

Giornata ADISCO 2025

Lo studio BORN

Nonostante i miglioramenti nella pratica clinica, i neonati pretermine richiedono ancora trasfusioni ripetute di globuli rossi (RBC) prima della dimissione. In media, i neonati nati prima delle 28 settimane di gestazione (neonati con età gestazionale estremamente bassa, ELGAN) ricevono 4-6 trasfusioni di RBC, a seconda che vengano utilizzate soglie di emoglobina (Hb) trasfusionali restrittive o liberali [1]. Gli ELGAN ricevono trasfusioni di RBC in una fase precoce dello sviluppo, ovvero diverse settimane prima che avvenga il fisiologico passaggio dalla sintesi di emoglobina fetale (HbF) a quella adulta (HbA). Di conseguenza, le trasfusioni di RBC in questi pazienti sostituiscono progressivamente l'HbF tipica del sangue fetale con l'HbA tipica della vita postnatale.

La patofisiologia delle malattie correlate alla prematurità deriva dalla suscettibilità di questi neonati allo stress ossidativo. Le loro difese antiossidanti immature non possono resistere efficacemente agli stimoli pro-ossidanti generati da infezioni, malattie infiammatorie, ossigenoterapia, interventi chirurgici e anemia [2]. Livelli elevati e non fisiologici di HbA contribuiscono ulteriormente al danno ossidativo per diverse ragioni. Ad esempio, la bassa affinità per l'ossigeno dell'HbA induce un aumento del rilascio e dell'estrazione di ossigeno nei tessuti, causando la pericolosa condizione di iperossia [3]. Inoltre, rispetto all'HbA, l'HbF ha una maggiore attività pseudo-perossidasi intrinseca, che migliora la neutralizzazione dei perossidi e la clearance dei radicali liberi. Il tetramero di HbF è anche più stabile dell'HbA, il che è particolarmente importante quando l'emoglobina viene rilasciata al di fuori dei globuli rossi, come nell'emorragia intraventricolare. Pertanto, non sorprende che bassi livelli di HbF nei primi giorni di vita predicano forme gravi di retinopatia della prematurità (ROP) [4,5] e siano associati a displasia broncopolmonare e a livelli aumentati di biomarker di stress ossidativo [6,7].

Le unità di sangue cordonale (CB) donate in modo solidale possono essere processate in concentrati di globuli rossi da sangue cordonale (CB-RBC) depleti di leucociti, che sono arricchiti con HbF. Un primo studio del 2020 (CB-Trip) ha dimostrato che trasfondere neonati pretermine con unità di CB-RBC aumenta i livelli di emoglobina senza ridurre il fisiologico livello di HbF [8]. Più recentemente, il trial BORN ha indagato per la prima volta gli effetti clinici di questo approccio trasfusionale [9]. BORN è uno studio prospettico, randomizzato, controllato, in doppio cieco, condotto in otto Unità di Terapia Intensiva Neonatale italiane e 9 Banche del sangue cordonale. Il trial ha arruolato neonati pretermine nati con un'età gestazionale (GA) compresa tra 24 e 28 settimane, escludendo quelli con condizioni come malformazioni congenite maggiori, trasfusioni precedenti o immunizzazione materno-fetale. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere RBC da donatore adulto standard (A-RBC, braccio di controllo) o CB-RBC (braccio di intervento), stratificando per centro e GA. Il mascheramento è stato mantenuto nascondendo la sequenza di allocazione e distribuendo sia gli A-RBC che i CB-RBC in sacche identiche. I CB-

RBC, ottenuti dalla Rete Italiana delle Banche di Sangue Cordonale, sono stati processati utilizzando un protocollo standardizzato, che comprendeva la rimozione di leucociti per filtrazione, il frazionamento di plasma e RBC e sospensione di questi ultimi in SAG-M. Le unità garantivano la conformità agli standard di qualità europei per le emazie concentrate e venivano irradiate prima della assegnazione. L'outcome primario era il tasso di ROP grave (definita come ROP stadio 3 o superiore in zona I o II, e/o presenza di "plus disease"), valutato alla dimissione o a 40 settimane di età post-mestruale (PMA). Gli esiti secondari includevano ROP che richiedeva trattamento, displasia broncopolmonare (BPD) e un esito composito di morte, ROP grave, BPD ed enterocolite necrotizzante (NEC). I set di analisi pianificati erano il set Intention-To-Treat (ITT, ossia tutti i pazienti nei due bracci, indipendentemente dal fatto che fossero stati trasfusi o dal tipo di sangue ricevuto) e il set Per Protocol (PP, ossia solo i pazienti dei due bracci che avevano ricevuto il tipo di sangue assegnato alla randomizzazione)..

