

**Confidential document**



## **EUROPAIN (EUROpean Pain Audit In Neonates)**

**European survey of sedation and analgesia practices for newborns  
admitted to intensive care units**

Version: V5

Date: February 28, 2012

### **Principal Investigators:**

Last name, First name: Carbajal, Ricardo

Address: Emergency Department, Trousseau University Hospital, Paris,  
France

26, av du Dr Netter, 75012 Paris, France

Telephone: +33 144736487

Fax: +33 144736985

Email: ricardo.carbajal@trs.aphp.fr

Last name, First name: Erikson, Mats

Address: Centre for health care sciences, Örebro University Hospital, S-701  
85 Örebro, Sweden

Telephone: +46 70 5926676

Fax: +46 19 611 38 18

Email: mats.eriksson@orebroll.se

### **National Investigators:**

## SINTESI DELLO STUDIO “EUROPAIN” IN ITALIANO

### 1.1 Background e razionale

L'alleviamento del dolore è un diritto umano fondamentale indipendente dall'età. E' ormai noto che i neonati provino dolore ed è stato dimostrato che in particolare i neonati pretermine sono più vulnerabili rispetto a quelli di età gestazionale più avanzata. Inoltre, i neonati pretermine più vulnerabili al dolore, sono proprio quelli potenzialmente più esposti. I neonati ricoverati presso le terapie intensive neonatali (TIN) e le terapie intensive pediatriche (TIP), sono infatti sottoposti a decine o addirittura centinaia di procedure dolorose durante i loro ricoveri. Queste procedure dolorose includono, per molti neonati ricoverati nelle TIN, l'intubazione tracheale seguita dalla ventilazione meccanica. Il dolore e lo stress indotti dalla ventilazione meccanica così come le procedure ripetitive o il dolore stesso associato ad eventuali malattie di base, hanno portato gli staff medici ad usare la sedazione e l'analgesia nei neonati ricoverati sottoposti a un regime di cure intensive. La soggettività e la difficoltà legate alla rilevazione e alla misurazione del dolore nei neonati hanno probabilmente contribuito ad un'ampia varietà di pratiche di sedazione ed analgesia nel neonato che, fino ad ora, sono state scarsamente studiate in maniera sistematica.

#### **Perché la sedazione e l'analgesia sarebbero necessarie?**

La ventilazione meccanica è potenzialmente un intervento doloroso. Pazienti adulti spesso descrivono la ventilazione meccanica come un'esperienza dolorosa e che provoca ansia. Gli obiettivi principali della sedazione e dell'analgesia sono: la riduzione del dolore, dello stress e dell'irritabilità, promuovere la stabilità pressoria e il grado di sincronizzazione ventilatoria, migliorare l'ossigenazione. A lungo termine la riduzione dello stress così come una riduzione delle fluttuazioni nella saturazione d'ossigeno e della pressione, sembra contribuire a minimizzare il rischio di danno neurologico e la mortalità. Ad ogni modo, l'uso della sedazione e dell' analgesia è concepibile solo nel rispetto del principio che dovrebbe accompagnare ogni gesto medico: *primum, non nocere*.

Il dolore e lo stress provati durante il periodo neonatale possono avere delle conseguenze a breve e lungo termine estremamente nocive. Alcune di esse sono state ridotte da un trattamento analgesico adeguato. I dati attuali mostrano la necessità di garantire adeguate sedazione ed analgesia ai neonati ventilati.

#### **Elementi a favore dell'uso della sedazione e dell'analgesia**

Il crescente aumento della consapevolezza che anche i neonati provano dolore e il dovere etico di trattarlo con degli analgesici, il numero crescente di prove che dimostrano che il dolore non trattato può alterare la risposta al dolore stesso che persiste durante l'infanzia così come il bisogno di “umanizzare” la presa in carico dei

**CONFIDENTIAL DOCUMENT**

neonati, ha portato allo sviluppo di linee guida internazionali che promuovono l'uso degli analgesici nella popolazione neonatale. Queste linee guida affermano che le unità operative (UO) che garantiscono un'assistenza neonatale dovrebbero sviluppare e implementare le linee guida relative al dolore neonatale. Tuttavia la letteratura esistente è ancora contrastante riguardo l'uso della sedazione e dell'analgesia nei pazienti ventilati e i dati attualmente a disposizione indicano che c'è un'insufficiente evidenza riguardo alle raccomandazioni all'uso sistematico di oppioidi nei neonati ventilati meccanicamente e che pertanto l'indicazione dovrebbe essere valutata caso per caso. La sedazione e l'analgesia nei bambini non ventilati è estremamente rara.

**La pratica clinica in Europa e negli Stati Uniti**

I dati sulle abitudini terapeutiche che riguardano sedazione ed analgesia nei neonati ventilati sono esigui. Nel 1995 lo studio SOPAIN condotto negli Stati Uniti ha dimostrato che i fattori predittivi per l'uso dell'analgesia e della sedazione nei neonati comprendevano: la ventilazione meccanica, un'età gestazionale più avanzata e il sesso maschile. Nel 2005, lo studio francese EPIPPAIN ha mostrato che il tasso di sedazione ed analgesia prolungate era 69.6% nei neonati ventilati, con grande variabilità a seconda dei centri (da 16.7% a 90.9%). I farmaci più utilizzati sono risultati il midazolam e la morfina.

