



SIN

Società Italiana di
Neonatologia

Progetto di ricerca dal titolo

Registro nazionale dei neonati nati da madre positiva per SARS-CoV-2 e dei neonati positivi per SARS-CoV-2 entro 30 giorni di vita

Versione 1.0 del 23.03.2020

Numero Protocollo: ID Progetto 23032020

Responsabile dello studio: Dott.ssa Lorenza Pugni – UO di Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale – Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano, Italia

Centro coordinatore: UO di Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale – Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano, Italia

Promotore: Società Italiana di Neonatologia, Corso Venezia 8, 20121 Milano

Presidente

Fabio Mosca
(Milano)

Past President

Mauro Stronati
(Pavia)

Vice Presidente

Piermichele Paolillo
(Roma)

Tesoriere

Giovanna Mangili
(Bergamo)

Segretario

Fabrizio Sandri
(Bologna)

Consiglieri:

Carlo Dani
(Firenze)

Raffaele Falsaperla
(Catania)

Daniele Farina
(Torino)

Paola Lago
(Treviso)

Giovanni Vento
(Roma)

Coordinatore dell'attività di presidenza

Luigi Orfeo
(Roma)

Socio cooptato per esigenze organizzative

Simonetta Picone
(Roma)

Direttore del Programma Formativo

Francesco Raimondi
(Napoli)

Condirettore del Magazine SIN INFORMA

Gina Ancora
(Rimini)

Direttore del sito web SIN

Luca Maggio
(Roma)

Rappresentante Società Italiana di Neonatologia Infermieristica

Denis Pisano
(Cagliari)

Società Italiana di Neonatologia

Segreteria c/o iDea Congress srl – Corso Venezia, 8 - 20121 Milano

Tel.02 4548170 – e-mail: info@sin-neonatologia.it

Iscritta al registro delle Persone Giuridiche presso la Prefettura di Milano al n. 1630 pag. 6294 vol.8 -
22/10/2018 - Codice Fiscale 96270400581 Partita IVA 06545960962 - Sede Legale
Corso Venezia, 8 - 20121 Milano

SINOSI

Titolo della ricerca: Registro nazionale dei neonati nati da madre positiva per SARS-CoV-2 e dei neonati positivi per SARS-CoV-2 entro 30 giorni di vita

Obiettivo primario dello studio:

- raccogliere, su scala nazionale, i dati clinici e laboratoristici derivanti dalla assistenza clinica di routine ai neonati figli di madre con infezione da virus SARS-CoV-2 confermata in qualunque momento della gravidanza o derivanti dalla assistenza clinica di routine ai neonati con infezione contratta entro i primi 30 giorni di vita.

Popolazione: tutti i neonati nati presso i Centri partecipanti da mamma con infezione accertata da SARS-CoV-2 durante la gravidanza (qualsiasi trimestre) o al momento del parto, e tutti i neonati che afferiscono ai Centri partecipanti con infezione da SARS-CoV-2 acquisita nel corso dei primi 30 giorni di vita

Dimensione del campione: non determinabile a priori, trattandosi di uno studio osservazionale che si prefigge di valutare il rischio di acquisizione di una infezione causata da un nuovo agente patogeno virale alla base di una epidemia in corso, con focolai multipli in diversi Paesi del mondo

Scenari di stima di prevalenza

Durata dello studio: in base all'evoluzione dell'epidemia da SARS-CoV-2

Prodotti previsti: alla conclusione dello studio i risultati saranno oggetto di pubblicazioni scientifiche su riviste nazionali ed internazionali



Responsabile dello studio: Dott.ssa Lorenza Pagni– UO di Neonatologia e
Terapia Intensiva Neonatale – Fondazione IRCCS Ca’ Granda Ospedale
Maggiore Policlinico, Milano, Italia

Promotore: Società Italiana di Neonatologia (SIN)

RAZIONALE DELLO STUDIO

I coronavirus sono virus a RNA appartenenti alla famiglia *Coronaviridae* (sottofamiglia *Orthocoronaviridae*, genere *β-coronavirus*). Nella maggior parte dei casi, i coronavirus causano nella specie umana malattie che decorrono in modo lieve, in particolare malattie delle alte vie respiratorie (1). Tuttavia, proprio due coronavirus sono stati causa nel recente passato di due gravi eventi epidemici, gravati da una elevata morbilità e mortalità: l'evento epidemico sostenuto dal SARS-CoV (Severe Acute Respiratory Syndrome-coronavirus) e quello sostenuto dal MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome-coronavirus), a partenza rispettivamente dalla Cina nel 2003 e dalla Arabia Saudita nel 2012 (1-3).

