


Revisione della letteratura scientifica Sicurezza del latte umano e controllo delle infezioni

Le UTIN hanno il compito di garantire che i neonati beneficino delle proprietà antinfettive e nutrizionali del latte umano senza rischio di reazioni collaterali. La presente analisi mette in rilievo i dati alla base delle pratiche di raccolta, conservazione e manipolazione del latte umano necessarie per evitare la contaminazione o eventuali errori.



Medela: soluzioni complete per l'allattamento con latte umano e per l'allattamento al seno

Da oltre 50 anni, Medela si impegna per migliorare la salute delle madri e dei neonati grazie ai benefici vitali del latte umano. In questi anni, la società ha concentrato i propri sforzi per capire le esigenze delle madri e il comportamento dei neonati. La salute delle madri e dei loro neonati durante il prezioso periodo dell'allattamento al seno è al centro di tutte le nostre attività. Medela continua a sostenere la ricerca esplorativa nell'ambito del latte umano e dell'allattamento al seno, integrandone i risultati in soluzioni innovative per l'allattamento al seno.

Grazie a nuove scoperte riguardanti i componenti del latte umano, l'anatomia del seno in fase di allattamento e le modalità con cui il neonato sugge il latte dal seno, Medela ha sviluppato una serie di soluzioni a sostegno delle UTIN per la somministrazione di latte umano e il miglioramento dell'allattamento al seno.

Medela sa quanto sia difficile alimentare i bambini nelle UTIN con latte umano. Non è semplice per la madre, che deve raggiungere una produzione di latte adeguata, né per il neonato, che deve ingerire il latte; in più, è complesso anche per la struttura sanitaria, principalmente in termini di igiene e di logistica. Le proposte del portfolio Medela sono finalizzate a ottenere e promuovere l'alimentazione con latte umano e ad aiutare tutti i neonati ad alimentarsi al seno materno quanto prima possibile.

Medela intende diffondere le ultime scoperte scientifiche a supporto dell'allattamento al seno e dell'uso di latte umano nelle UTIN. L'obiettivo dei nostri prodotti innovativi, frutto della ricerca, e del relativo materiale didattico è superare le difficoltà della nutrizione con latte umano nelle UTIN.



Ricerca scientifica

Medela punta all'eccellenza nella ricerca scientifica. È così che ha potuto sviluppare tecnologie avanzate per i tiralatte e l'alimentazione con latte umano. Medela lavora con esperti professionisti del settore medico e persegue attivamente collaborazioni con università, ospedali e istituti di ricerca di tutto il mondo.



Prodotti

Il primo obiettivo di Medela è aiutare le madri a estrarre il proprio latte. Le supportiamo inoltre nella raccolta di tale latte in contenitori igienici privi di BPA. Grazie alle facili procedure di etichettatura, conservazione, trasporto, riscaldamento e scongelamento, consentiamo loro di gestire in sicurezza questo prezioso nettare di vita. Infine, per consentire al neonato di nutrirsi con latte umano, abbiamo sviluppato una gamma di prodotti innovativi per differenti situazioni di alimentazione.



Formazione

Per Medela, ricerca e formazione sono strettamente correlate. Medela offre a medici ed educatori soluzioni per crescere professionalmente attraverso uno scambio di conoscenze e un'interazione attiva con l'intera comunità scientifica.

Affinché le soluzioni Medela e le funzionalità offerte siano disponibili e integrabili in contesti ospedalieri e nei processi decisionali basati su prove scientifiche, Medela ha sviluppato una serie di analisi della ricerca. Queste analisi sono disponibili per i processi delle UTIN in cui il latte umano e l'allattamento al seno giocano un ruolo fondamentale. Esempi al riguardo sono lo sviluppo delle capacità di alimentazione del neonato e la logistica del latte umano.

Sicurezza del latte umano e controllo delle infezioni

Abstract

Il latte umano riduce il rischio e la gravità di morbidità debilitanti nei neonati prematuri. Tuttavia, preservare l'integrità e la sicurezza del latte estratto rappresenta per le UTIN un obiettivo impegnativo. A causa della composizione unica del latte umano, la sua raccolta, conservazione e preparazione per la somministrazione creano problematiche complesse. Il latte umano può contenere una serie di batteri e virus commensali e potenzialmente patogeni, alcuni dei quali non sicuri per i neonati ad alto rischio. È pertanto essenziale ottimizzarne l'iter al fine di garantire sicurezza e controllo delle infezioni. Occorre avvalersi di pratiche di conservazione con fondamento scientifico al fine di garantire la sicurezza del latte per i neonati prematuri e per la preservazione dei componenti nutritivi e protettivi del latte fresco estratto.

Indice

Introduzione	5
Benefici del latte umano per i neonati prematuri	6
Componenti protettivi del latte umano	6
Benefici economici del latte umano	8
Problemi correlati alla sicurezza e all'igiene durante la conservazione e la somministrazione del latte umano	9
Batteri e patogeni	9
Infezioni virali e farmaci	11
Latte di donatrici	13
Prevenzione della contaminazione del latte umano	14
Igiene delle mani	14
Pulizia dei tiralatte e dei set per tiralatte	15
I Set per tiralatte	15
I Tiralatte	17
Monitoraggio e trasporto del latte	17
Conservazione del latte nelle UTIN	18
I Contenitori per la conservazione	19
I Conservazione a temperatura ambiente	19
I Refrigerazione	20
I Congelamento	20
Gestione del latte nelle UTIN	21
I Scongelo	21
I Fortificazione	22
I Riscaldamento	23
Conclusione	25
Bibliografia	26

Introduzione

L'allattamento al seno è raccomandato all'unanimità su scala internazionale come unica fonte di nutrizione per i primi sei mesi di vita.¹⁻³ Garantisce infatti una nutrizione ottimale, una protezione immunitaria⁴ eccellente e il consolidamento del rapporto tra madre e figlio subito dopo il parto.⁵ Tuttavia, dopo il parto pretermine, madri e neonati possono inizialmente incontrare difficoltà nell'allattamento al seno. Le madri devono avviare, sviluppare e mantenere una produzione di latte adeguata in una fase precoce dello sviluppo, mentre spesso i neonati prematuri hanno difficoltà ad alimentarsi per via orale e riescono a nutrirsi al seno solo in un momento successivo della loro degenza nell'UTIN. Pertanto, i neonati prematuri inizialmente devono spesso essere allattati con latte estratto dalle proprie madri.

La disponibilità di latte umano estratto è particolarmente importante per i neonati prematuri nei primi mesi di vita.⁶ Il latte umano riduce il rischio e la gravità di morbilità debilitanti nei bambini prematuri sulla base di una modalità dose-risposta (ossia dosi superiori di latte umano generano una maggiore protezione).^{6,7} Tuttavia, prima di essere pronto per la somministrazione, il latte viene sottoposto a una serie di procedure e processi che possono ridurne la qualità. Ogni fase, a partire dall'estrazione iniziale e dalla raccolta fino alla conservazione, alla fortificazione, allo scongelamento e al riscaldamento, può alterare l'integrità del latte umano ed esporlo a batteri e patogeni, presentando un potenziale rischio di infezioni per i neonati prematuri. Sono pertanto essenziali pratiche basate su dati scientifici concreti al fine di ridurre al minimo il rischio di infezioni e di migliorare sia l'integrità che il volume del latte.

Questa analisi della ricerca è finalizzata a offrire ai professionisti delle UTIN un approfondimento sulle ricerche più recenti in tema di benefici del latte umano sul piano della salute e su quello economico, di modalità igieniche cui le madri devono attenersi per fornire ai neonati il proprio latte e di problemi che lo sforzo di gestire in sicurezza il latte umano presenta per le UTIN. In questa analisi si discute inoltre delle pratiche scientificamente dimostrate atte a garantire l'integrità del latte e a ridurre i rischi per i neonati, con fine ultimo quello di individuare i metodi per ottenere i massimi benefici dall'uso di latte umano nelle UTIN.

Benefici del latte umano per i neonati prematuri

I neonati prematuri alimentati con latte umano durante la loro degenza presso le UTIN presentano un minor rischio di enterocolite necrotizzante (NEC), malattie polmonari croniche, retinopatia della prematurità, sepsi, infezioni nosocomiali, disturbi cognitivi e neurologici, sindrome della morte improvvisa infantile e riospedalizzazione dopo le dimissioni.⁸⁻¹⁷ Gli straordinari benefici del latte umano sono talmente innegabili da renderlo consigliabile per tutti i neonati prematuri nelle UTIN.²

L'impatto positivo sembra legato a una precisa esposizione nel primo periodo post-parto durante il quale l'uso esclusivo di latte umano, in luogo del latte in polvere, riveste un ruolo fondamentale,⁶ particolarmente per i neonati ospedalizzati e prematuri.² I neonati prematuri presentano alla nascita sistemi anatomici e fisiologici immaturi che richiedono una nutrizione ottimale per svilupparsi adeguatamente. Il sottosviluppo dei tratti gastrointestinale e respiratorio, nonché del sistema neurologico e immunitario, può causare suscettibilità agli effetti nocivi di infezioni e processi flogistici riscontrati nelle UTIN. Il latte umano può mitigare o ridurre significativamente queste vulnerabilità e contribuire al controllo delle infezioni.^{9, 14, 16-23}

Componenti protettivi del latte umano

Il latte umano fornisce i componenti necessari per la crescita e lo sviluppo ottimali dei neonati nati a termine sani. Tra questi, i macronutrienti essenziali (grassi, carboidrati e proteine), i micronutrienti (vitamine e minerali) e i fattori legati allo sviluppo (acidi grassi polinsaturi a catena lunga (LCPUFA), i fattori di crescita e le citochine). Inoltre, i suoi componenti antinfettivi e immunologici svolgono una funzione di protezione dalle infezioni^{24, 25} (Tabella 1).

I macrofagi multifunzionali e gli acidi grassi liberi nel latte umano, nonché le proteine tra cui sIgA, lattoferrina e lisozima, agiscono come agenti anti-infettivi e si rivelano importanti soprattutto per il neonato prematuro,²⁴ svolgendo un'azione sinergica per inattivare, distruggere o bloccare l'attacco di specifici microbi alle superfici delle mucose.²⁵ Altri componenti quali le cellule materne, comprendenti i leucociti vivi derivati dal sangue, le cellule vive dell'epitelio mammario, le cellule staminali e frammenti cellulari, stimolano le difese immunitarie del neonato.^{26, 27} Un'altra importante funzione immunitaria è quella svolta dagli oligosaccaridi, che, agendo come probiotici, inducono la crescita di batteri commensali a livello intestinale²⁸ e inibiscono il legame dei patogeni come i rotavirus alla superficie intestinale, agendo da "esche" o da analoghi dei recettori.²⁹⁻³² Il latte umano contiene inoltre batteri commensali protettivi che diventano parte della microflora intestinale e influiscono sui processi flogistici e immunomodulatori. Questi non solo prevengono la proliferazione di agenti patogeni, ma determinano l'acidificazione dell'intestino, la fermentazione di lattosio e la degradazione dei lipidi e delle proteine.³³⁻³⁵

Il latte della madre di un neonato prematuro è diverso da quello della madre di un neonato nato a termine. Rispetto al latte a termine, quello pretermine ha livelli superiori di energia, lipidi, proteine, azoto, alcune vitamine e minerali. Inoltre, ha livelli più elevati di fattori immunitari, incluse cellule, immunoglobuline ed elementi anti-infiammatori.^{36, 37} La composizione del latte pretermine è importante soprattutto per lo sviluppo gastrointestinale e neurologico e per conferire protezione immunitaria ai neonati prematuri.⁴

Anche se il latte umano è raccomandato per tutti i neonati prematuri,³⁸ la composizione nutrizionale naturale del latte pretermine può non soddisfare completamente le elevate esigenze nutritive in particolar modo dei neonati prematuri con un peso molto basso alla nascita (<1500 g).^{15, 37} Per alcuni è necessario fortificare il latte umano con proteine, sostanze nutritive, vitamine e sali minerali per garantire crescita e sviluppo ottimali.³⁹ Ciò comporta una fase extra di trattamento, in cui occorre tenere sotto controllo eventuali rischi di contaminazione. La contaminazione risulta infatti possibile, in caso di manipolazione non adeguata, malgrado le proprietà antinfettive naturali del latte umano.

