, il promotore ha adottato idonei accorgimenti per garantire la protezione dei dati registrati dai rischi di accesso abusivo, furto o smarrimento parziali o integrali dei documenti cartacei, dei supporti di memorizzazione o dei sistemi di elaborazione portatili o fissi.

E' necessario inserire una username e una password per accedere ai computer dove sono inseriti i dati. Inoltre l'accesso al database per poter avviare una sessione di data entry è protetto da username e password.

Per garantire la segretezza del dato, nonché per evitare la manipolazione e la perdita dei dati vengono prese

le seguenti misure precauzionali:

i) L'accesso ai dati è riservato solo ai membri autorizzati. I membri autorizzati sono: Dott. Renzo Beghini (Responsabile USD Trasporto neonatale e pediatrico), Dott. Carlo Alberto Forcellini (USD Trasporto neonatale e pediatrico), Dott.ssa Sara Rossignoli (specializzanda in Pediatria), Dott.ssa Alice Flore (specializzanda in Pediatria), Giorgia Cenci (laureanda medicina, università di Verona)

ii) La rete è protetta da firewall

iii) La connessione ad Internet è criptata con un certificato digitale (tecnologia SSL)

iv) Il database si trova su un server, protetto da password che viene cambiata periodicamente.

v) L'accesso al database è protetto da password ed è accessibile solo alle persone responsabili del centro.

vi) Vengono eseguiti back-ups periodici.

I materiali cartacei relativi alle valutazioni cliniche saranno conservati in armadi, le cui chiavi saranno in possesso solo delle persone autorizzate dai responsabili dello studio site in Ospedale della Donna e del Bambino, pad 29, piano 0, studio medici 27. ....

Si precisa infine che con specifico riferimento al database sono adottati idonei sistemi di autenticazione e di autorizzazione per gli incaricati in funzione dei ruoli e delle esigenze di accesso e trattamento e idonee procedure per la verifica periodica della qualità e coerenza delle credenziali di autenticazione e dei profili di autorizzazione assegnati agli incaricati del trattamento.

Lo Sperimentatore provvederà a dissociare in modo adeguato i dati identificativi dei pazienti dai dati relativi ai risultati della Sperimentazione (e.g. rendendo tali dati anonimi tramite l'individuazione dei risultati con un codice alfanumerico generato casualmente) affinché vengano trattati dal Promotore solamente dati pseudo-anonimizzati.

Il Promotore consentirà l'accesso ai dati clinici (incluse le cartelle cliniche) e ad ogni altra informazione che possa essere rilevante per lo studio, sempre in ossequio alle Leggi Privacy applicabili e rispettando le misure di sicurezza, nonché la confidenzialità dei dati.

Entro i limiti di quanto previsto dall'Informativa fornita ai genitori o al/i tutore/i del paziente dello studio, i dati personali di tali soggetti saranno accessibili esclusivamente a dipendenti, collaboratori, monitors e auditors del Promotore, e/o dalle competenti autorità nell'esercizio delle loro funzioni.

Il Promotore e lo Sperimentatore si impegnano ad informare in modo chiaro e completo ai genitori o al/i tutore/i del paziente dello studio circa le modalità di trattamento dei dati personali prima della relativa partecipazione alla Sperimentazione, secondo quanto previsto dalle Leggi Privacy applicabili.

Prima dell'acquisizione dei dati, lo Sperimentatore si impegna a rendere idonea informativa ai genitori o al/i tutore/i del paziente circa natura, finalità, risultati, conseguenze e rischi dello studio prima della relativa partecipazione allo studio. Prima dell'arruolamento del paziente, lo Sperimentatore o un suo delegato autorizzato, otterranno per iscritto il consenso informato: (a) a partecipare allo studio; (b) alla

comunicazione delle relative informazioni confidenziali; (c) al trattamento dei dati personali; (d) al trasferimento della documentazione contenente i dati personali del paziente, inclusi i dati sensibili sulla salute, al Promotore e/o alle competenti autorità e/o ad altre istituzioni anche al di fuori dell'Unione Europea, in conformità a quanto richiesto dalle leggi e in conformità alle Leggi Privacy applicabili.

Il Promotore si impegna a mantenere la documentazione cartacea in originale (ad es. consenso informato) per almeno 7 anni in ottemperanza al dl 200/2007.