Nel mese di Dicembre 2019, sono stati registrati nella città di Wuhan, nella provincia di Hubei, in Cina, alcuni casi di polmonite grave ad eziologia inizialmente sconosciuta, successivamente ricondotti ad una infezione sostenuta da un nuovo coronavirus, denominato 2019-nCoV e successivamente SARS-CoV-2, in considerazione del grave quadro polmonare che complica la malattia in più del 10% dei casi (4). La malattia causata da questo nuovo coronavirus è stata denominata dall'OMS CoViD-19 (Coronavirus Disease-19). L'infezione si è rapidamente diffusa in Cina e dalla Cina in diversi Paesi del mondo, tra cui l'Italia.

L'epidemia da 2019-nCoV è iniziata in Italia a fine gennaio 2020, quando due turisti cinesi sono risultati positivi per il virus a Roma. Un focolaio è stato successivamente rilevato in Lombardia, che rimane ad oggi la Regione italiana più colpita, e successivamente altri focolai o casi sporadici sono stati registrati in altre Regioni. Alla data del 23 marzo 2020 si contano oltre 50000 casi positivi in Italia, con una mortalità superiore 5% dei casi (5).

I dati ad oggi disponibili mostrano che il periodo di incubazione dell'infezione è generalmente di 3-7 giorni (range 1-14 giorni) e che il virus si trasmette principalmente per via aerea, attraverso "droplets". Il virus può essere trasmesso anche per contatto ed è stata riportata da alcuni autori una

eliminazione del virus con le feci e di conseguenza una possibile trasmissione per via oro-fecale (6).

Pochi sono i dati ad oggi disponibili sull'infezione da 2019-nCoV contratta in gravidanza e sulle sue possibili conseguenze sulla madre e sul feto. Le donne gravide, rispetto alla popolazione generale, potrebbero presentare un rischio maggiore di contrarre la malattia in forma grave, come osservato in passato in caso di infezioni sostenute da altri coronavirus (SARS-CoV e MERS-CoV) o da virus come quello dell'influenza (1,7). Ancora più scarsi sono i dati ad oggi disponibili sulla trasmissione dell'infezione da mamma a neonato, sia durante la gravidanza sia nel corso dei primi 30 giorni di vita. La trasmissione verticale potrebbe verificarsi, come dimostrato per altri patogeni, prima della nascita (via transplacentare), alla nascita (passaggio attraverso il canale del parto) o dopo la nascita (contatto stretto con la madre o attraverso il latte materno).

Uno studio condotto da autori cinesi, pubblicato lo scorso 12 febbraio, che coinvolgeva nove donne gravide affette da polmonite da 2019-nCoV, non riportava nessun caso di trasmissione verticale (8). Tuttavia, Zhu e coll. (9), in uno studio in cui riportano le manifestazioni cliniche presenti alla nascita in dieci neonati nati da madre con polmonite da 2019-nCoV, non escludono che i sintomi presentati da questi neonati possano essere riconducibili all'infezione materna, nonostante la negatività del tampone naso-faringeo eseguito alla nascita ai neonati inclusi nello studio. Gli autori avanzano l'ipotesi che uno stato ipossico materno dovuto all'infezione possa comunque causare eventi avversi perinatali, come l'asfissia o il parto prematuro, pur in assenza di una trasmissione intrauterina del virus.