Tabella 1 - Componenti immunitari presenti nel latte umano. Tratto da Hanson 2007²⁵

Componenti immunitari presenti nel latte umano	Funzione
Anticorpi (in particolare sIgA)	La funzione primaria degli anticorpi sIgA è quella di legare i microbi ed evitare così che raggiungano le membrane mucose, ad es. del tratto respiratorio e gastrointestinale. ⁴⁰
Lattoferrina	L'attività antibatterica della lattoferrina è correlata alle sue proprietà di legame del ferro, che privano i batteri di un elemento necessario per la crescita. ⁴¹
α-lattoalbumina	L'α-lattoalbumina è una delle principali proteine del latte, ma le sue funzioni sono poco conosciute. Ne è stata riscontrata un'attività antitumorale. ⁴²
Oligosaccaridi	Alcuni di questi glicani possono agire come prebiotici, stimolando selettivamente la crescita di batteri benefici nell'intestino. Tuttavia, ancor più importante è la facoltà di inibire l'adesione di patogeni ai loro recettori target sulla superficie mucosa del tratto gastrointestinale ospite. ²⁸
Fattore antisecretorio	Sembra che l'induzione di questo componente nel latte possa ridurre il rischio di mastite della madre e di diarrea nel neonato. ^{43, 44}
Citochine, fattori di crescita e altri segnali dalla madre al neonato	Questi componenti possono agire da segnali inviati dalla madre al neonato, contribuendo probabilmente alla maturazione di diversi organi e funzioni ⁴⁵ e potenziando l'attività antinfettiva dei leucociti. ⁴⁶
Grassi	Dopo la degradazione enzimatica, i lipidi del latte umano rilasciano acidi grassi liberi in grado di attaccare determinati batteri e virus. ⁴⁷
Defensine e catelicidine	Nel latte umano sono state accertate diverse defensine e catelicidine appartenenti alle famiglie dei peptidi antimicrobici. ^{48, 49}
Lisozima	Il lisozima è un enzima che scinde la parete cellulare e la membrana esterna di diversi di microrganismi, inducendo la lisi. ⁵⁰
Lactaderina	La lactaderina, una glicoproteina dei globuli di grasso del latte umano, inibisce il rotavirus, un patogeno che causa diarrea grave con disidratazione nei neonati. ⁵¹
Leucociti	Comprendenti linfociti, macrofagi e neutrofilii, si ritiene che proteggano la ghiandola mammaria dalle infezioni. ^{26, 27}

Benefici economici del latte umano

Il latte umano contribuisce al controllo delle infezioni riducendo l'incidenza, la gravità e il rischio di morbidità correlate alla prematurità sulla base di una modalità dose-risposta, in particolare nei primi mesi di vita. Una recente ricerca condotta da Patel *et al.*⁷ ha dimostrato che il rapporto dose-risposta tra morbidità correlate alla prematurità e la dose giornaliera media di latte umano (ADDHM) nelle UTIN è tale che a ogni aumento di 10 ml/kg/die di latte umano corrisponde una riduzione del 19% delle probabilità di sepsi. I neonati alimentati con la dose giornaliera più bassa di latte umano (<25 ml/kg/die di ADDHM) erano a rischio più elevato di sepsi e in più comportavano anche costi più elevati per la UTIN (Figura 1). Secondo quanto calcolato dagli autori, un ospedale potrebbe risparmiare 20.384 dollari per neonato (o di 1,2 milioni di dollari totali) aumentando la ADDHM a 25–49 ml/kg/die nei primi 28 giorni di vita. Aumentando la ADDHM a ≥ 50 ml/kg/die dopo i primi 28 giorni e per tutta la durata della degenza ospedaliera, il risparmio sarebbe di 31.514 dollari per neonato e di 1,8 milioni di dollari per l'ospedale.

Questo risparmio è stato riconfermato in altre morbidità correlate alla prematurità. L'alimentazione con latte umano ha evidenziato una riduzione della gravità e dei costi diretti della sepsi a esordio tardivo, della displasia broncopolmonare, della NEC e della retinopatia della prematurità nelle UTIN. È stato inoltre dimostrato che l'alimentazione con latte umano riduceva i costi indiretti dell'ospedalizzazione in UTIN indipendentemente dall'impatto sulle morbidità correlate alla prematurità. Anche se la fornitura di latte umano comportava alcuni costi per l'UTIN,⁵² inclusi quelli potenziali associati al controllo della sicurezza e delle infezioni, i vantaggi economici della fornitura di latte umano erano nettamente superiori ai costi, relativamente contenuti, a carico delle madri e dell'ospedale.⁵²

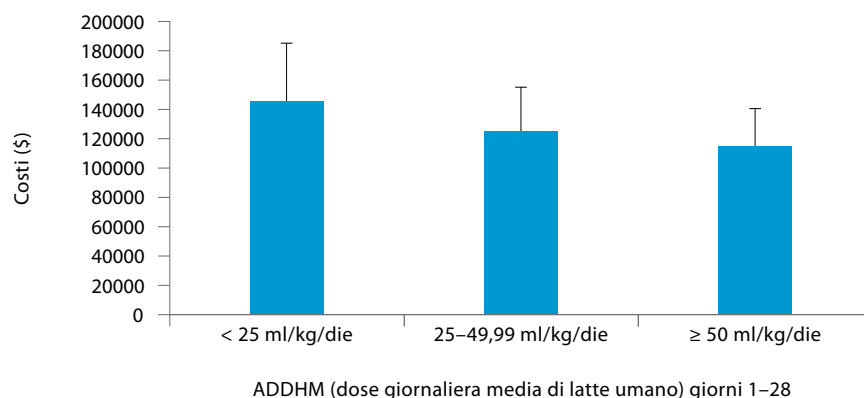


Figura 1 - Riduzione dei costi dell'UTIN correlati all'aumento del dosaggio del latte umano Tratto da Patel *et al.*⁷

Problemi correlati alla sicurezza e all'igiene durante la conservazione e la somministrazione del latte umano

Il latte umano è un liquido complesso, vivo e dinamico. Non è sterile, anzi è riconosciuto come fonte di trasmissione di batteri commensali e patogeni, oltre che di virus. È ampiamente riconosciuto che i benefici della nutrizione con latte umano, in particolare quello materno, sono superiori ai problemi correlati alla preparazione igienica e sicura del latte per le poppate. È pertanto opportuno prestare particolare attenzione alla sicurezza e all'igiene durante il trattamento del latte umano e l'alimentazione al fine di garantire che mantenga intatte le sue qualità immunitarie e nutrizionali ottimali per il neonato.⁵³

Batteri e patogeni

I componenti del latte umano, soprattutto le cellule vive della madre, non possono essere sostituiti con fonti artificiali. Il latte umano fresco, cioè quello che il neonato assume direttamente al seno o quello appena estratto, contiene cellule materne vive²⁷ e le massime quantità di sostanze nutritive, fattori di crescita e molti altri componenti protettivi.^{25, 28} Il latte umano fresco non è sterile, ma contiene una grande varietà di organismi, compresi batteri non patogeni, batteri patogeni, virus, micobatteri e funghi.⁵⁴⁻⁵⁸ Vi sono state isolate più di 700 specie di batteri,⁵⁹ che differiscono tra le madri in termini di quantità e di specie.⁶⁰ Si ritiene che molti di essi, inclusi i batteri intestinali, contribuiscano alla programmazione vitale del sistema immunitario del neonato, aiutandolo a reagire ai batteri commensali e patogeni.⁶⁰ Anche se le quantità di batteri nel latte umano possono essere molto diverse, in generale, gli organismi identificati provengono per la maggior parte dalla flora non patogena normale della pelle dal capezzolo o del seno della madre, come lo *Staphylococcus epidermidis* coagulasi-negativo, i difteroidi e lo *Staphylococcus epidermidis*. Nel latte umano possono inoltre essere trovati organismi la cui migrazione è avvenuta attraverso il percorso enteromammario, tra cui i bifidobatteri e i lattobacilli, che proteggono il sistema gastrointestinale del neonato.⁶¹

Il latte umano è inoltre un veicolo potenziale di microrganismi patogeni provenienti dalla madre e/o dall'ambiente. Vi è infatti spesso stata riscontrata la presenza di diversi patogeni, tra cui lo *Staphylococcus aureus* (MRSA), gli streptococchi B-emolitici, specie di *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Proteus* ed enterobatteri.^{55, 57, 61, 62} Varie epidemie e infezioni neonatali sono state inizialmente attribuite all'assunzione di latte umano contaminato da patogeni quali *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Serratia* spp., *Pseudomonas* spp., *Salmonella* spp., Cytomegalovirus (CMV) e *Acinetobacter baumannii*;^{55, 63-65} il controllo della sicurezza e delle infezioni riveste pertanto grande importanza nelle UTIN.

La contaminazione del latte può avvenire in qualsiasi fase dell'iter, ovvero durante l'estrazione, la raccolta, il trasporto, la conservazione e la gestione.⁶⁶ Quando il latte viene a contatto con superfici estranee, la flora batterica comune della pelle e alcune specie microbiche possono essere introdotte attraverso il sistema di raccolta.^{57, 67} In particolare, l'uso di pompe contaminate sembra essere la causa principale di contaminazione batterica, soprattutto quando queste sono utilizzate per diverse madri e non pulite adeguatamente dopo ogni uso.⁶⁵ Una serie di studi ha evidenziato la presenza di colonizzazione microbica nel latte dopo l'estrazione dalle madri di neonati degenti nelle UTIN nella quasi totalità dei casi.^{54, 68, 69} Attualmente non sono note differenze di incidenza tra l'estrazione manuale, con tiralatte manuali o con tiralatte elettrici.^{42, 54, 70, 71}

Anche se in diversi studi è stato dimostrato che il latte contaminato può essere fonte di infezioni,^{64, 72-76} in realtà i casi accertati sono stati molto pochi, specie per i neonati alimentati con il latte della propria madre (OMM, Own Mother's Milk). Pur non essendo chiaro in che modo livelli diversi di batteri normali influiscano sui neonati prematuri,⁵⁴ si è ipotizzato che le proprietà antimicrobiche del latte proteggano generalmente il neonato in queste circostanze.⁷⁷

Ciononostante, diversi medici prescrivono abitualmente colture batteriche dell'OMM prima di autorizzarne l'uso per l'alimentazione.⁷⁸ Si tratta di una pratica frequente negli USA più che in altri paesi, benché non vi sia alcuna dimostrazione che dalle colture iniziali sia possibile prevedere i risultati di colture eseguite successivamente o il rischio di infezioni per il neonato.^{68, 79} In particolari situazioni, le colture del latte umano possono ancora risultare necessarie, come in UTIN per neonati con sepsi a insorgenza tardiva e/o infezioni ricorrenti da streptococco del gruppo B (GBS) o quando la madre viene sottoposta a cure contro il GBS, in particolare se affetta da mastite, anche se l'incidenza della trasmissione di GBS tramite il latte umano è relativamente contenuta.⁸⁰⁻⁸²

Quello degli esami microbiologici del latte umano fresco nelle UTIN è un argomento controverso, con pratiche diverse a seconda dei paesi e delle regioni geografiche.^{68, 83} Non esistono limiti superiori accettati su scala globale della quantità di colonie batteriche nel latte umano estratto e somministrato al neonato prematuro o malato. Si ritiene che i criteri applicati dalle diverse organizzazioni delle banche del latte per il latte pastorizzato di donatrici somministrato a un neonato non imparentato biologicamente non siano pertinenti per i neonati prematuri allattati con latte materno.^{68, 83} In un'indagine condotta in 19 unità neonatali in Belgio e Lussemburgo si è accertato che il 47% delle unità eseguiva abitualmente colture batteriche del latte fresco; tuttavia, tra queste strutture, le definizioni di conte accettabili delle colonie batteriche differivano notevolmente.^{68, 83} Alcune strutture accettavano $<10^5$ di unità formanti colonie (ufc) di batteri cutanei commensali e 10^4 ufc/ml di patogeni, mentre altre accettavano $<10^4$ ufc/ml di batteri commensali e nessun patogeno. Il latte contenente batteri commensali e patogeni al di sopra di questi livelli veniva pastorizzato oppure, in alcune UTIN, scartato se le conte delle colonie erano troppo elevate o se erano presenti patogeni. In particolare, il latte materno fresco veniva gettato se si accertava la presenza di stafilococco aureo o di altri patogeni.⁸³ Tuttavia, solo 6 delle 19 UTIN oggetto dell'indagine avevano facile accesso a un pastorizzatore. Questo chiaramente influiva sulla scelta di gettare il latte. Delle 36 unità neonatali svedesi prese in esame, nessuna sottoponeva il latte OMM a coltura o pastorizzazione prima di usarlo per l'alimentazione.⁸⁴

Oltre alla diversità dei limiti batterici, anche il tempo di conservazione del latte fresco in frigorifero variava tra 24 h e 7 giorni nelle UTIN esaminate in Belgio e Lussemburgo.⁸³ Questa diversità può essere ridotta in paesi con politiche di conservazione più rigorose.^{66, 85} Tuttavia, è probabile che la diversità dei tempi di conservazione influisca sul contenuto batterico del latte e sul rischio di contaminazione.

A causa della mancanza di limiti superiori sicuri relativamente a conte batteriche e patogeni, non è chiaro se sia necessario condurre esami microbiologici e pastorizzazione del latte OMM. Sebbene alcune UTIN lo pastorizzino per ridurre i pericoli associati all'alimentazione dei neonati prematuri, esiste il timore che il ridotto contenuto bioattivo riscontrato nel latte dopo la pastorizzazione possa comunque presentare dei rischi. Di norma, la pastorizzazione avviene riscaldando le bottiglie di latte umano a bagnomaria per 30 minuti a $62,5$ °C.⁸⁶ Con questo processo è possibile ottenere una riduzione dei batteri nel latte umano di 10^5 ufc/ml¹⁰. Tuttavia, la pastorizzazione può influire anche sui componenti

bioattivi nutrizionali e immunitari del latte,^{87, 88} con un abbassamento dei tassi di sIgA, lattoferrina e lisozima a solo ~72 %, ~22 % e ~39 % rispettivamente dopo il trattamento termico.⁸⁷ La pastorizzazione comporta inoltre una perdita significativa di globuli bianchi^{89, 90} e riduce la resistenza del latte alla crescita batterica. Con la veicolazione di batteri, il tasso di crescita batterica nel latte umano sottoposto a pastorizzazione con il metodo Holder era 2 volte superiore a quello del latte umano non trattato⁹¹ (Figura 2). Ne sussegue che siano utilizzati processi di trattamento e raccomandazioni diversi per il latte pastorizzato e quello non pastorizzato.