Finora, non ci sono dati che permettano di confrontare la presa in carico del dolore neonatale nei vari paesi Europei. La disponibilità di questi dati renderebbe pertanto possibile paragonare le diverse abitudini con l'attuale stato dell'arte.

**Ipotesi dello studio**

EUROPAIN è uno studio epidemiologico basato sulle seguenti ipotesi:

- La maggior parte dei neonati sottoposti a ventilazione meccanica riceve una sedazione continua ed analgesia.
- I pazienti non ventilati non vengono sedati.
- Morfina, fentanyl e midazolam sono i farmaci maggiormente utilizzati in questo contesto.
- L'uso di strumenti per la valutazione del dolore che siano correttamente "validati" al fine di monitorare la sedazione e l'analgesia nei pazienti ventilati in età neonatale non è frequente.
- Molte UO hanno sviluppato delle linee guida locali per la sedazione e l'analgesia nei neonati ventilati, ma esiste una grande variabilità nella pratica anche all'interno delle stesse UO, tra diverse UO all'interno dello stesso paese, e tra diversi paesi europei.

**CONFIDENTIAL DOCUMENT**

- Lo sviluppo, la diffusione e un regolare aggiornamento degli standard europei migliorerà le cure e gli outcomes clinici dei neonati ventilati.

**1.2 Obiettivo principale**

- Determinare le pratiche cliniche correnti concernenti l'uso dei farmaci sedativi ed analgesici nei neonati ventilati nei differenti paesi Europei.

**1.3 Criteri principali**

- La frequenza dei neonati ventilati che ricevono sedazione ed analgesia nelle diverse UO in Europa
- I farmaci utilizzati per la sedazione e l'analgesia nei neonati ventilati in Europa
- La durata del trattamento somministrato per la sedazione e l'analgesia nei neonati sottoposti a ventilazione meccanica
- Analogie e differenze nella pratica clinica riguardo alla sedazione e all'analgesia nei diversi paesi Europei

**1.4 Obiettivi e criteri secondari**

- Determinare la proporzione di UO di cure neonatali che hanno sviluppato e implementato le linee guida locali per fornire una sedazione continua e un'adeguata analgesia nei neonati ventilati e per prevenire e trattare il dolore legato alle procedure
- Documentare le linee guida sull'analgesia e la sedazione neonatali pubblicate nei differenti paesi Europei e sviluppare un consensus per degli standard comuni Europei che possa essere applicato in tutti i contesti medici
- Determinare la frequenza dell'uso degli strumenti di valutazione del dolore nei neonati ventilati e valutare il loro impatto sulle pratica della gestione del dolore
- Definire degli strumenti di valutazione e prevenzione delle sindromi d'astinenza

**Criteri secondari**

- Variazioni in tutti i paesi Europei della proporzione di UO che hanno sviluppato e implementato delle linee guida locali per la sedazione e analgesia nei neonati ventilati
- Identificazione e descrizione delle linee guida nazionali per la sedazione e l'analgesia nei neonati nei paesi partecipanti. Identificazione dei farmaci raccomandati.

**CONFIDENTIAL DOCUMENT****1.5 Tipo di studio**

- Studio osservazionale epidemiologico.

**1.6 Disegno dello studio**

Lo studio EUROPAIN è uno studio osservazionale e di conseguenza non interferirà con le pratiche routinarie delle unità partecipanti. Non vengono pertanto richieste delle modifiche nelle strategie diagnostiche, terapeutiche o di gestione dei pazienti al momento dell'adesione allo studio. Questo studio epidemiologico raccoglierà esclusivamente dei dati sulla pratica clinica in ogni unità partecipante.

I criteri di inclusione sono:

- Tutti i neonati fino a 44 settimane di età corretta dal concepimento. Ciò significa, per esempio, che un bambino di 40 settimane di età gestazionale può essere incluso fino a 28 giorni (4 settimane) di età post natale o che un bambino di 32 settimane di età gestazionale può essere incluso fino a 12 settimane di vita.

**A livello dell'unità operative (UO)**

- La partecipazione allo studio EUROPAIN non richiede alcuna modifica dei correnti protocolli di gestione del paziente. I coordinatori dell'UO saranno tenuti a fornire dati sui protocolli locali riguardanti la gestione del dolore procedurale e della sedazione ed analgesia nei neonati così come i dati statistici sull'attività generale della propria unità. Tutti i trattamenti sono autorizzati per i neonati inclusi, dal momento che non si tratta di uno studio interventzionale.
- Un'*infermiera* e un *medico coordinatore* insieme ad un *quality data manager* dovranno essere individuati per ogni unità.

**A livello nazionale**

- Il *coordinatore nazionale* dovrà fornire dei dati sulle linee guida nazionali per il trattamento e la prevenzione del dolore procedurale o continuo nei neonati.