Sicuramente, la conoscenza degli outcomes avversi sia materni sia neonatali che possono derivare da altre infezioni da coronavirus (SARS-CoV e MERS-CoV), unitamente alla scarsità dei dati ad oggi disponibili sull'infezione da SARS-CoV-2 in gravidanza e nel neonato, rende doveroso un approfondimento delle conoscenze in questo ambito (3,7,10).

OBIETTIVI DELLO STUDIO

Obiettivo primario dello studio:

- raccogliere, su scala nazionale, i dati clinici e laboratoristici derivanti dalla assistenza clinica di routine ai neonati figli di madre con infezione da virus SARS-CoV-2 confermata in qualunque momento della gravidanza o derivante dall'assistenza clinica di routine ai neonati con infezione da virus SARS-CoV-2 contratta entro i primi 30 giorni di vita.

DISEGNO DELLO STUDIO

Studio osservazionale, multicentrico, nazionale

CENTRI PARTECIPANTI

- Tutti i punti nascita Italiani

CRITERI DI INCLUSIONE/ESCLUSIONE

Saranno inclusi nello studio:

- 1) tutti i neonati nati presso i Centri partecipanti da mamma con infezione accertata da SARS-CoV-2 durante la gravidanza (qualsiasi trimestre) o al momento del parto
- 2) tutti i neonati che afferiscono ai Centri partecipanti con infezione da SARS-CoV-2 acquisita nel corso dei primi 30 giorni di vita

Saranno esclusi dallo studio:

- 1) tutti i neonati che soddisferanno i criteri di inclusione ma i cui genitori/tutori legali non avranno fornito il consenso informato alla partecipazione allo studio

I neonati e le madri che soddisferanno i criteri di inclusione saranno arruolati consecutivamente nello studio, previo consenso informato alla partecipazione allo studio. Per i neonati che rispondono ai criteri di inclusione previsti dallo studio, ma che sono nati dopo l'insorgenza in Italia dell'evento epidemico da SARS-CoV-2 e prima dell'approvazione del presente protocollo da parte del Comitato Etico, i dati saranno raccolti retrospettivamente.

I dati anamnestici, clinici e laboratoristici relativi alla gravidanza e al parto e i dati neonatali verranno raccolti utilizzando una scheda informatizzata standardizzata e creata ad-hoc.

PROCEDURE DELLO STUDIO

Le diadi madre-neonato non verranno sottoposte ad alcuna procedura diagnostica o terapeutica ulteriore rispetto alla normale pratica clinica di routine. Lo staff medico dei Centri partecipanti inserirà su database informatizzato online i dati anamnestici, clinici e laboratoristici delle diadi madre-neonato con infezione accertata da virus SARS-CoV-2 in gravidanza o durante i primi 30 giorni di vita.

Verranno raccolti i seguenti dati:

- informazioni sulla madre in merito ad infezione da SARS-CoV-2 durante la gravidanza e al parto: esito tampone naso-faringeo specifico per SARS-CoV-2 e relativa data di esecuzione, sintomatologia presentata riferibile ad infezione da SARS-CoV-2, esito in caso di malattia da SARS-CoV-2 (dimissione, trasferimento ad altro Ospedale, exitus)
- informazioni sul neonato (ricovero della nascita): esito tampone naso-faringeo specifico e relativa data di esecuzione, esito test specifici per SARS-CoV-2 su eventuali altri campioni biologici e relativa data di esecuzione, sintomatologia presentata riferibile ad infezione da SARS-CoV-2, gestione della diade madre/neonato in

merito ad isolamento congiunto o separato e in merito all'allattamento al seno, esito del ricovero (dimissione, trasferimento ad altro Ospedale, exitus)

- informazioni sul neonato, come al punto precedente, in caso di rientro in Ospedale (secondo ricovero) per sintomatologia suggestiva per SARS-CoV-2

La tempistica dei controlli specifici per SARS-CoV-2 potrà variare da Centro a Centro in relazione alla pratica clinica del Centro partecipante.

I suddetti dati verranno raccolti prospetticamente. Per i neonati che rispondono ai criteri di inclusione previsti dallo studio, ma che sono nati dopo l'insorgenza in Italia dell'evento epidemico da SARS-CoV-2 e prima dell'approvazione del presente protocollo da parte del Comitato Etico, i dati saranno raccolti retrospettivamente.