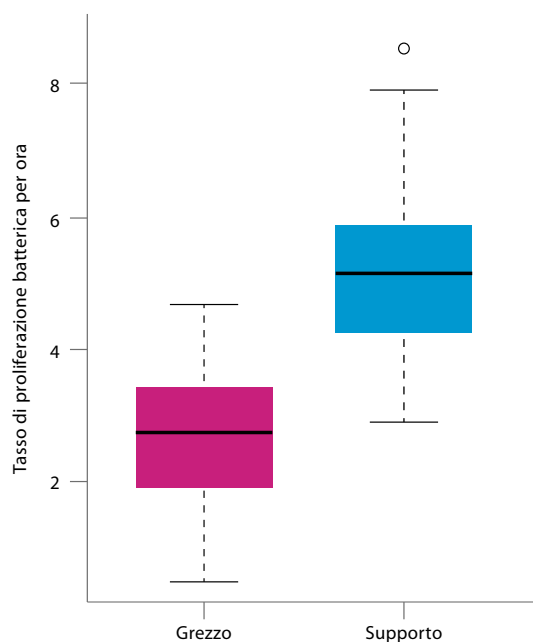


Figura 2 - Confronto della crescita batterica nel latte umano sottoposto a pastorizzazione Holder rispetto al latte umano non trattato dopo inoculazione di batteri. Tratto da Christen *et al.*⁹¹

Infezioni virali e farmaci

Il latte umano può, a volte, anche trasmettere gravi infezioni virali ai neonati (Tabella 2). Il citomegalovirus (CMV) è un patogeno comune presente nel latte delle donne sieropositive per questa patologia. Il CMV non rappresenta di norma un problema sanitario per i neonati nati a termine, che in fase prenatale hanno acquisito anticorpi anti-CMV tramite la placenta. Tuttavia, i neonati prematuri che mancano di questi anticorpi sono a rischio.⁹² Il tasso di trasmissione di CMV nella popolazione prematura esposta a latte infetto è molto variabile. Si muove tra il 6 e il 55%,⁹²⁻⁹⁴ in funzione della presenza del virus infettivo nel latte, del tipo di ceppo virale, dei fattori immunitari del neonato e dell'uso di latte fresco o congelato.^{95, 96} I criteri di valutazione delle UTIN per l'uso di OMM fresco per neonati prematuri differiscono notevolmente quando le madri sono sieropositive per il CMV. Anche se è relativamente raro il rischio di gravi sepsi cliniche tali da necessitare un trattamento supplementare nell'UTIN, alcuni ospedali preferiscono non somministrare latte OMM fresco ai neonati prematuri, utilizzando al suo posto latte pastorizzato o congelato, al fine di eliminare o ridurre il rischio di trasmissione del CMV.^{68, 83} La presenza nel latte umano di altri virus come l'HIV e il virus linfotropo delle cellule umane (HTLV) di tipo I o II è considerata una controindicazione assoluta per l'allattamento al seno o per l'alimentazione con latte umano nella maggioranza dei paesi sviluppati.²

Quando farmaci e altre sostanze quali l'alcol e la nicotina circolano nell'organismo materno, essi sono presenti anche nel latte, in concentrazioni diverse che dipendono da fattori quali la dose presente nel corpo materno, i livelli sierici, il peso molecolare, la solubilità lipidica, il pH e l'emivita.⁹⁷ La maggior parte delle relazioni sugli effetti dei farmaci si basa su casi clinici e di norma non comprende le interazioni farmacologiche. Pertanto, anche se l'elenco dei farmaci controindicati durante l'allattamento è relativamente breve, ogni situazione madre-neonato va valutata individualmente tenendo presenti i potenziali effetti farmacologici sul neonato.⁹⁷

Tabella 2 - Agenti infettivi trasmessi attraverso il latte umano⁶⁶

Potenziali agenti infettivi trasmessi attraverso il latte umano	Rischio di malattie neonatali
Batteri	Difficilmente causano infezioni nei neonati sani, soprattutto in assenza di segni clinici di infezione della madre. ⁶⁶
HIV	L'HIV può essere trasmesso tramite il latte umano e causa malattie gravi. Nei paesi sviluppati, alle madri sieropositive è sconsigliato l'allattamento al seno. Il tasso di trasmissione con allattamento esclusivo al seno è perciò basso, pari a ~15%. ^{66, 98}
Virus linfotropo delle cellule umane (HTLV) di tipo 1 (HTLV-I) e 2 (HTLV-II)	L'HTLV-I può provocare malattie gravi, mentre non è ancora quantificabile il rischio di trasmissione dell'HTLV-II. ^{66, 99}
Epatite B e C	Nel latte umano sono state identificate particelle di epatite B e C, ma è improbabile che causino la malattia nel neonato. ¹⁰⁰
CMV	La trasmissione del CMV può verificarsi di frequente; tuttavia la malattia rappresenta un problema soprattutto per i neonati prematuri e con peso molto basso alla nascita. ^{66, 101, 102}
Rosolia (ceppo selvatico e vaccino)	Identificata nel latte umano, non esistono prove che provochi infezioni. ⁶⁶
Virus dell'herpes simplex tipo 1 e 2	Identificato nel latte umano, ma con trasmissione improbabile; generalmente è collegato a lesioni e a eliminazione virale. ¹⁰³
Virus della varicella zoster (VVZ)	Nel latte umano è stato identificato il DNA del VVZ. Non è chiaro il rischio di malattia per il neonato. ⁶⁶

Latte di donatrici

Il latte di donatrici rappresenta l'opzione migliore quando in una UTIN non è possibile allattare il neonato con latte della propria madre, come nel caso di figli di donne con HIV e HTLV-I e II o che assumono sostanze illegali o farmaci controindicati, oppure quando il latte non è disponibile a causa di una produzione insufficiente.¹ Negli USA, questo latte viene generalmente raccolto da diverse donatrici e pastorizzato con il metodo Holder in una banca del latte.¹⁰⁴ In Europa, invece, le linee guida del Regno Unito vietano espressamente la raccolta di latte di diverse donatrici. Gli standard internazionali prescrivono specifici di screening e coltura del latte trattato al fine di garantirne la sterilità e il minimo rischio per i neonati prematuri.^{66, 65} Anche se le linee guida esistenti per lo screening e la pastorizzazione del latte di donatrici sono rigorose, i timori per la perdita di alcuni componenti nutrizionali e immunitari dopo la pastorizzazione per l'alimentazione dei neonati prematuri restano invariati. Presso le banche del latte di donatrici in Norvegia persiste ancora la lunga tradizione di usare latte non trattato e non pastorizzato per i neonati prematuri. Solo una struttura in tale paese pastorizza tutto il latte di donatrici: la quantità di latte che ne viene utilizzata per neonati prematuri è inferiore a 1500 g.¹⁰⁵ È chiaro che il latte OMM sia da preferirsi al latte di donatrici, così come quello fresco a quello congelato (Figura 3). È inoltre necessaria particolare cura per ridurre al minimo il rischio di infezioni e la trasmissione di virus tramite eventuale latte contaminato.

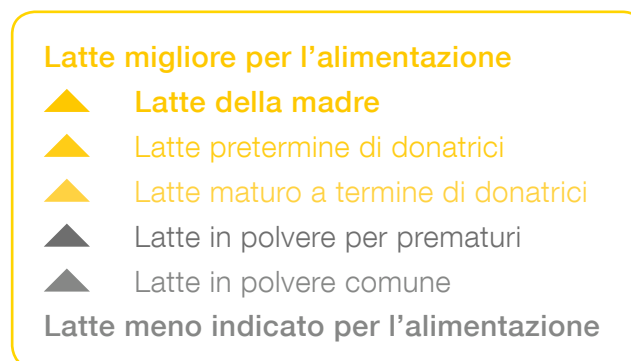


Figura 3 - Raccomandazioni dell'OMS per l'alimentazione con latte umano nelle UTIN. Tratto da Arnold 2002¹⁰⁶

Prevenzione della contaminazione del latte umano



Figura 4 - Esempio di lavaggio approfondito delle mani e delle dita

L'alimentazione con latte umano deve soddisfare le esigenze del neonato prematuro e favorirne una crescita adeguata. Va perciò somministrata in una forma ottimale, con una composizione del latte nutriente e protettiva, quanto più possibile simile al latte fresco succhiato direttamente dal seno e con un basso rischio di contaminazione. A tal fine è necessario che l'UTIN ottimizzi l'intero iter del latte umano, dalla raccolta durante l'estrazione all'alimentazione del neonato. Le pratiche di gestione del latte, e in primo luogo la conservazione, devono essere ottimizzate in termini di tempo, temperatura ed etichettatura per ridurre al minimo i rischi di contaminazione e gli errori quando si gestisce il latte di madri diverse (Tabella 3). Quando il neonato non si alimenta ancora al seno, l'obiettivo principale è permettergli di godere dei benefici del latte umano, microbiologicamente sicuro e completo sotto l'aspetto nutrizionale e immunologico.⁶⁶

Igiene delle mani

Il rispetto di norme igieniche per le mani e di pratiche sicure per la raccolta del latte e per la pulizia e l'asciugatura dei kit e degli strumenti di estrazione dopo ogni uso sono fasi fondamentali per prevenire la trasmissione indesiderata di batteri nelle UTIN. Il lavaggio delle mani rappresenta la prima linea di difesa per ridurre gli agenti patogeni e i batteri.⁶⁶ Alle madri che estraggono il latte si raccomanda di lavare e asciugare le mani accuratamente prima dell'estrazione.⁶⁶ Non è dimostrata la differenza di efficacia tra un lavaggio con sapone non antibatterico e con antibatterico per le madri che estraggono il latte. I saponi antibatterici possono determinare resistenza batterica^{107, 108} poiché rimuovono la normale flora cutanea che serve a proteggere le superfici¹⁰⁹ e possono avere un potenziale effetto sulla maturazione delle cellule T.¹⁰⁹ Tuttavia, si suggerisce l'uso di un volume sufficiente di sapone.¹¹⁰ Oltre alla pulizia delle mani, non è stato dimostrato alcun beneficio derivante da una pulizia del seno oltre la normale igiene quotidiana. Non sono state dimostrate differenze significative tra il lavaggio del seno con saponi per la pelle e quello esclusivo con acqua. Si suggerisce pertanto di pulire il seno nella maniera usuale.^{58, 111}

In alcuni ospedali si preferisce eseguire delle frizioni con alcol, in quanto particolarmente pratiche anche in assenza di lavabo.¹¹² Sebbene l'uso delle frizioni con alcol sia raccomandato da alcuni ospedali,¹¹³ non è stata garantita l'assenza di rischi cimici in caso di contatto con il seno o con il latte. Pertanto, non sono state formulate raccomandazioni sull'eventuale uso di frizioni con alcol prima dell'estrazione o della manipolazione di latte umano o di strumenti di alimentazione.⁶⁶

Al personale sanitario è suggerito di lavare le mani con sapone antimicrobico o non antimicrobico. Non utilizzare acqua calda perché può danneggiare la pelle. Si consiglia inoltre di decontaminare le mani con alcol o sapone antimicrobico prima di praticare specifiche attività di assistenza sulle pazienti e quando si passa da una paziente all'altra.¹¹³ La durata e le quantità di sapone da usare variano in base alle tecniche di lavaggio delle mani adottate. Gli operatori sanitari sono tenuti a utilizzare la quantità di sapone raccomandata dal produttore e a insaponare adeguatamente mani e dita prima di sciacquare e asciugare. L'intero lavaggio deve durare dai 40 ai 60 secondi¹¹³ (Figura 4). Sebbene tali raccomandazioni siano frutto di studi rivolti al personale sanitario, possono essere ugualmente applicate anche dalle madri prima di effettuare un'estrazione.

Per l'asciugatura delle mani è possibile adoperare asciugamani di carta, asciugamani di tessuto o asciugatrici ad aria forzata. L'asciugamano monouso è il metodo più efficace e igienico tra quelli elencati.^{114, 115} Si rivelano inoltre utili anche i sistemi di chiusura dei rubinetti nei quali non è necessario

utilizzare le mani, in quanto impediscono un nuovo contagio delle stesse.¹¹³ Diverse pubblicazioni hanno confrontato l'efficacia degli asciugamani in carta e di quelli in tessuto in dispenser a rulli. Ne è emerso un maggiore rischio di contaminazione nel caso dei rulli di tessuto.^{116, 117} Gli asciugatori per le mani ad aria calda sembrano essere sicuri nella maggior parte degli ambienti, ma negli ospedali possono favorire la diffusione di batteri per via aerea;¹¹⁷ è pertanto da prediligere l'uso di asciugamani di carta.¹¹³

Infine, le unghie e i gioielli possono essere veicoli di colonizzazione batterica nella fase post-pulizia delle mani.¹¹³ Il personale sanitario è tenuto a non utilizzare unghie artificiali o extension e a prestare attenzione a che lo smalto per unghie indossato non sia scheggiato. Le unghie devono essere lunghe meno di 6,5 mm e presentare aree subungueali pulite.¹¹³ Secondo diversi studi, la presenza di anelli può avere un impatto negativo sulla pulizia delle mani. Si è accertato che gli anelli comportano un aumento di 10 volte delle conte delle colonie di organismi cutanei e della contaminazione delle mani con *Staphylococcus aureus*, bacilli gram-negativi e ceppi di *Candida*.¹¹⁸⁻¹²⁰ Anche la quantità di anelli indossati ha un'influenza sulla contaminazione delle mani, anche successivamente alla pulizia.¹¹⁹

Pulizia dei tiralatte e dei set per tiralatte

I tiralatte e i set per tiralatte, come tutte le attrezzature ospedaliere, sono potenziali vettori di microrganismi patogeni.^{121, 122} Sono pertanto necessari protocolli di pulizia accurati al fine di ridurre al minimo il rischio di contaminazione dei tiralatte utilizzati da più pazienti e dei set per tiralatte usati ripetutamente dalla singola madre.