**Raccolta dati**

- La durata della raccolta dati per ogni paziente reclutato è di 28 giorni. Ad ogni modo, la raccolta dati potrà interrompersi prima dei 28 giorni se il paziente lascia l'unità (dimissione, morte, trasferimento ad altro ospedale).
- I dati saranno raccolti su un formulario di raccolta dei dati individuali. Questi formulari prevedono dati demografici, modalità di respirazione, trattamento sedativo continuo o intermittente, uso di analgesici o curarici, valutazione del dolore e dell'eventuale sindrome da astinenza.

**CONFIDENTIAL DOCUMENT**

- Il formulario cartaceo di raccolta dei dati del paziente sarà scritto in inglese con una traduzione in calce, nella lingua del paese in cui si svolge l'indagine. Il formulario online di raccolta dei dati sarà invece nella lingua del paese stesso.
- La raccolta dati sarà eseguita *dall'infermiera o dal medico coordinatore* o dal personale da essi designato.
- Per ogni centro, la durata del periodo di inclusione sarà di un mese.
- Tutti i dati saranno inseriti in un questionario online con connessione protetta.

**1.7 Giustificazione del numero di pazienti**

Riguardo al numero di neonati da includere al fine di poter mettere in luce le possibili differenze nella sedazione e nell'analgesia tra i vari paesi europei partecipanti, abbiamo considerato uno scenario dove le differenze saranno minime. Pertanto, utilizzando il software NCSS-PASS 2008, abbiamo stabilito una dimensione dell'effetto (effect size, ES) di 0.1, considerando che i paesi partecipanti saranno 15. Una numerosità del campione pari a 2303 neonati, permetterà quindi di raggiungere una potenza statistica del 90% per evidenziare un ES di 0.1, utilizzando un test Chi-quadrato con 14 gradi di libertà (15 centri) e con un livello di significatività (alfa) di 0.05. Quindi, l'obiettivo che ci prefissiamo è di includere una media di 154 neonati per ogni paese partecipante.

**1.8 Principali azioni da realizzare durante lo studio**

- In ogni paese, il *National Principal Investigators* (NPI) invierà un invito a partecipare allo studio a tutte le UO di terapia intensiva neonatale di terzo livello del paese. L'NPI quindi comunicherà i nomi e i contatti (emails e numero di telefono) delle unità che decideranno di aderire allo studio EUROPAIN ai responsabili dello studio EUROPAIN.
- L'NPI è responsabile del coordinamento di tutte le unità nazionali e assicurare la comunicazione con i responsabile dello studio EUROPAIN.
- L'NPI raccoglierà i dati demografici del proprio paese partecipante.
- L'infermiera e il medico coordinatore così come il data quality manager saranno designate all'interno di ogni UO partecipante. L'infermiera e il medico coordinatore sono responsabili di informare tutto lo staff riguardo allo studio.
- L'equipe responsabile dello studio EUROPAIN ha realizzato specificamente un data base online per inserire i dati che possono essere inseriti direttamente dal file del paziente. Una copia cartacea di questo database sarà distribuita per permettere ai centri che preferiscono realizzare una compilazione preliminare su formulari cartacei, prima di utilizzare il database online. Il medico coordinatore all'interno di ogni UO o una persona da lui destinata, inserirà i dati nello specifico database designato a tale scopo.
- Il medico coordinatore dell'UO riporterà la statistica generale come il numero di letti del proprio centro, il numero di ricoveri, i giorni di ventilazione all'anno etc al ricercatore principale responsabile dello studio EUROPAIN.

**CONFIDENTIAL DOCUMENT**

- Ogni unità riporterà inoltre le linee guida locali in vigore sulla sedazione e l'analgesia nei pazienti ventilati, includendo la routine per la gestione della sindrome d'astinenza e l'uso delle scale di valutazione del dolore.
- *Comitato di sorveglianza.* Un comitato di sorveglianza verrà creato per seguire l'evoluzione dello studio ed assicurare la comunicazione tra tutte le unità partecipanti. Verrà costituito da due persone che lavoreranno full time durante il periodo dello studio a Parigi, sotto la guida del ricercatore principale dello studio EUROPAIN (Prof. Carbajal).

**1.9 Risultati attesi e potenziali implicazioni**

In accordo con la nostra ipotesi di lavoro ci attendiamo che, nei diversi centri europei, la maggior parte dei neonati ventilati meccanicamente riceva una sedazione continua. Ad ogni modo, abbiamo l'impressione che saranno messe in risalto delle differenze importanti sia tra le UO all'interno di uno stesso paese sia tra diversi paesi europei. Queste differenze, verosimilmente, verranno riscontrate anche nel livello di sviluppo e di implementazione delle linee guida locali. Questo studio metterà in luce le differenze tra i vari paesi riguardo al tipo di analgesici e sedativi utilizzati per i neonati ventilati, dati fino a questo momento non disponibili. Il network tra le unità di neonatologia creato da questo studio assieme alla diffusione dei risultati dello studio EUROPAIN, permetterà il miglioramento della gestione del dolore neonatale in Europa. La disponibilità di questi dati renderà possibile il confronto delle diverse attitudini e della pratica clinica con lo stato dell'arte delle conoscenze su questo tema.