I dati anamnestici, clinici e laboratoristici relativi all'assistenza clinica a madri e neonati rispondenti ai criteri di inclusione saranno inseriti in un database informatizzato nazionale, creato appositamente sulla piattaforma "REDCap". All'interno della suddetta piattaforma è stata creata una scheda denominata "SARS-CoV-2", che sarà utilizzata ai fini del presente studio dai Centri partecipanti. All'interno della scheda, i membri dei Centri partecipanti potranno inserire i dati anamnestici, clinici e laboratoristici delle diadi madre-neonato, in modalità guidata. Tutti i dati saranno inseriti e successivamente gestiti in forma anonima. Ad ogni paziente (madre o neonato) verrà automaticamente assegnato dal sistema un codice alfanumerico identificativo e non sarà salvato alcun dato personale (es. nome, cognome, recapito) che consenta di risalire all'identità del paziente.

L'Amministratore di sistema acquisisce il potere e assume il dovere di compiere tutto quanto si renda necessario ai fini del rispetto e della corretta applicazione del Regolamento EU n. 2016/679, in particolar modo sotto il profilo della sicurezza dei dati trattati e comunque conosciuti nell'esercizio delle sue funzioni, che, nello specifico, sono dirette alla: gestione del

Società Italiana di Neonatologia

Segreteria c/o iDea Congress srl – Corso Venezia, 8 - 20121 Milano

Tel.02 4548170 – e-mail: info@sin-neonatologia.it

*Iscritta al registro delle Persone Giuridiche presso la Prefettura di Milano al n. 1630 pag. 6294 vol.8 -
22/10/2018 - Codice Fiscale 96270400581 Partita IVA 06545960962 - Sede Legale
Corso Venezia, 8 - 20121 Milano*



sistema informatico nel quale risiedono le banche dati personali, gestione credenziali di autenticazione, gestione backup, gestione di misure

antintrusione e gestione virus, gestione dei supporti di memorizzazione, manutenzione hardware e organizzazione dei flussi di rete.

I dati immagazzinati sono anonimizzati e non sono quindi da ritenersi sensibili.

Il Responsabile Amministratore di sistema è individuato nella persona di Claudio Bellù (Geos Consult S.r.l.).

Ogni Centro sarà proprietario e titolare dei propri dati e la SIN, promotrice del progetto, sarà proprietaria dei dati aggregati anonimizzati di tutti i Centri che avranno aderito al Registro e li utilizzerà per scopi epidemiologici nei rapporti con le Istituzioni (nazionali e internazionali) e con aziende nel solo interesse della SIN e dei suoi soci.

La SIN gestirà i dati di tutti i Centri partecipanti. I dati globali saranno depositati su un database gestito all'interno del software REDCap installato su piattaforma Microsoft Azure e gestiti dal Presidente in carica della SIN e dal Comitato Direttivo in carica della SIN, nel rispetto delle norme vigenti sulla Tutela della Privacy e della Tutela dell'anonimato dei Centri.

Nessun dato potrà essere utilizzato senza l'autorizzazione del Centro partecipante.

I dati ottenuti dall'analisi delle schede serviranno a scopo epidemiologico e potranno essere utilizzati per pubblicazioni scientifiche. I Centri partecipanti verranno sempre coinvolti per l'authorship in caso di pubblicazioni scientifiche.

METODICHE DI LABORATORIO UTILIZZATE

Nessuna, al di fuori degli esami richiesti da ciascun Centro nell'ambito della routinaria gestione clinica delle diadi madre-neonato.

ANALISI STATISTICA

I dati della letteratura ad oggi disponibili sul rischio di trasmissione verticale dell'infezione da SARS-CoV-2 e/o sul rischio di acquisizione della

medesima infezione in epoca neonatale sono molto pochi, e i pochi studi esistenti sono stati condotti su campioni molto piccoli. Lo studio da noi proposto ha come obiettivo replicare tali osservazioni su una casistica molto ampia, su scala nazionale. Le dimensioni del campione, considerata la cinetica estremamente evolutiva dell'epidemia Covid-19 nel nostro paese, sono difficilmente stimabili al momento attuale, e dipenderanno dal grado di diffusione dell'infezione e dalla sua durata.