Set per tiralatte

I set per tiralatte sono dotati generalmente di coppe per il latte e tubicini da usare con una pompa elettrica. In base alla struttura e al paese, può essere necessario sterilizzarli prima di ogni uso. La sterilità è essenziale quando le apparecchiature vengono scambiate tra più madri.¹²³ Per molte strutture, però, la sterilizzazione dei set per tiralatte prima di ogni uso può costituire un problema, soprattutto nelle UTIN, dove le madri estraggono il latte più di sei volte al giorno. Il trattamento in autoclave o lo smaltimento dopo ogni uso possono risultare dispendiosi e non fattibili. Pertanto alcune strutture sono più propense a usare la disinfezione invece che la sterilizzazione. Durante la loro degenza presso l'UTIN, alle madri viene dato un set personale per tiralatte, che può essere riutilizzabile o smaltibile dopo un uso giornaliero (circa 8 sessioni di estrazione). In entrambi i casi i set per tiralatte possono essere disinfettati invece che sterilizzati tra un uso e l'altro. Lo smaltimento dei set per tiralatte dopo l'uso per un giorno è preferibile anche all'autoclavaggio, perché normalmente quest'ultimo è costoso e i set rischiano di essere restituiti incompleti.^{63, 124}

I componenti per l'estrazione che entrano in contatto con il latte devono essere completamente separati e puliti accuratamente dopo l'uso, anche nel caso di mancata raccolta del latte durante una sessione di estrazione. Normalmente, i set per tiralatte nelle UTIN vengono sottoposti a disinfezione chimica e a vapore oppure a un lavaggio generico. Da un'indagine condotta in 25 unità neonatali del Regno Unito, la disinfezione chimica è risultata il metodo usato più comunemente (56%), seguita dal trattamento in autoclave o con attrezzature con produzione di vapore (16%), attrezzature monouso (8%) e lavaggio generico

(4%).⁶³ Ognuno di questi metodi ha vantaggi e svantaggi. La decontaminazione mediante disinfezione con rilascio di cloro prevede il lavaggio dei set per tiralatte prima dell'uso, con la sostituzione della soluzione ogni 24 ore e un lavaggio generico tra un uso e l'altro.¹²⁵ Per il lavaggio generico, l'attrezzatura va lavata in acqua e detergente, risciacquata, asciugata all'aria. Con entrambi i metodi esiste il rischio di infezioni crociate se l'attrezzatura viene scambiata o presa dalla madre sbagliata, ed entrambi sono potenzialmente pericolosi per il neonato se non si risciacquano adeguatamente la soluzione o il detergente dal set per tiralatte.¹²⁴ I metodi con produzione di vapore si avvalgono di unità elettriche autonome, in cui si aggiunge acqua alla base, e di sacche o cestelli contenenti acqua che vengono posti nel forno a microonde. Le sacche o i cestelli del trattamento a vapore hanno il vantaggio di poter essere utilizzati direttamente dalle madri. Inoltre, la decontaminazione è rapida e le sacche sono monouso. Tuttavia, con questi due tipi di apparecchiature a vapore è necessario prestare attenzione per evitare ustioni¹²⁴ e i set per tiralatte restano "umidi", il che può potenzialmente favorire la proliferazione di batteri.^{63, 124} Se i set per tiralatte vengono utilizzati ripetutamente, il lavaggio generico può essere il metodo di pulizia più semplice. Di contro, non è ancora stato individuato il metodo migliore per la decontaminazione nelle UTIN, dove gli spostamenti di prodotti e il coinvolgimento delle madri sono ridotti al minimo.⁸³ Nuovi studi saranno pertanto necessari per definire il metodo di decontaminazione più pratico, sicuro e conveniente.¹²⁴

Il lavaggio è il metodo di pulizia più comune tra le madri che effettuano l'estrazione a casa, ma può tuttavia essere utilizzato agevolmente anche nelle UTIN. Dopo lo smontaggio, i set per tiralatte vanno risciacquati in acqua fredda per rimuovere eventuali residui di latte, in particolare le proteine.⁶⁶ I componenti vanno lavati con detergente liquido e acqua, sotto l'acqua corrente o in una bacinella pulita e destinata esclusivamente a questo scopo. Si possono utilizzare gli scovolini della bottiglia della paziente per pulire i componenti, in particolare le fessure strette.¹²⁴ È preferibile non lavare i set nel lavandino, in quanto gli scarichi e i rubinetti possono essere sede di numerosi batteri. In caso di utilizzo, utilizzare un asciugamano di carta pulito per chiudere i rubinetti evitando di toccarli.^{66, 113}

Dopo il lavaggio, i componenti vanno sciacquati accuratamente e poi messi ad asciugare su una superficie disinfettata. Possono essere asciugati con un telo pulito in tessuto o all'aria.⁶⁶ Dopo la pulizia e l'asciugatura dei componenti è necessario spostarli dalla zona del lavandino per evitare che vengano contaminati da schizzi d'acqua.⁶⁶ In alternativa al lavaggio a mano, è possibile lavare i set per tiralatte in lavastoviglie dopo averli sciacquati.⁶⁶ Non è necessario pulire le parti come tubicini e connettori, salvo che non siano contaminati con il latte, umidità o altre sostanze. I tubicini esposti alle particelle nebulizzate di latte e acqua possono essere pericolosi se contaminati da batteri o muffa.⁶⁶ In questi casi è necessario attenersi alle istruzioni del produttore per la pulizia. I tubicini e i connettori dei tiralatte sono prodotti monopazienti.⁶⁶

Come i set per tiralatte, anche le bottiglie utilizzate per l'estrazione, la conservazione e l'alimentazione dei neonati prematuri devono essere sottoposte a specifiche accortezze igieniche per evitare la contaminazione batterica del latte. Le bottiglie possono essere riutilizzabili, nel qual caso sono sterili inizialmente e devono essere sterilizzate in autoclave dopo l'uso, oppure monouso, nel qual caso sono pulite al primo utilizzo e non devono essere riutilizzate.¹²⁶ È interessante notare che non si sono riscontrate differenze tra le colonie batteriche in bottiglie/contenitori sterili o puliti.⁷¹ Per le UTIN sembra preferibile l'uso di contenitori monouso, poiché l'autoclavaggio rappresenta un costo aggiuntivo e può causare lo smarrimento di componenti della bottiglia.⁸³

Tabella 3 - Iter del latte umano nelle UTIN e rischi potenziali

Iter del latte umano nelle UTIN		Rischio potenziale	Risposta
Estrazione:	Estratto a casa o presso l'UTIN	<ul style="list-style-type: none"> tiralatte coppe per il seno contenitori per la conservazione perdita di volume 	<ul style="list-style-type: none"> lavaggio adeguato delle mani e del tiralatte/lavaggio del set per tiralatte prima e dopo l'estrazione valutazione dell'uso di set per tiralatte monouso rispetto ai set di allattamento e ai contenitori riutilizzabili
Trasporto:	Trasporto da casa o luogo di conservazione in ospedale	<ul style="list-style-type: none"> variazioni di temperatura scambi di latte perdita di volume 	<ul style="list-style-type: none"> etichettatura immediata di tutto il latte estratto mantenimento della catena del freddo durante il trasporto
Conservazione:	Conservazione a temperatura ambiente, di refrigerazione o di congelamento. Aggiunta di fortificanti.	<ul style="list-style-type: none"> crescita batterica perdita di bioattività dei componenti modifiche di fortificazione 	<ul style="list-style-type: none"> osservanza dei tempi ottimali di conservazione modifica dei tempi di conservazione a seconda che sia latte fresco, congelato o fortificato
Preparazione per l'alimentazione:	Scongelamento e riscaldamento	<ul style="list-style-type: none"> crescita batterica perdita di bioattività dei componenti 	<ul style="list-style-type: none"> temperatura ottimale valutazione di dispositivi senza acqua vs quelli con acqua

Tiralatte

In generale, le superfici esterne dei tiralatte e dei kit ospedalieri, in particolare quelle toccate dalle madri o dal personale durante il processo di estrazione, vanno disinfettate tra l'uso da parte di un utente e l'altro. Le madri e il personale delle UTIN possono partecipare alla pulizia dei tiralatte ospedalieri.¹²⁷ Oltre ai tiralatte, in ospedale e a casa, è necessario disinfettare con soluzioni o salviette disinfettanti anche le superfici su cui vengono posizionati i componenti del tiralatte prima dell'asciugatura. Se consigliato dal produttore della soluzione, la superficie deve essere risciacquata con acqua pulita dopo la disinfezione per prevenire la contaminazione dei componenti lavati. Dopo la disinfezione dei tiralatte e delle superfici è necessario lavare le mani per evitare che i prodotti chimici disinfettanti entrino in contatto con il seno o con il latte.⁶⁶

Monitoraggio e trasporto del latte

Dopo l'estrazione occorre stabilire come conservare il latte e come alimentare il neonato. Il latte va etichettato secondo le linee guida ospedaliere, con data e ora di estrazione, poi conservato in frigorifero quanto prima possibile o congelato se non deve essere usato in tempi brevi. Ogni ospedale dovrebbe avere raccomandazioni strategiche per le madri per quanto riguarda i contenitori, le condizioni e i tempi di conservazione. Le madri di neonati sani nati a termine possono porre il latte fresco in frigorifero e aggiungerlo a quello precedentemente congelato.¹²⁸ Non esiste invece alcuna raccomandazione definita per le madri di neonati prematuri.



Figura 5 - Esempio di vassoio usato per la conservazione individuale del latte umano nell'UTIN

Gli ospedali tradizionalmente conservano il latte umano in contenitori individuali dopo ogni sessione di estrazione.⁶⁶ Tuttavia è stata messa in dubbio l'opportunità di far conservare alle madri il loro latte individualmente dopo ogni sessione di estrazione o piuttosto di raccogliere tutto il latte estratto nelle 24 ore prima di conservarlo. La raccolta di tutto il latte è suggerita poiché potenzialmente garantisce maggiore uniformità nutrizionale del latte tra le poppate. Uno studio¹²⁹ ha dimostrato chiaramente che, con la raccolta di latte nelle 24 ore, non si osservavano differenze nella colonizzazione batterica e la variabilità del contenuto calorico, proteico, lipidico e di carboidrati del latte è inferiore rispetto a quello conservato dopo ciascuna poppata, il cui contenuto calorico varia fino al 29%. Poiché il contenuto di sostanze nutritive di singole sessioni di estrazione presentava differenze significative da quello delle 24 ore, si è ipotizzato che possa avere luogo un'integrazione di sostanze nutritive e di calorie inesatta. È inoltre interessante notare che la raccolta di latte dava maggior soddisfazione alle madri rispetto alla raccolta dopo ogni singola estrazione. Il sistema della raccolta può pertanto offrire l'opportunità di personalizzare la fortificazione e di migliorare l'apporto di sostanze nutritive al neonato.¹²⁹ Con il latte di donatrici pastorizzato si crea una situazione differente, in cui è possibile utilizzare un solo contenitore per più di un neonato.⁶⁶ Di contro, il latte di donatrici non pastorizzato presenta complessità differenti e il suo utilizzo può essere limitato in base alle circostanze di donazione e alle linee guida ospedaliere.

Inoltre, la raccolta di latte OMM nelle 24 ore rende necessario etichettare una sola bottiglia, mentre la conservazione dopo ciascuna estrazione costringe all'etichettatura di più bottiglie o contenitori. La gestione e il monitoraggio del latte umano, necessario nelle UTIN possono essere soggetti a errori se i contenitori non sono etichettati in modo appropriato.¹³⁰ Per contenere il rischio di scambio può essere utile apporre un'etichetta riportante nome della paziente, tipo di latte, data e ora di estrazione e volume estratto. Può inoltre essere vantaggioso l'uso di metodi come quello di scatole singole per la conservazione del latte di ogni madre tenute nel congelatore o in frigorifero (Figura 5) oppure i codici a barre utilizzati generalmente nelle banche del latte.^{66, 131, 132}

È opportuno dare istruzioni alle madri che trasportano il latte da casa in ospedale su come mantenerlo freddo durante il trasporto con elementi refrigeranti e borse a isolamento termico, utilizzando giornali accartocciati per eliminare lo spazio d'aria intorno ai contenitori di latte e agli elementi refrigeranti.⁶⁶ Una volta giunto in ospedale, il latte dovrebbe essere trattato secondo specifiche linee guida stabilite dalla struttura. Tali linee guida dovrebbero prevedere anche eventuali misure da intraprendere qualora a un neonato venga somministrato per errore il latte di un'altra madre, fornendo al personale informazioni relative alle malattie trasmissibili tramite latte umano, allo screening di eventuali patologie delle madri e del neonato ricevente e alle azioni da intraprendere in base ai risultati dei test.⁶⁶

Conservazione del latte nelle UTIN

Conservare il latte in maniera sicura è essenziale per garantire ai neonati delle UTIN un'alimentazione adeguata. Le linee guida differiscono in base al neonato (ad alto rischio/prematuro, nato a termine o post-termine) e al tipo di latte (fresco, congelato, scongelato o fortificato). Le cellule vive, le sostanze nutritive, i fattori di crescita e molti altri componenti protettivi presenti nel latte fresco come lattoferrina, lisozima e IgA secretoria,²⁵ perdono di potenza nel corso del tempo con l'esposizione a temperature variabili. Nel contempo aumenta anche il rischio di contaminazione batterica e di crescita di patogeni nel latte. Gli effetti della conservazione sul contenuto microbiologico, sulla composizione lipidica,

sui componenti cellulari, sulle proprietà antibatteriche e sulla capacità antiossidante del latte umano sono stati parzialmente esaminati; tuttavia, esistono ancora molte incognite per quanto concerne lo scongelamento e la fortificazione del latte, e molte raccomandazioni sono basate solo sul parere di esperti. È comunque però riconosciuto che la conservazione a temperature diverse e i cambiamenti relativi al tempo e all'ambiente di conservazione possono incidere sulla qualità del latte.