### **9. Aspetti etici e buona pratica clinica**

L'ultima revisione della dichiarazione di Helsinki nonché la dichiarazione di Oviedo sono la base per la conduzione etica dello studio.

Il protocollo di studio è disegnato e sarà condotto per assicurare l'aderenza ai principi e procedure di Buona Pratica Clinica e per essere conforme alle leggi italiane, così come descritte nei seguenti documenti e accettato, con la propria firma, dagli investigatori dello studio:

1. ICH Harmonized Tripartite Guidelines for Good Clinical Practice 1996.
2. Directive 91/507/EEC, The Rules Governing Medicinal Products in the European Community.
3. D. L.vo n.211 del 24 giugno 2003.
4. D. L.vo n.200 6 Novembre 2007.
5. D.M. 21 Dicembre 2007.
6. Determinazione AIFA 20 Marzo 2008.

Verranno conservati tutti i documenti clinici essenziali per dimostrare la validità dello studio e l'integrità dei dati raccolti.

Il Promotore del presente studio in accordo alle responsabilità previste dalle norme della buona pratica clinica (d.lgs. 211/2003) e in conformità alle leggi e ai regolamenti vigenti in materia di protezione dei dati incluso il Regolamento Europeo in materia di protezione dei dati personali 2016/679, tratterà i dati personali raccolti, esclusivamente in funzione della realizzazione dello studio.

#### **a. Assicurazione**

Data l'assenza di trattamenti non previsti dalla normale pratica clinica,, non sono necessarie polizze assicurative studio-specifiche.

#### **b. Conflitto di interessi**

Gli sperimentatori devono dichiarare di non detenere alcun conflitto di interessi diretto o indiretto.

### **10. Riferimenti bibliografici**

1. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Te Pas A, Plavka R, Roehr CC, Saugstad OD, Simeoni U, Speer CP, Vento M, Visser GHA, Halliday HL. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2019 Update. *Neonatology*. 2019;115(4):432-450. doi: 10.1159/000499361. Epub 2019 Apr 11. PMID: 30974433; PMCID: PMC6604659.
2. Corsini I, Parri N, Ficial B, Dani C. Lung ultrasound in the neonatal intensive care unit: Review of the literature and future perspectives. *Pediatr Pulmonol*. 2020 Jul;55(7):1550-1562. doi: 10.1002/ppul.24792. Epub 2020 Apr 27. PMID: 32339409.
3. Raimondi F, Yousef N, Migliaro F, Capasso L, De Luca D. Point-of-care lung ultrasound in neonatology: classification into descriptive and functional applications. *Pediatr Res*. 2018 Jul

20:1–8. doi: 10.1038/s41390-018-0114-9. Epub ahead of print. PMID: 30127522; PMCID: PMC7094915.

4. Brat R, Yousef N, Klifa R, Raynaud's, Shankar Aguilera S, De Luca D. Lung Ultrasonography Score to Evaluate Oxygenation and Surfactant Need in Neonates Treated With Continuous Positive Airway Pressure. *JAMA Pediatr.* 2015 Aug;169(8):e151797. doi: 10.1001/jamapediatrics.2015.1797. Epub 2015 Aug 3. PMID: 26237465.
5. Kurepa D, Zaghoul N, Watkins L, Liu J. Neonatal lung ultrasound exam guidelines. *J Perinatol.* 2018 Jan;38(1):11-22. doi: 10.1038/jp.2017.140. Epub 2017 Nov 16. PMID: 29144490.
6. De Martino L, Yousef N, Ben-Ammar R, Raimondi F, Shankar-Aguilera S, De Luca D. Lung Ultrasound Score Predicts Surfactant Need in Extremely Preterm Neonates. *Pediatrics.* 2018 Sep;142(3):e20180463. doi: 10.1542/peds.2018-0463. Epub 2018 Aug 14. PMID: 30108142.
7. Alonso-Ojembarrena A, Lechuga-Sancho AM, Ruiz-González E, González-Haba-Martínez B, Lubián-López SP. Pleural line thickness reference values for preterm and term newborns. *Pediatr Pulmonol.* 2020 Sep;55(9):2296-2301. doi: 10.1002/ppul.24920. Epub 2020 Jun 29. PMID: 32573932.
8. Razak A, Faden M Neonatal lung ultrasonography to evaluate need for surfactant or mechanical ventilation: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition* 2020;105:164-171.