DURATA DELLO STUDIO

La durata dello studio dipenderà dall'evoluzione dell'epidemia da 2019-nCoV.

STANDARD ETICI

Il protocollo è in accordo con i principi definiti dalla 18^{ma} Assemblea Medica Mondiale (Helsinki, 1964) e successive modificazioni definite dalla 29^{ma} (Tokio, 1975), dalla 35^{ma} (Venezia, 1983), dalla 41^{ma} (Hong Kong, 1989) e dalla 52^{ma} (Edimburgo, 2000) Assemblee Mediche Mondiali. La partecipazione allo studio è libera e volontaria e in qualsiasi momento i genitori possono decidere di ritirare la loro adesione. Tutti i dati saranno utilizzati in modo tale da garantire il totale anonimato dei soggetti coinvolti, ai sensi dell'art 7 d. lgs. 196/2003 relativa alla "Tutela delle persone e di altri soggetti rispetto al trattamento dei dati personali".

LETTERA INFORMATIVA E MODULI PER IL CONSENSO INFORMATO

Ai genitori partecipanti allo studio verrà fornita una Lettera Informativa, contenente una descrizione chiara ed esaustiva degli obiettivi e metodi dello studio, e il modulo per il consenso informato allo studio.

EVENTI INDESIDERATI

Essendo la natura del presente studio prettamente osservazionale, non comporta alcun rischio atteso per il bambino o per il genitore.

COSTI

Lo studio non prevede alcun costo per le famiglie dei neonati ricoverati. I costi di gestione del database informatizzato e di analisi dei dati inseriti saranno coperti dalla Società Italiana di Neonatologia (SIN).

PRODOTTI

Questo studio potrebbe generare conoscenze importanti sul nuovo coronavirus circolante attualmente nel mondo, in particolare sul rischio di trasmissione dell'infezione in gravidanza e nei primi 30 giorni di vita.

Alla conclusione dello studio i risultati che emergeranno saranno oggetto di pubblicazioni scientifiche su riviste nazionali e internazionali. I risultati potranno anche essere oggetto di presentazioni e poster a convegni a livello nazionale o internazionale.

BIBLIOGRAFIA

1. Schwartz DA, Graham AL. Potential Maternal and Infant Outcomes from Coronavirus 2019-nCoV (SARS-CoV-2) Infecting Pregnant Women: Lessons from SARS, MERS, and Other Human Coronavirus Infections. *Viruses* 2020. doi: 10.3390/v12020194
2. Sun P, Lu X, Xu C, Sun W, Pan B. Understanding of COVID-19 based on current evidence. *J Med Virol* 2020. doi: 10.1002/jmv.25722
3. Rasmussen SA, Smulian JC, Lednicky JA, Wen TS, Jamieson DJ. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Pregnancy: What

- obstetricians need to know. Am J Obstet Gynecol 2020. doi: 10.1016/j.ajog.2020.02.017
4. WHO 16-24 February 2020. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-2019)
 5. <http://www.salute.gov.it/nuovocoronavirus>
 6. Zhang W, Du RH, Li B, Zheng XS, Yang XL, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. Emerg Microbes Infect 2020;9(1):386-389. doi: 10.1080/22221751.2020.1729071
 7. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/specific-groups/pregnant-women.html>
 8. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, et al. Clinical characteristic and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. Lancet 2020. doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30360-3
 9. Zhu H, Wang L, Fang C, Peng S, Zhang L, et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. Transl Pediatr 2020;9(1):51-60. dx.doi.org/10.21037/tp.2020.02.06
 10. Wang L, Shi Y, Xiao T, Fu J, Feng X, et al. Chinese expert consensus on the perinatal and neonatal management for the prevention and control of the 2019 novel coronavirus infection (First edition). Ann Transl Med 2020;8(3):47. dx.doi.org/10.21037/atm.2020.02.20