Contenitori per la conservazione

Il latte umano nelle UTIN va raccolto e conservato in modo tale da avere un impatto minimo sulla sua composizione nutrizionale e immunologica. Il latte preserva la maggior parte delle proprietà immunitarie se conservato in contenitori di vetro o di plastica rigida che non contengono polietilene,¹³³ materiali pertanto preferibili per la sua conservazione.^{66, 134, 135} L'uso di contenitori in polietilene è stato associato a una riduzione del 60% dell'immunoglobulina A,¹³³ mentre quelli in acciaio inox, riducono la conta cellulare e la vitalità delle cellule.^{66, 134, 135} Inoltre, l'uso dei contenitori realizzati con bisfenolo A (BPA) come bottiglie per i neonati è decaduto a causa degli effetti negativi di tale sostanza.¹³⁶ I contenitori ideali per la conservazione del latte per il neonato ospedalizzato sono pertanto in vetro o plastica dura per alimenti, senza BPA e con coperchi a chiusura ermetica. Possono essere scelti contenitori puliti, aseptici o sterili; tuttavia, le politiche ospedaliere possono stabilire una preferenza per una di queste tipologie.⁶⁶

Conservazione a temperatura ambiente

Poiché il latte umano può contenere batteri commensali e patogeni, la proliferazione batterica rappresenta un problema primario nella conservazione del latte. È stata dimostrata una resistenza del latte alla proliferazione batterica nel breve periodo e a temperature basse. Studi condotti sulla proliferazione batterica a temperature ambiente mostrano risultati diversi, in parte perché la definizione di temperatura ambiente ricopre un intervallo che va dai 16 ai 29 °C, o anche oltre.¹³⁷⁻¹³⁹ Nelle UTIN, dove i neonati sono immunocompromessi, i tempi di conservazione del latte a temperatura ambiente tendono a essere più cauti rispetto a quelli per i nati a termine. Si raccomanda di refrigerare immediatamente il latte fresco quando possibile e comunque non oltre quattro ore a temperatura ambiente.⁶⁶

Un importante studio¹⁴⁰ sulla degradazione del latte a 15, 25 e 38 °C nell'arco delle 24 ore ha dimostrato che, sebbene la proteolisi e le modifiche degli enzimi digestivi a 15 e 25 °C dopo 24 ore risultassero minime, la lipolisi avveniva rapidamente nello spazio di poche ore di conservazione a 38 °C con un conseguente aumento della concentrazione di acidi grassi liberi compreso tra il 440 e il 710%. Analogamente, la crescita batterica, in genere limitata a batteri non patogeni, era minima a 15 °C e rimaneva bassa a 25 °C per le prime 4-8 ore, ma aumentava rapidamente dopo 4 ore a 38 °C.¹⁴⁰ Secondo le conclusioni degli autori, il latte a 15 °C restava sicuro per 24 ore, mentre quello a 25 °C lo era solo per 4 ore.¹⁴⁰ Metodi più rigorosi utilizzati per identificare l'attività delle proteine nel latte a 25 °C hanno dimostrato ulteriori riduzioni della β -caseina nelle 24 ore^{141, 142} e riduzioni della lipasi entro 2 ore di conservazione.¹⁴¹ Nelle UTIN le condizioni ottimali di conservazione a temperatura ambiente sono <4 ore⁶⁶ (Tabella 4). È possibile pertanto somministrare al bambino latte in assoluta sicurezza in un arco di tempo di 4 ore.

Refrigerazione

La refrigerazione a circa 4 °C preserva l'integrità del latte umano più a lungo di quando è lasciato a temperatura ambiente.¹⁴³ Lo studio più approfondito per la valutazione della conservazione a 4 °C indica che il tempo massimo di conservazione del latte fresco in condizioni di refrigerazione è di 96 ore (4 giorni)¹³⁸ (Tabella 4). In tale intervallo il latte fresco refrigerato non evidenzia infatti cambiamenti significativi dell'osmolalità, delle conte delle colonie di batteri totali e gram-negativi, di macronutrienti e fattori immunitari, compresi grasso, slgA e lattoferrina. Non sono state condotte misurazioni relative a periodi superiori alle 96 ore. È stato inoltre dimostrato che la refrigerazione inibisce la crescita dei batteri gram-positivi.¹⁴⁴ Negli studi condotti sulla refrigerazione sono stati inoltre costantemente osservati aumenti delle concentrazioni di acidi grassi liberi e successivi aumenti dell'acidità conseguenti alla lipolisi.^{138, 145} I prodotti della lipolisi non sono considerati pericolosi, perché sono associati ad attività antimicrobica nei confronti di batteri, virus e protozoi.^{137, 138, 145-147} A 48 ore si è osservato un calo della conta leucocitaria, inclusi macrofagi e linfociti, nonché delle proteine totali.¹³⁸ Sulla base di questi studi si è stabilito che la durata di conservazione ottimale a 4 °C del latte per i neonati delle UTIN è di <4 giorni, soprattutto in caso di latte estratto fresco, non fortificato e non congelato in precedenza.⁶⁶ Tuttavia, le pratiche possono variare tra ospedali e paesi; ad esempio in alcune unità neonatali in Belgio e Lussemburgo il latte fresco viene refrigerato fino a sette giorni.⁸³

Congelamento

Studi hanno definito che le modalità di congelamento ottimali per le UTIN prevedono una temperatura di -20 °C per un tempo non superiore a 3 mesi.⁶⁶ In tale periodo vengono infatti preservate le vitamine A, E e B, le proteine totali, i grassi, gli enzimi, il lattosio, lo zinco, le immunoglobuline, il lisozima e la lattoferrina, anche se dopo 1 mese può verificarsi la perdita di vitamina C.⁶⁶ La proliferazione batterica non costituisce un problema significativo fino a 6 settimane.^{148, 149} La capacità antibatterica è tuttavia generalmente inferiore a quella del latte fresco^{150, 151} a causa della perdita di cellule vive quali i fagociti. Nelle UTIN il congelamento a <-20 °C può essere considerato accettabile fino a 12 mesi.⁶⁶ Per le UTIN, il surgelamento a -80 °C può essere comunque più appropriato per mantenere la capacità battericida del latte umano.⁶⁶ A -80 °C possono verificarsi cambiamenti del gusto e dell'olfatto, poiché la lipasi continua a degradare il grasso in acidi grassi.¹²⁸ Inoltre, gli studi hanno dimostrato che, dopo il congelamento, il carico virale, ad es. il CMV nel latte, si riduceva in modo significativo, ma non veniva eliminato.^{68, 83}

È stato dimostrato che il latte ricongelato dopo lo scongelamento in frigorifero manteneva una carica batterica sicura;¹⁵² tuttavia, il ricongelamento è fortemente scoraggiato quando il latte viene scongelato completamente a temperatura ambiente, in quanto si tratta di una prassi non sicura.⁶⁶ Sono disponibili solo dati limitati sui tempi di conservazione indicati dopo lo scongelamento a temperatura ambiente e sugli effetti degli spostamenti tra contenitori diversi a varie temperature sulla qualità del latte. Il latte congelato per diversi mesi resta comunque più salutare rispetto a quello artificiale. La biodisponibilità e la concentrazione di alcuni componenti protettivi, invece, risultano ridotte dopo il congelamento. In conclusione, pertanto, il latte fresco risulta ancora preferibile al latte congelato.⁶⁶ Il latte refrigerato è considerato fresco, pertanto va usato prima di quello congelato.⁶⁶

Tabella 4 - Linee guida per la conservazione del latte umano per i neonati delle UTIN Tratto da HMBANA⁴²

Latte umano	Tempo ottimale di conservazione
Latte appena estratto Temperatura ambiente: Frigorifero: Congelatore:	≤ 4 ore ¹⁵⁰ ≤ 4 giorni ¹³⁸ ≤ 3 mesi. Accettabile ≤ 12 mesi ¹⁵³⁻¹⁵⁶
Precedentemente congelato Temperatura ambiente: Frigorifero: Congelatore:	Scongelare a temperatura ambiente per l'uso entro ≤ 4 ore ¹⁵⁰ Scongelare in frigorifero e usare entro ≤ 24 ore Non ricongelare
Appena estratto, fortificato Temperatura ambiente: Frigorifero: Congelatore:	Non conservare a temperatura ambiente ≤ 24 ore ¹⁵⁷⁻¹⁶¹ Non congelare
Precedentemente congelato, fortificato o pastorizzato Temperatura ambiente: Frigorifero: Congelatore:	Non conservare a temperatura ambiente ≤ 24 ore Non ricongelare
Riscaldato a temperatura corporea Temperatura ambiente: Frigorifero: Congelatore:	A completamento dell'attuale alimentazione Scartare Scartare

Gestione del latte nelle UTIN

La preparazione del latte per l'alimentazione passa per una serie di procedure, tra cui lo scongelamento, la fortificazione e il riscaldamento del latte conservato. Ciascuna di queste fasi può avere degli effetti sulla composizione del latte e presentare un rischio di contaminazione.

Scongelamento

Lo scongelamento e il riscaldamento del latte umano sono due processi separati spesso associati in un'unica fase nella pratica clinica e domestica. Storicamente, lo scongelamento del latte può essere eseguito a temperatura ambiente o in frigorifero, oppure mettendo una bottiglia di latte in un contenitore con acqua calda. Lo scongelamento è da ritenersi completo quando il latte congelato diventa liquido, ma è ancora freddo e presenta dei cristalli di ghiaccio. I cristalli di ghiaccio fungono da indicazione visibile del fatto che il latte non si sia scongelato troppo.⁶⁶ Il latte scongelato va poi messo in frigorifero fino al momento dell'uso e non va lasciato a temperatura ambiente per più di qualche ora, per evitare la proliferazione batterica.⁶⁶ È difficile stabilire con esattezza la durata dello scongelamento; per verificarne lo stato è necessario tenerlo costantemente sotto controllo. Lo scongelamento a bagnomaria, in scaldabiberon o in vaschette di acqua calda presenta dei rischi, in quanto l'acqua del rubinetto, il contenitore o le mani del personale sanitario possono essere fonti di contaminazione.⁶⁶



Figura 6 - Esempio di trattamento del latte umano con una tecnica asettica

Sebbene gli studi disponibili riguardo al metodo ottimale di scongelamento del latte siano limitati, è risaputo che il riscaldamento del latte durante la pastorizzazione determina perdite significative di componenti immunitari e antinfiammatori, come sIgA, lattoferrina e lisozima, nonché di batteri probiotici e globuli bianchi. Queste perdite sono ridotte se la pastorizzazione è condotta a temperature inferiori.⁶⁶ Le linee guida delle banche del latte umano⁶⁶ consigliano temperature non superiori a 37 °C quando si scongela il latte in un contenitore pieno d'acqua. È preferibile evitare di scongelarlo in forno a microonde o acqua calda o bollente, perché questi metodi distruggono le proprietà anti-infettive del latte.^{89, 90} Tutti i metodi a base d'acqua rischiano di contaminare il latte, in quanto l'acqua può potenzialmente passare sotto il coperchio della bottiglia e penetrare nel latte.¹²¹ Per evitare che questo accada sono stati suggeriti degli specifici accorgimenti.^{66, 121}

Fortificazione

Sebbene il latte umano fresco o congelato sia particolarmente consigliato per l'alimentazione enterale e orale nelle UTIN, può essere necessario fortificarlo per soddisfare l'elevato fabbisogno di sostanze nutritive necessarie per la crescita dei neonati prematuri. I micronutrienti e i macronutrienti che normalmente vengono assorbiti dai neonati durante l'ultimo trimestre *in utero*³⁹ sono considerevolmente ridotti nei prematuri e devono essere reintegrati rapidamente. La fortificazione è pertanto consigliata per tutti i neonati con un peso alla nascita <1500 g, ma può essere idonea anche in altri casi.¹⁶²

Se il latte della madre non è disponibile o scarseggia, per integrare l'alimentazione enterale si usa spesso il latte di donatrici.^{15, 37} Di frequente questo latte ha un contenuto proteico ridotto rispetto a quello materno e pertanto richiede una maggiore fortificazione.^{15, 37} Quando i neonati prematuri raggiungono volumi di alimentazione di circa 100 ml/kg/die, molti ospedali fortificano il latte umano per aumentare il contenuto di proteine, calorie, calcio, fosforo e altre sostanze nutritive; si tratta tuttavia di una pratica la cui adozione varia a livello locale.^{15, 37} Negli USA è disponibile un fortificante a base di latte umano per gli ospedali che desiderano evitare quelli a base bovina. Gli studi condotti finora suggeriscono che una dieta composta al 100% da latte umano riduce il rischio di NEC medica e chirurgica.^{22, 163} Se non è disponibile latte umano, ai neonati viene somministrato il latte in polvere per prematuri, che presenta tuttavia una biodisponibilità di sostanze nutritive inferiore.^{22, 164} Nel complesso, è stato dimostrato che una dieta esclusiva con latte umano materno o di donatrici, con fortificante a base di latte umano, riduce il rischio di NEC rispetto al latte in polvere per prematuri.²²

Nonostante i suoi benefici, la fortificazione è stata associata ad alcuni cambiamenti del valore funzionale del latte umano. È stato dimostrato che i fortificanti di origine bovina alterano e condizionano l'azione antibatterica del latte umano.^{160, 161} Poiché alcuni fortificanti possono modificare la composizione del latte, va prestata estrema attenzione ai rischi legati alla contaminazione e alla conservazione. Poiché la contaminazione e l'osmolalità possono aumentare più rapidamente nel latte fortificato,^{165, 166} è necessario attenersi alle linee guida e alle istruzioni del produttore.¹⁶⁷ Si consiglia di aggiungere i fortificanti utilizzando tecniche asettiche a temperatura ambiente o più fredda per evitare l'aumento dei livelli di osmolalità (Figura 6).¹⁶⁷ Il latte fortificato deve essere conservato per tempi più brevi, che variano in base allo stato del latte (fresco, congelato o scongelato) e al tempo trascorso a temperatura ambiente.¹⁶⁸ Si raccomanda infatti di non lasciare il latte fortificato a temperatura ambiente, ma di somministrarlo o refrigerarlo immediatamente e di tenerlo in frigorifero al massimo per 24 ore⁶⁶ (Tabella 4).

Riscaldamento

La temperatura del latte è importante non solo per mantenerne l'integrità, ma anche per aiutare il neonato a tollerare l'alimentazione tramite sondino. Si è ipotizzato che la temperatura del latte possa influenzare la temperatura corporea del neonato. È stato dimostrato che la temperatura del neonato si abbassa quando si somministrano liquidi a temperatura ambiente per via endovenosa. È pertanto raccomandato di riscaldare i liquidi, ad es. sangue e soluzioni saline, alla temperatura corporea prima dell'infusione endovena.^{169, 170} In molte UTIN il riscaldamento delle poppate è considerato un passaggio importante nell'iter del latte. Tuttavia, in una serie di studi condotti per valutare l'effetto del riscaldamento del latte sulla stabilità del neonato prematuro e sui residui gastrici si sono evidenziati risultati contrastanti. La temperatura rettale e gastrica è risultata più bassa dopo l'alimentazione con sondino a temperatura ambiente rispetto a quella a temperatura corporea;¹⁶⁹⁻¹⁷¹ non sono state tuttavia osservate differenze del metabolismo basale. Mentre in uno studio è stato accertato un aumento della temperatura ascellare dei neonati prematuri fino a 0,44 °C durante l'alimentazione con poppate riscaldate, non sono stati riscontrati cambiamenti della frequenza cardiaca, della frequenza respiratoria né della saturazione di ossigeno con l'aumento delle temperature.¹⁷² I neonati prematuri alimentati con latte somministrato con sondino a temperature basse, a temperatura ambiente e a temperatura corporea presentavano inoltre residui gastrici inferiori e migliore tolleranza dell'alimentazione quando il latte veniva somministrato alla temperatura corporea (37 °C) rispetto alle temperature basse (10 °C); il tipo di alimentazione non è stato tenuto in considerazione nella ricerca.¹⁷³ Altri studi condotti su neonati prematuri non hanno evidenziato differenze di temperatura corporea, svuotamento gastrico e frequenza cardiaca tra alimentazione con sondino a temperatura bassa, ambiente e corporea.^{174, 175} Mentre i neonati nati a termine sono in grado di assumere il latte a bassa temperatura, a temperatura ambiente o calda,¹²⁸ le prove su neonati prematuri sono meno chiare.