Sono stati arruolati 142 pazienti (73 nel braccio di controllo, 69 nel braccio di intervento), con un tasso di mortalità simile. In totale, 112 sono stati valutati per l'outcome primario (56 per braccio). All'analisi ITT, i due bracci erano confrontabili per l'incidenza di ROP grave, ROP che richiedeva trattamento e BPD moderata/grave. L'analisi ITT, tuttavia, è stata significativamente compromessa da un alto tasso di deviazioni dal protocollo. Nello specifico, 10 pazienti su 56 nel braccio del CB hanno ricevuto A-RBC anziché CB-RBC e 15 hanno ricevuto sia A-RBC che CB-RBC, a causa dell'indisponibilità di unità di CB-RBC (Figura 1). Per ottenere maggiori informazioni, è stata quindi eseguita l'analisi PP, confrontando i pazienti che avevano ricevuto esclusivamente il trattamento assegnato: 38 pazienti nel braccio A-RBC e 17 nel braccio CB-RBC, con un decorso clinico e un carico trasfusionale simili. L'analisi PP ha prodotto risultati nettamente diversi e altamente significativi. Tredici pazienti nel braccio di controllo hanno sviluppato ROP grave e 10 hanno richiesto un trattamento per ROP, mentre nessun paziente nel braccio di intervento ha sviluppato ROP grave (34,2% contro 0%, $p=0,005$) o ROP che richiedeva trattamento (26,3% contro 0%, $p=0,022$). Ventiquattro pazienti nel braccio di controllo e 5 nel braccio CB hanno sviluppato BPD moderata/grave (63,2% contro 29,4%, $p=0,039$). L'analisi multivariata, corretta per diversi fattori confondenti che possono influenzare la ROP, ha confermato che le trasfusioni di A-RBC somministrate prima delle 30 settimane di PMA aumentavano significativamente il rischio di ROP grave (odds ratio per unità 1,7, IC 95% 1,1-2,6), mentre le trasfusioni di CB-RBC non modificano questo rischio. Il monitoraggio della sicurezza ha confermato che i CB-RBC erano almeno altrettanto sicuri degli A-RBC, senza eventi avversi segnalati come certamente correlati a nessuno dei due tipi di trasfusione. Inoltre, le variazioni post-trasfusionali di Hct, lattato, pH e potassio, nonché l'intervallo tra le trasfusioni, erano confrontabili tra i due tipi di RBC.

C'è un interesse crescente per questo approccio trasfusionale innovativo e sono attesi studi randomizzati più ampi [10]. Tuttavia, per realizzare appieno il potenziale

beneficio nei pretermine e portare il CB-RBC dall'ambito della ricerca alla pratica clinica, è necessario espandere la disponibilità di unità di CB-RBC. A tal fine, l'attuale paradigma di raccolta del sangue cordonale incentrato sul trapianto potrebbe dover essere modificato. I criteri di idoneità dei donatori attualmente adottati per la raccolta di cellule staminali ematopoietiche devono essere perfezionati e dovrebbero essere stabiliti standard di qualità specifici per i CB-RBC. Infine, considerando la disponibilità limitata di CB, vale la pena identificare chi tra i neonati pretermine trae il massimo beneficio da questo approccio trasfusionale.

Nel complesso, è importante promuovere la donazione di sangue cordonale nelle gravidanze a termine, rispettando al contempo l'assistenza ostetrica basata sull'evidenza. In questo senso, si dovrebbe forse porre maggiore enfasi sul garantire che le pratiche di donazione non compromettono gli esiti materni o neonatali e sono allineate con le attuali linee guida di assistenza al parto.

Bibliografia

1. Kirpalani H, Bell EF, Hintz SR, et al. Higher or Lower Hemoglobin Transfusion Thresholds for Preterm Infants. *N Engl J Med*. 2020;383(27):2639-2651. doi:10.1056/NEJMoa2020248
2. Perez M, Robbins ME, Revhaug C, et al. Oxygen radical disease in the newborn, revisited: oxidative stress and disease in the newborn period. *Free Radic Biol Med* 2019;142:61–72.
3. Pellegrino C, Papacci P, Beccia F, et al. Differences in Cerebral Tissue Oxygenation in Preterm Neonates Receiving Adult or Cord Blood Red Blood Cell Transfusions. *JAMA Netw Open*. 2023;6(11):e2341643.
4. Stutchfield CJ, Jain A, Odd D, Williams C, Markham R. Foetal haemoglobin, blood transfusion, and retinopathy of prematurity in very preterm infants: a pilot prospective cohort study. *Eye (Lond)*. 2017;31(10):1451–1455.
5. Jiramongkolchai K, Repka MX, Tian J, et al. Lower foetal haemoglobin levels at 31- and 34-weeks post menstrual age is associated with the development of retinopathy of prematurity : PacFiHER Report No. 1 PacFiHER Study Group (Preterm Infants and Fetal Haemoglobin in ROP). *Eye (Lond)*. 2021;35(2):659-664.
6. Hellström W, Martinsson T, Hellstrom A, Morsing E, Ley D. Fetal haemoglobin and bronchopulmonary dysplasia in neonates: an observational study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2021 Jan;106(1):88-92.

7. Torrejón-Rodríguez L, Parra-Llorca A, Pinilla-González A, et al. Do Lower Levels of Fetal Hemoglobin in Preterm Infants Relate to Oxidative Stress? Antioxid Redox Signal. 2024;40(7-9):453-459.
8. Teofili L, Papacci P, Orlando N, et al. Allogeneic cord blood transfusions prevent fetal haemoglobin depletion in preterm neonates. Results of the CB-TrIP study. Br J Haematol. 2020;191(2):263-268
9. Teofili L, Papacci P, Pellegrino C, et al. Cord red blood cell transfusions for severe retinopathy in preterm neonates in Italy: a multicenter randomized controlled trial. EClinicalMedicine. 2025;87:103426.
10. Christensen RD, Bahr TM, Christensen TR, et al. Banked term umbilical cord blood to meet the packed red blood cell transfusion needs of extremely-low-gestational-age neonates: a feasibility analysis. J Perinatol. 2024;44(6):873-879.

Figura 1. Distribuzione di pazienti e trasfusioni nello studio BORN.