Analogamente allo scongelamento, il latte può essere riscaldato in un contenitore di acqua calda o tenuto sotto l'acqua corrente calda, mantenendo asciutto il coperchio della bottiglia per evitare la contaminazione con l'acqua.⁶⁶ Tuttavia, con questi sistemi risulta difficile regolare la temperatura e raggiungere quella ottimale. Per il raggiungimento della temperatura ottimale è necessario tener conto di diversi fattori, tra cui il volume e la temperatura del latte all'inizio del processo di riscaldamento, le dimensioni del contenitore e la temperatura dell'acqua. Al momento della somministrazione, si sono rilevate ampie variazioni delle temperature del latte (da 21,8 °C a 36,2 °C) e dei tempi di riscaldamento (133 e 2061 secondi; ciò suggerisce che spesso non è possibile stabilire quando il latte ha raggiunto la temperatura desiderata.¹⁷² In un altro studio si è valutata la differenza tra la temperatura effettiva al momento della somministrazione del latte e quella percepita dal personale infermieristico. Analogamente a studi precedenti, sono state rilevate grandi variazioni della temperatura del latte: le 419 somministrazioni di latte esaminate andavano da 22 °C a 46,4 °C, con una temperatura media di ~31 °C.¹⁷⁶ Si è concluso che il latte veniva somministrato al neonato a una temperatura non uniforme e che la valutazione del personale infermieristico era imprecisa rispetto alla temperatura misurata.

Il riscaldamento a base di acqua presenta delle complessità peculiari nell'uso in UTIN. L'acqua del rubinetto dell'ospedale è notoriamente considerata una potenziale fonte di infezioni nosocomiali da batteri e altri contaminanti. In particolare, nell'acqua del rubinetto dell'ospedale usata per riscaldare il latte dei neonati sono stati individuati *Staphylococcus* e *Klebsiella pneumoniae*.¹⁷⁷ Si è stabilito che questi batteri fossero direttamente responsabili di un'epidemia di setticemia nell'UTIN dell'ospedale. Più di recente, nel 2013, Molina-Cabrillana *et al.*¹⁷⁸ hanno segnalato un'epidemia di infezioni da *Pseudomonas aeruginosa* causata dalla presenza di acqua contaminata negli scaldabiberon.

Come alternativa, negli USA sono stati raccomandati dispositivi di riscaldamento a secco per scaldare i liquidi che vengono a contatto con i pazienti.¹⁷⁹ Il CDC (Centre of Disease Control, Centro di controllo delle malattie) nelle proprie linee guida del 2003 per il controllo delle infezioni nelle strutture sanitarie (Guideline for Infection Control in Health-Care Facilities)¹⁸⁰ ha suggerito alle strutture di eliminare, quando possibile, le fonti di acqua contaminata. Queste linee guida precisano che gli ambienti umidi e le soluzioni a base d'acqua possono fungere da serbatoi per microrganismi generati dall'acqua nelle strutture ospedaliere. Più recentemente, in seguito a un'epidemia di *Pseudomonas* correlata all'acqua di rubinetto, che ha causato la morte di tre neonati in una UTIN nell'Irlanda del Nord, la RQIA (Regulation and Quality Improvement Authority, Ente per il miglioramento della qualità e per la regolamentazione) ha disposto di non riscaldare né scongelare il latte immergendo il contenitore in acqua di rubinetto calda.¹⁸¹ In alcune UTIN ora vengono usati riscaldatori a secco, senza acqua al fine di evitare la potenziale contaminazione del latte. Sono tuttavia disponibili dati scientifici limitati in merito agli effetti dello scongelamento e del riscaldamento del latte con tali tecniche.

Uno studio ha valutato i cambiamenti della composizione del latte confrontando il riscaldamento e lo scongelamento in un dispositivo senza acqua con i metodi a base d'acqua.¹⁸² Non sono state riscontrate differenze in termini di integrità del latte. Sono stati evidenziati cambiamenti analoghi del pH del latte, delle conte delle colonie batteriche e delle concentrazioni degli acidi grassi liberi durante lo scongelamento e il riscaldamento. Tuttavia, mantenendo il latte a temperatura ambiente per quattro ore dopo scongelamento e riscaldamento nel dispositivo senza acqua, si è osservato il massimo aumento delle conte delle colonie batteriche e degli acidi grassi liberi. Sebbene il contenuto batterico dopo quattro ore di riscaldamento fosse più elevato, non era comunque diverso da quello del latte fresco prima che venisse sottoposto a trattamento. Purtroppo, lo stesso studio non ha indagato gli effetti del riscaldamento del latte per quattro ore con il metodo a base d'acqua. Tuttavia, il mantenimento di una temperatura costante nello scongelamento a base d'acqua in una UTIN è da ritenersi presumibilmente troppo complesso e quindi piuttosto irrealistico. Sono necessari ulteriori studi per valutare l'effetto del riscaldamento del latte per periodi prolungati.

Conclusione

Nelle UTIN sono necessari metodi supportati da dati scientifici solidi in grado di sfruttare al massimo le qualità del latte umano riducendo i rischi di contaminazione. A tale fine è necessario tenere in considerazione l'intero iter del latte nell'UTIN. Questo iter ha inizio con pratiche di estrazione sicura e igienica. È fondamentale che le mani della madre, i tiralatte e i set per tiralatte siano puliti prima dell'estrazione. Per ridurre le infezioni e gli scambi di latte è estremamente importante definire condizioni di refrigerazione e congelamento che assicurino una minima perdita di sostanze nutritive, fattori di crescita e molti altri componenti protettivi, garantendo al contempo la tracciabilità del latte.

Le procedure di scongelamento e riscaldamento non devono esporre il latte a temperature elevate o ad acqua potenzialmente contaminata. Inoltre, il trattamento del latte fortificato deve differire da quello non fortificato, al fine di ridurre al minimo la proliferazione batterica salvaguardando i componenti del latte umano.

A livello globale non sono stati ancora stabiliti standard che definissero i limiti superiori delle conte di colonie batteriche nel latte materno. Questo rende il ricorso a test microbiologici e alla successiva pastorizzazione una pratica ancora controversa. Si ritiene ancora necessario compiere ulteriori studi sull'effetto di diversi microrganismi e dei diversi livelli di contaminazione sui neonati prematuri, al fine di garantire che i neonati ricevano latte umano in dosaggio e qualità massimi.

Bibliografía

- 1 WHO & UNICEF. Global strategy for infant and young child feeding (World Health Organization, Geneva, 2003).
- 2 American Academy of Pediatrics - Section on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics* 129, e827-e841 (2012).
- 3 UNICEF Facts for life (United Nations Children's Fund, New York, 2010).
- 4 Callen, J. & Pinelli, J. A review of the literature examining the benefits and challenges, incidence and duration, and barriers to breastfeeding in preterm infants. *Adv Neonatal Care* 5, 72-88 (2005).
- 5 Winberg, J. Mother and newborn baby: Mutual regulation of physiology and behavior - a selective review. *Dev Psychobiol* 47, 217-229 (2005).
- 6 Meier, P.P., Engstrom, J.L., Patel, J.L., Jegier, B.J., & Bruns, N.E. Improving the use of human milk during and after the NICU stay. *Clin Perinatol* 37, 217-245 (2010).
- 7 Patel, A.L. et al. Impact of early human milk on sepsis and health-care costs in very low birth weight infants. *J Perinatol* 33, 514-519 (2013).
- 8 Arslanoglu, S., Ziegler, E.E., Moro, G.E., & WAPM working group on nutrition. Donor human milk in preterm infant feeding: evidence and recommendations. *J Perinat Med* 38, 347-351 (2010).
- 9 Bisquera, J.A., Cooper, T.R., & Berseth, C.L. Impact of necrotizing enterocolitis on length of stay and hospital charges in very low birth weight infants. *Pediatrics* 109, 423-428 (2002).
- 10 Furman, L., Taylor, G., Minich, N., & Hack, M. The effect of maternal milk on neonatal morbidity of very low-birth-weight infants. *Arch Pediatr Adolesc Med* 157, 66-71 (2003).
- 11 Hylander, M.A., Strobino, D.M., & Dhanireddy, R. Human milk feedings and infection among very low birth weight infants. *Pediatrics* 102, E38 (1998).
- 12 Hylander, M.A., Strobino, D.M., Pezzullo, J.C., & Dhanireddy, R. Association of human milk feedings with a reduction in retinopathy of prematurity among very low birthweight infants. *J Perinatol* 21, 356-362 (2001).
- 13 Quigley, M.A., Henderson, G., Anthony, M.Y., & McGuire, W. Formula milk versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 1-41 (2007).
- 14 Schanler, R., Shulman, R.J., & Lau, C. Feeding strategies for premature infants: beneficial outcomes of feeding fortified human milk versus preterm formula. *Pediatrics* 103, 1150-1157 (1999).
- 15 Schanler, R.J., Lau, C., Hurst, N.M., & Smith, E.O. Randomized trial of donor human milk versus preterm formula as substitutes for mothers' own milk in the feeding of extremely premature infants. *Pediatrics* 116, 400-406 (2005).
- 16 Vohr, B.R. et al. Beneficial effects of breast milk in the neonatal intensive care unit on the developmental outcome of extremely low birth weight infants at 18 months of age. *Pediatrics* 118, e115-e123 (2006).
- 17 Vohr, B.R. et al. Persistent beneficial effects of breast milk ingested in the neonatal intensive care unit on outcomes of extremely low birth weight infants at 30 months of age. *Pediatrics* 120, e953-e959 (2007).
- 18 Meier, P.P. Breastfeeding in the special care nursery. Prematures and infants with medical problems. *Pediatr Clin North Am* 48, 425-442 (2001).
- 19 Sisk, P.M., Lovelady, C.A., Gruber, K.J., Dillard, R.G., & O'Shea, T.M. Human milk consumption and full enteral feeding among infants who weigh <1250 grams. *Pediatrics* 121, e1528-e1533 (2008).
- 20 Corpeleijn, W.E. et al. Intake of own mother's milk during the first days of life is associated with decreased morbidity and mortality in very low birth weight infants during the first 60 days of life. *Neonatology* 102, 276-281 (2012).
- 21 Meinzen-Derr, J. et al. Role of human milk in extremely low birth weight infants' risk of necrotizing enterocolitis or death. *J Perinatol* 29, 57-62 (2009).
- 22 Sullivan, S. et al. An exclusively human milk-based diet is associated with a lower rate of necrotizing enterocolitis than a diet of human milk and bovine milk-based products. *J Pediatr* 156, 562-567 (2010).
- 23 Taylor, S.N., Basile, L.A., Ebeling, M., & Wagner, C.L. Intestinal permeability in preterm infants by feeding type: Mother's milk versus formula. *Breastfeed Med* 4, 11-15 (2009).
- 24 Newburg, D.S. & Walker, W.A. Protection of the neonate by the innate immune system of developing gut and of human milk. *Pediatr Res* 61, 2-8 (2007).
- 25 Hanson, L.A. The role of breastfeeding in the defense of the infant in *Textbook of human lactation* (eds. Hale, T.W. & Hartmann, P.E.) 159-192 (Hale Publishing LLP, Amarillo TX, 2007).
- 26 Hassiotou, F. & Geddes, D. Anatomy of the human mammary gland: Current status of knowledge. *Clin Anat* 26, 29-48 (2013).
- 27 Hassiotou, F. et al. Breastmilk is a novel source of stem cells with multilineage differentiation potential. *Stem Cells* 30, 2164-2174 (2012).
- 28 Bode, L. Human milk oligosaccharides: Every baby needs a sugar mama. *Glycobiology* 22, 1147-1162 (2012).
- 29 Garrido, D., Kim, J.H., German, J.B., Raybould, H.E., & Mills, D.A. Oligosaccharide binding proteins from *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* reveal a preference for host glycans. *PLoS One* 6, e17315 (2011).
- 30 Sela, D.A. et al. An infant-associated bacterial commensal utilizes breast milk sialyloligosaccharides. *J Biol Chem* 286, 11909-11918 (2011).
- 31 Wu, S., Grimm, R., German, J.B., & Lebrilla, C.B. Annotation and structural analysis of sialylated human milk oligosaccharides. *J Proteome Res* 10, 856-868 (2011).
- 32 Etzold, S. & Bode, L. Glycan-dependent viral infection in infants and the role of human milk oligosaccharides. *Curr Opin Virol* 7, 101-107 (2014).
- 33 Caicedo, R.A., Schanler, R.J., Li, N., & Neu, J. The developing intestinal ecosystem: Implications for the neonate. *Pediatr Res* 58, 625-628 (2005).
- 34 Claud, E.C. Probiotics and neonatal necrotizing enterocolitis. *Anaerobe* 17, 180-185 (2011).
- 35 Claud, E.C. & Walker, W.A. Hypothesis: Inappropriate colonization of the premature intestine can cause neonatal necrotizing enterocolitis. *FASEB J* 15, 1398-1403 (2001).
- 36 Schanler, R.J. Evaluation of the evidence to support current recommendations to meet the needs of premature infants: The role of human milk. *Am J Clin Nutr* 85, 625S-628S (2007).
- 37 Schanler, R.J. The use of human milk for premature infants. *Pediatr Clin North Am* 48, 207-219 (2001).
- 38 Gartner, L.M. et al. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics* 115, 496-506 (2005).
- 39 Kuschel, C.A. & Harding, J.E. Multicomponent fortified human milk for promoting growth in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* CD000343, 1-45 (2004).

- 40 Hanson,L.A. Immunobiology of human milk: How breastfeeding protects babies (Pharmasoft Publishing, Amarillo Texas,2004).
- 41 Arnold,R.R., Brewer,M., & Gauthier,J.J. Bactericidal activity of human lactoferrin: sensitivity of a variety of microorganisms. *Infect Immun* 28, 893-898 (1980).
- 42 Lönnerdal, B. & Lien,E.L. Nutritional and physiologic significance of alpha-lactalbumin in infants. *Nutr Rev* 61, 295-305 (2003).
- 43 Svensson,K., Lange,S., Lonroth,I., Widstrom,A.M., & Hanson,L.A. Induction of anti-secretory factor in human milk may prevent mastitis. *Acta Paediatr* 93, 1228-1231 (2004).
- 44 Zaman,S., Mannan,J., Lange,S., Lonroth,I., & Hanson,L.A. B 221, a medical food containing antiseecretory factor reduces child diarrhoea: a placebo controlled trial. *Acta Paediatr* 96, 1655-1659 (2007).
- 45 Field,C.J. The immunological components of human milk and their effect on immune development in infants. *J Nutr* 135, 1-4 (2005).
- 46 King,C. & Jones,E. The Benefits of Human Milk for the Preterm Baby in Feeding and Nutrition in the Preterm Infant (eds. Jones,E. & King,C.) 1-13 (Elsevier Churchill Livingstone, Oxford, 2005).
- 47 Hernell,O., Ward,H., Blackberg,L., & Pereira,M.E. Killing of *Giardia lamblia* by human milk lipases: An effect mediated by lipolysis of milk lipids. *J Infect Dis* 153, 715-720 (1986).
- 48 Armogida,S.A., Yannaras,N.M., Melton,A.L., & Srivastava,M.D. Identification and quantification of innate immune system mediators in human breast milk. *Allergy Asthma Proc* 25, 297-304 (2004).
- 49 Murakami,M., Dorschner,R.A., Stern,L.J., Lin,K.H., & Gallo,R.L. Expression and secretion of cathelicidin antimicrobial peptides in murine mammary glands and human milk. *Pediatr Res* 57, 10-15 (2005).
- 50 Kleinman,R.E. & Walker,W.A. The enteromammary immune system: an important new concept in breast milk host defense. *Dig Dis Sci* 24, 876-882 (1979).
- 51 Newburg,D.S. et al. Role of human-milk lactadherin in protection against symptomatic rotavirus infection. *Lancet* 351, 1160-1164 (1998).
- 52 Johnson,T.J., Patel,A.L., Bigger,H.R., Engstrom,J.L., & Meier,P.P. Economic benefits and costs of human milk feedings: A strategy to reduce the risk of prematurity-related morbidities in very-low-birth-weight infants. *Adv Nutr* 5, 207-212 (2014).
- 53 Tudehope,D.I. Human milk and the nutritional needs of preterm infants. *J Pediatr* 162, S17-S25 (2013).
- 54 Boo,N.Y., Nordiah,A.J., Alfizah,H., Nor-Rohaini,A.H., & Lim,V.K. Contamination of breast milk obtained by manual expression and breast pumps in mothers of very low birthweight infants. *J Hosp Infect* 49, 274-281 (2001).
- 55 Novak,F.R., Da Silva,A.V., Hagler,A.N., & Figueiredo,A.M. Contamination of expressed human breast milk with an epidemic multiresistant *Staphylococcus aureus* clone. *J Med Microbiol* 49, 1109-1117 (2000).
- 56 Carroll,L., Osman,M., Davies,D.P., & McNeish,A.S. Bacteriology of raw breast milk. *Lancet* 2, 1186 (1979).
- 57 Eidelman,A.I. & Szilagyi,G. Patterns of bacterial colonization of human milk. *Obstet Gynecol* 53, 550-552 (1979).
- 58 Thompson,N., Pickler,R.H., Munro,C., & Shotwell,J. Contamination in expressed breast milk following breast cleansing. *J Hum Lact* 13, 127-130 (1997).
- 59 Cabrera-Rubio,R. et al. The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery. *Am J Clin Nutr* 96, 544-551 (2012).
- 60 Jeurink,P.V. et al. Human milk: A source of more life than we imagine. *Benef Microbes* 4, 17-30 (2013).
- 61 Perez,P.F. et al. Bacterial imprinting of the neonatal immune system: Lessons from maternal cells? *Pediatrics* 119, e724-e732 (2007).
- 62 Carroll,L., Osman,M., Davies,D.P., & McNeish,A.S. Bacteriological criteria for feeding raw breast-milk to babies on neonatal units. *Lancet* 2, 732-733 (1979).
- 63 Shetty,A., Barnes,R., Adappa,R., & Doherty,C. Quality control of expressed breast milk. *J Hosp Infect* 62, 253-254 (2006).
- 64 Godambe,S., Shah,P.S., & Shah,V. Breast milk as a source of late onset neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J* 24, 381-382 (2005).
- 65 Engür,D. et al. A milk pump as a source for spreading *Acinetobacter baumannii* in a neonatal intensive care unit. *Breastfeed Med* 9, 551-554 (2014).
- 66 Human Milk Banking Association of North America 2011 Best practice for expressing, storing and handling human milk in hospitals, homes, and child care settings (HMBANA, Fort Worth, 2011).
- 67 el-Mohandes,A.E., Keiser,J.F., Johnson,L.A., Refat,M., & Jackson,B.J. Aerobes isolated in fecal microflora of infants in the intensive care nursery: Relationship to human milk use and systemic sepsis. *Am J Infect Control* 21, 231-234 (1993).
- 68 Schanler,R.J. et al. Breastmilk cultures and infection in extremely premature infants. *J Perinatol* 31, 335-338 (2011).
- 69 el-Mohandes,A.E., Schatz,V., Keiser,J.F., & Jackson,B.J. Bacterial contaminants of collected and frozen human milk used in an intensive care nursery. *Am J Infect Control* 21, 226-230 (1993).
- 70 Becker,G.E., McCormick,F.M., & Renfrew,M.J. Methods of milk expression for lactating women (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 1-46 (2008).
- 71 Pittard,W.B., Geddes,K.M., Brown,S., Mintz,S., & Hulsey,T.C. Bacterial contamination of human milk: container type and method of expression. *Am J Perinatol* 8, 25-27 (1991).
- 72 Olver,W.J., Bond,D.W., Boswell,T.C., & Watkin,S.L. Neonatal group B streptococcal disease associated with infected breast milk. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 83, F48-F49 (2000).
- 73 Byrne,P.A., Miller,C., & Justus,K. Neonatal group B streptococcal infection related to breast milk. *Breastfeed Med* 1, 263-270 (2006).
- 74 Botsford,K.B. et al. Gram-negative bacilli in human milk feedings: Quantitation and clinical consequences for premature infants. *J Pediatr* 109, 707-710 (1986).
- 75 Cooke,R.P., Devlin,J., & Robinson,M.J. Breast milk and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Hosp Infect* 10, 312 (1987).
- 76 Widger,J., O'Connell,N.H., & Stack,T. Breast milk causing neonatal sepsis and death. *Clin Microbiol Infect* 16, 1796-1798 (2010).
- 77 Goldman,A.S. Immunologic system in human milk. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 5, 343-345 (1986).

- 78 Ng,D.K., Lee,S.Y., Leung,L.C., Wong,S.F., & Ho,J.C. Bacteriological screening of expressed breast milk revealed a high rate of bacterial contamination in Chinese women. *J Hosp Infect* 58, 146-150 (2004).
- 79 Boer,H.R., Anido,G., & Macdonald,N. Bacterial colonization of human milk. *South Med J* 74, 716-718 (1981).
- 80 Berardi,A. et al. Group B streptococcus late-onset disease: 2003-2010. *Pediatrics* 131, e361-e368 (2013).
- 81 Davanzo,R. et al. To feed or not to feed? Case presentation and best practice guidance for human milk feeding and group B streptococcus in developed countries. *J Hum Lact* 29, 452-457 (2013).
- 82 Jawa,G., Hussain,Z., & da,S.O. Recurrent late-onset group B Streptococcus sepsis in a preterm infant acquired by expressed breastmilk transmission: a case report. *Breastfeed Med* 8, 134-136 (2013).
- 83 Cossey,V., Johansson,A.B., de,H., V, & Vanhole,C. The use of human milk in the neonatal intensive care unit: Practices in Belgium and Luxembourg. *Breastfeed Med* 7, 302-306 (2012).
- 84 Omarsdottir,S., Casper,C., Akerman,A., Polberger,S., & Vanpee,M. Breastmilk handling routines for preterm infants in Sweden: A national cross-sectional study. *Breastfeed Med* 3, 165-170 (2008).
- 85 National Institute for Health and Care Excellence. Donor milk banks: The operation of donor milk bank services. 2010. <http://www.nice.org.uk/guidance/CG93/chapter/1-Guidance/> (2014).
- 86 Balmer S.E. & Williams A.F. Guidelines for the establishment and operation of human milk banks in the UK. *Arch Dis Child* 73, 481-482 (1995).
- 87 Czank,C., Prime,D.K., Hartmann,B., Simmer,K., & Hartmann,P.E. Retention of the immunological proteins of pasteurized human milk in relation to pasteurizer design and practice. *Pediatr Res* 66, 374-379 (2009).
- 88 Czank,C., Simmer,K., & Hartmann,P.E. Simultaneous pasteurization and homogenization of human milk by combining heat and ultrasound: effect on milk quality. *J Dairy Res* 77, 183-189 (2010).
- 89 Quan,R. et al. Effects of microwave radiation on anti-infective factors in human milk. *Pediatrics* 89, 667-669 (1992).
- 90 Sigman,M., Burke,K.I., Swarner,O.W., & Shavlik,G.W. Effects of microwaving human milk: Changes in IgA content and bacterial count. *J Am Diet Assoc* 89, 690-692 (1989).
- 91 Christen,L., Lai,C.T., Hartmann,B., Hartmann,P.E., & Geddes,D.T. The effect of UV-C pasteurization on bacteriostatic properties and immunological proteins of donor human milk. *PLoS One* 8, e85867 (2013).
- 92 Capretti,M.G. et al. Very low birth weight infants born to Cytomegalovirus-seropositive mothers fed with their mother's milk: A prospective study. *J Pediatr* 154, 842-848 (2009).
- 93 Sharland,M., Khare,M., & Bedford-Russell,A. Prevention of postnatal Cytomegalovirus infection in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 86, F140 (2002).
- 94 Meier,J. et al. Human Cytomegalovirus reactivation during lactation and mother-to-child transmission in preterm infants. *J Clin Microbiol* 43, 1318-1324 (2005).
- 95 Sabbaj,S. et al. Breast milk-derived antigen-specific CD8+ T cells: An extralymphoid effector memory cell population in humans. *J Immunol* 174, 2951-2956 (2005).
- 96 Pignatelli,S., Dal,M.P., Rossini,G., & Landini,M.P. Genetic polymorphisms among human Cytomegalovirus (HCMV) wild-type strains. *Rev Med Virol* 14, 383-410 (2004).
- 97 Hale,T.W. & Rowe,H.E. Medications and mothers' milk (Hale Publishing, Plano TX, 2014).
- 98 Read,J.S. Prevention of mother-to-child transmission of HIV through breast milk. *Pediatr Infect Dis J* 27, 649-650 (2008).
- 99 Biggar,R.J. et al. Human leukocyte antigen concordance and the transmission risk via breast-feeding of human T cell lymphotropic virus type I. *J infect Dis* 193, 277-282 (2006).
- 100 Shi,Z. et al. Breastfeeding of newborns by mothers carrying hepatitis B virus: a meta-analysis and systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med* 165, 837-846 (2011).
- 101 Jim,W.T. et al. Transmission of Cytomegalovirus from mothers to preterm infants by breast milk. *Pediatr Infect Dis J* 23, 848-851 (2004).
- 102 Miron,D. et al. Incidence and clinical manifestations of breast milk-acquired Cytomegalovirus infection in low birth weight infants. *J Perinatol* 25, 299-303 (2005).
- 103 Read,J.S., Cannon,M.J., Stanberry,L.R., & Schuval,S. Prevention of mother-to-child transmission of viral infections. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 38, 274-297 (2008).
- 104 Human Milk Banking Association of North America 2011 Guidelines for establishment and operation of a donor human milk bank (HMBANA, Fort Worth, 2011).
- 105 Grøvslien,A.H. & Grønn,M. Donor milk banking and breastfeeding in Norway. *J Hum Lact* 25, 206-210 (2009).
- 106 Arnold,L.D. The cost-effectiveness of using banked donor milk in the neonatal intensive care unit: prevention of necrotizing enterocolitis. *J Hum Lact* 18, 172-177 (2002).
- 107 Tan,L., Nielsen,N.H., Young,D.C., & Trizna,Z. Use of antimicrobial agents in consumer products. *Arch Dermatol* 138, 1082-1086 (2002).
- 108 Aiello,A.E., Larson,E.L., & Levy,S.B. Consumer antibacterial soaps: Effective or just risky? *Clin Infect Dis* 45 Suppl 2, S137-S147 (2007).
- 109 Levy,S.B. Antibacterial household products: Cause for concern. *Emerg Infect Dis* 7, 512-515 (2001).
- 110 Larson,E.L., Eke,P.I., Wilder,M.P., & Laughon,B.E. Quantity of soap as a variable in handwashing. *Infect Control* 8, 371-375 (1987).
- 111 Costa,K.M. A comparison of colony counts of breast milk using two methods of breast cleansing. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 18, 231-236 (1989).
- 112 Kac,G. et al. Microbiological evaluation of two hand hygiene procedures achieved by healthcare workers during routine patient care: A randomized study. *J Hosp Infect* 60, 32-39 (2005).
- 113 Pittet,D., Allegranzi,B., & Boyce,J. The World Health Organization guidelines on hand hygiene in health care and their consensus recommendations. *Infect Control Hosp Epidemiol* 30, 611-622 (2009).
- 114 Harrison,W.A., Griffith,C.J., Ayers,T., & Michaels,B. Bacterial transfer and cross-contamination potential associated with paper-towel dispensing. *Am J Infect Control* 31, 387-391 (2003).

- 115 Harrison,W.A., Griffith,C.J., Michaels,B., & Ayers,T. Technique to determine contamination exposure routes and the economic efficiency of folded paper-towel dispensing. *Am J Infect Control* 31, 104-108 (2003).
- 116 Gustafson,D.R. et al. Effects of 4 hand-drying methods for removing bacteria from washed hands: A randomized trial. *Mayo Clin Proc* 75, 705-708 (2000).
- 117 Huang,C., Ma,W., & Stack,S. The hygienic efficacy of different hand-drying methods: A review of the evidence. *Mayo Clin Proc* 87, 791-798 (2012).
- 118 Salisbury,D.M., Hutfilz,P., Treen,L.M., Bollin,G.E., & Gautam,S. The effect of rings on microbial load of health care workers' hands. *Am J Infect Control* 25, 24-27 (1997).
- 119 Trick,W.E. et al. Impact of ring wearing on hand contamination and comparison of hand hygiene agents in a hospital. *Clin Infect Dis* 36, 1383-1390 (2003).
- 120 Hoffman,P.N., Cooke,E.M., McCarville,M.R., & Emmerson,A.M. Micro-organisms isolated from skin under wedding rings worn by hospital staff. *Br Med J (Clin Res Ed)* 290, 206-207 (1985).
- 121 Brown,S.L., Bright,R.A., Dwyer,D.E., & Foxman,B. Breast pump adverse events: Reports to the food and drug administration. *J Hum Lact* 21, 169-174 (2005).
- 122 Jones,B. et al. An outbreak of *Serratia marcescens* in two neonatal intensive care units. *J Hosp Infect* 46, 314-319 (2000).
- 123 D'Amico,C.J., DiNardo,C.A., & Krystofiak,S. Preventing contamination of breast pump kit attachments in the NICU. *J Perinat Neonatal Nurs* 17, 150-157 (2003).
- 124 Gilks,J., Price,E., Hateley,P., Gould,D., & Weaver,G. Pros, cons and potential risks of on-site decontamination methods used on neonatal units for articles indirectly associated with infant feeding, including breast pump collection kits and neonatal dummies. *J Infect Prev* 13, 16-23 (2012).
- 125 Atkinson,A. Decontamination of breast milk collection kits - a change in practice. *Midwives Information Resource Services. Midwifery Digest* 11, 381-383 (2001).
- 126 Cossey,V., Jeurissen,A., Thelissen,M.J., Vanhole,C., & Schuermans,A. Expressed breast milk on a neonatal unit: A hazard analysis and critical control points approach. *Am J Infect Control* 39, 832-838 (2011).
- 127 Meier,P.P., Engstrom,J.L., Mingoelli,S.S., Miracle,D.J., & Kiesling,S. The Rush Mothers' Milk Club: Breastfeeding interventions for mothers with very-low-birth-weight infants. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 33, 164-174 (2004).
- 128 Eglash,A. ABM clinical protocol #8: Human milk storage information for home use for full-term infants (original protocol March 2004; revision #1 March 2010). *Breastfeed Med* 5, 127-130 (2010).
- 129 Stellwagen,L.M., Vaucher,Y.E., Chan,C.S., Montminy,T.D., & Kim,J.H. Pooling expressed breastmilk to provide a consistent feeding composition for premature infants. *Breastfeed Med* 8, 205-209 (2013).
- 130 Zeilhofer,U.B., Frey,B., Zandee,J., & Bernet,V. The role of critical incident monitoring in detection and prevention of human breast milk confusions. *Eur J Pediatr* 168, 1277-1279 (2009).
- 131 Dougherty,D. & Nash,A. Bar coding from breast to baby: A comprehensive breast milk management system for the NICU. *Neonatal Netw* 28, 321-328 (2009).
- 132 Drenckpohl,D., Bowers,L., & Cooper,H. Use of the six sigma methodology to reduce incidence of breast milk administration errors in the NICU. *Neonatal Netw* 26, 161-166 (2007).
- 133 Goldblum,R. et al. Human milk Banking: I. Effects of container upon immunologic factors in mature milk. *Nutr Res* 1, 449-459 (1981).
- 134 Williamson,M.T. & Murti,P.K. Effects of storage, time, temperature, and composition of containers on biologic components of human milk. *J Hum Lact* 12, 31-35 (1996).
- 135 Hopkinson,J., Garza,C., & Asquith,M.T. Human milk storage in glass containers. *J Hum Lact* 6, 104-105 (1990).
- 136 vom Saal,F.S. & Hughes,C. An extensive new literature concerning low-dose effects of bisphenol A shows the need for a new risk assessment. *Environ Health Perspect* 113, 926-933 (2005).
- 137 Igumbor,E.O., Mukura,R.D., Makandiramba,B., & Chihota,V. Storage of breast milk: Effect of temperature and storage duration on microbial growth. *Cent Afr J Med* 46, 247-251 (2000).
- 138 Slutzah,M., Codipilly,C.N., Potak,D., Clark,R.M., & Schanler,R.J. Refrigerator storage of expressed human milk in the neonatal intensive care unit. *J Pediatr* 156, 26-28 (2010).
- 139 Nwankwo,M.U., Offor,E., Okolo,A.A., & Omene,J.A. Bacterial growth in expressed breast-milk. *Ann Trop Paediatr* 8, 92-95 (1988).
- 140 Hamosh,M., Ellis,L., Pollock,D., Henderson,T., & Hamosh,P. Breastfeeding and the working mother: Effect of time and temperature of short-term storage on proteolysis, lipolysis, and bacterial growth in milk. *Pediatrics* 97, 492-498 (1996).
- 141 Molinari,C., Casadio,Y.S., Arthur,P.G., & Hartmann,P.E. The effect of storage at 25° C on proteins in human milk. *Internat Dairy J* 21, 286-293 (2011).
- 142 Ferranti,P. et al. Casein proteolysis in human milk: Tracing the pattern of casein breakdown and the formation of potential bioactive peptides. *J Dairy Res* 71, 74-87 (2004).
- 143 Lawrence,R. Storage of human milk and the influence of procedures on immunological components of human milk. *Acta Paediatr Suppl* 88, 14-18 (1999).
- 144 Sosa,R. & Barness,L. Bacterial growth in refrigerated human milk. *Am J Dis Child* 141, 111-112 (1987).
- 145 Ogundele,M.O. Effects of storage on the physicochemical and antibacterial properties of human milk. *Brit J Biomed Sci* 59, 205 (2002).
- 146 Martinez-Costa,C. et al. Effects of refrigeration on the bactericidal activity of human milk: A preliminary study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 45, 275-277 (2007).
- 147 Silvestre,D., Lopez,M.C., March,L., Plaza,A., & Martinez-Costa,C. Bactericidal activity of human milk: Stability during storage. *Br J Biomed Sci* 63, 59-62 (2006).
- 148 Marin,M.L. et al. Cold storage of human milk: Effect on its bacterial composition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 49, 343-348 (2009).
- 149 Takci,S. et al. Effects of freezing on the bactericidal activity of human milk. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 55, 146-149 (2012).
- 150 Pardou,A., Serruys,E., Mascart-Lemone,F., Dramaix,M., & Vis,H.L. Human milk banking: influence of storage processes and of bacterial contamination on some milk constituents. *Biol Neonate* 65, 302-309 (1994).
- 151 Hernandez,J., Lemons,P., Lemons,J., & Todd,J. Effect of storage processes on the bacterial growth-inhibiting activity of human breast milk. *Pediatrics* 63, 597-601 (1979).

- 152 Rechtman,D.J., Lee,M.L., & Berg,H. Effect of environmental conditions on unpasteurized donor human milk. *Breastfeed Med* 1, 24-26 (2006).
- 153 Friend,B.A., Shahani,K.M., Long,C.A., & Vaughn,L.A. The effect of processing and storage on key enzymes, B vitamins, and lipids of mature human milk. I. Evaluation of fresh samples and effects of freezing and frozen storage. *Pediatr Res* 17, 61-64 (1983).
- 154 Evans,T.J., Ryley,H.C., Neale,L.M., Dodge,J.A., & Lewarne,V.M. Effect of storage and heat on antimicrobial proteins in human milk. *Arch Dis Child* 53, 239-241 (1978).
- 155 Buss,I.H., McGill,F., Darlow,B.A., & Winterbourn,C.C. Vitamin C is reduced in human milk after storage. *Acta Paediatr* 90, 813-815 (2001).
- 156 Bank,M.R., Kirksey,A., West,K., & Giacoia,G. Effect of storage time and temperature on folacin and vitamin C levels in term and preterm human milk. *Am J Clin Nutr* 41, 235-242 (1985).
- 157 Barash,J.R., Hsia,J.K., & Arnon,S.S. Presence of soil-dwelling clostridia in commercial powdered infant formulas. *J Pediatr* 156, 402-408 (2010).
- 158 WHO. Safe preparation, storage and handling of powdered infant formula guidelines (WHO Press, Geneva, 2007).
- 159 Chan,G.M. Effects of powdered human milk fortifiers on the antibacterial actions of human milk. *J Perinatol* 23, 620-623 (2003).
- 160 Chan,G.M., Lee,M.L., & Rechtman,D.J. Effects of a human milk-derived human milk fortifier on the antibacterial actions of human milk. *Breastfeed Med* 2, 205-208 (2007).
- 161 Santiago,M.S., Codipilly,C.N., Potak,D.C., & Schanler,R.J. Effect of human milk fortifiers on bacterial growth in human milk. *J Perinatol* 25, 647-649 (2005).
- 162 American Academy of Pediatrics - Committee on Nutrition. Nutritional needs of low-birth-weight infants. *Pediatrics* 75, 976-986 (1985).
- 163 Cristofalo,E.A. et al. Randomized trial of exclusive human milk versus preterm formula diets in extremely premature infants. *J Pediatr* 163, 1592-1595 (2013).
- 164 Lapillonne,A., O'Connor,D.L., Wang,D., & Rigo,J. Nutritional recommendations for the late-preterm infant and the preterm infant after hospital discharge. *J Pediatr* 162, S90-100 (2013).
- 165 Jocson,M.A., Mason,E.O., & Schanler,R.J. The effects of nutrient fortification and varying storage conditions on host defense properties of human milk. *Pediatrics* 100, 240-243 (1997).
- 166 Janjindamai,W. & Chotsampancharoen,T. Effect of fortification on the osmolality of human milk. *J Med Assoc Thai* 89, 1400-1403 (2006).
- 167 Fenton,T.R. & Belik,J. Routine handling of milk fed to preterm infants can significantly increase osmolality. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 35, 298-302 (2002).
- 168 Diehl-Jones,W., Askin,D.F., & Friel,J.K. Microlipid-induced oxidative stress in human breastmilk: In vitro effects on intestinal epithelial cells. *Breastfeed Med* 2, 209-218 (2007).
- 169 Nilsson,K. Maintenance and monitoring of body temperature in infants and children. *Paediatr Anaesth* 1, 13-20 (1991).
- 170 Knobel,R. & Holditch-Davis,D. Thermoregulation and heat loss prevention after birth and during neonatal intensive-care unit stabilisation of extremely low-birthweight infants. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 36, 280-287 (2007).
- 171 Eckburg,J.J., Bell,E.F., Rios,G.R., & Wilmoth,P.K. Effects of formula temperature on postprandial thermogenesis and body temperature of premature infants. *J Pediatr* 111, 588-592 (1987).
- 172 Dumm,M., Hamms,M., Sutton,J., & Ryan-Wenger,N. NICU breast milk warming practices and the physiological effects of breast milk feeding temperatures on preterm infants. *Adv Neonatal Care* 13, 279-287 (2013).
- 173 Gonzales,I., Durvea,E.J., Vasquez,E., & Geraghty,N. Effect of enteral feeding temperature on feeding tolerance in preterm infants. *Neonatal Netw* 14, 39-43 (1995).
- 174 Costalos,C., Ross,I., Campbell,A.G., & Sofi,M. Is it necessary to warm infants' feeds? *Arch Dis Child* 54, 899-901 (1979).
- 175 Anderson,C.A. & Berseth,C.L. Neither motor responses nor gastric emptying vary in response to formula temperature in preterm infants. *Biol Neonate* 70, 265-270 (1996).
- 176 Lawlor-Klean,P., Lefaiver,C.A., & Wiesbrock,J. Nurses' perception of milk temperature at delivery compared to actual practice in the neonatal intensive care unit. *Adv Neonatal Care* 13, E1-E10 (2013).
- 177 Büyükyavuz,B.I., Adiloglu,A.K., Onal,S., Cubukcu,S.E., & Cetin,H. Finding the sources of septicemia at a neonatal intensive care unit: Newborns and infants can be contaminated while being fed. *Jap J Infect Dis* 59, 213-215 (2006).
- 178 Molina-Cabrillana,J. et al. Outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* infections in a neonatal care unit associated with feeding bottles heaters. *Am J Infect Control* 41, e7-e9 (2013).
- 179 Squier,C., Yu,V.L., & Stout,J.E. Waterborne nosocomial infections. *Curr Infect Dis Rep* 2, 490-496 (2000).
- 180 Sehulster,L. & Chinn,R.Y. Guidelines for environmental infection control in health-care facilities. Recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *MMWR Recomm Rep* 52, 1-42 (2003).
- 181 The Regulation and Quality Improvement Authority. Independent review of incidents of *Pseudomonas aeruginosa* infection in neonatal units in Northern Ireland - Final report (2012).
- 182 Handa,D. et al. Do thawing and warming affect the integrity of human milk?. *J Perinatol* 34, 863-866 (2014).

www.medela.com



Medela AG
Lättichstrasse 4b
6341 Baar, Switzerland
www.medela.com

Italy

Medela Italia Srl
Via Turrini, 13-15 - Loc. Bargellino
40012 Calderara di Reno (BO)
Italy
Phone + 39 051 72 76 88
Fax + 39 051 72 76 89
info@medela.it
www.medela.it