



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

Sede Amministrativa: Università degli Studi di Padova
Dipartimento di Pediatria

SCUOLA DI DOTTORATO DI RICERCA IN
Medicina dello Sviluppo e Scienze della Programmazione
INDIRIZZO Scienze della Programmazione
CICLO XXVI

Nascita pretermine nella Regione Veneto: outcome a breve e lungo termine
in uno studio di coorte area based
*Preterm birth in Veneto region: short and long term outcome
in an area-based cohort study*

Direttore della Scuola: Ch.mo Prof. Giuseppe Basso

Coordinatore d'indirizzo: Ch.mo Prof. Paola Facchin

Supervisore: Ch.mo Prof. Paola Facchin

Dottorando: Dr.ssa Ambra Cappellari

RIASSUNTO

INTRODUZIONE

La nascita pretermine, definita come nascita che avviene prima di 37 settimane complete di gravidanza, comporta una serie di implicazioni sociali, etiche, economiche e sanitarie che impattano sui programmi assistenziali ospedalieri e territoriali e sui programmi preventivi di salute. La rapida e cospicua innovazione dell'assistenza e delle strumentazioni nelle Unità di Terapia Intensiva Neonatale ha prodotto negli ultimi anni un progressivo aumento della sopravvivenza dei gravi prematuri di basso peso e di bassa età gestazionale. Numerosi studi hanno dimostrato che i bambini nati prematuri ed estremamente prematuri presentano severi esiti clinici a breve e medio termine, in particolare neurologici e neurosensoriali. Non sono tuttavia disponibili follow-up a lungo termine di coorti di bambini selezionate da sorveglianze area-based.

SCOPO

Lo scopo di questo studio è analizzare gli esiti clinici dei nati prematuri in Regione Veneto, valutando in follow-up gli esiti di salute a breve, medio e lungo termine per età gestazionale, in particolare per i gravi prematuri di basso peso e di bassa età gestazionale.

MATERIALI E METODI

Lo studio è stato suddiviso in diverse fasi. In una prima fase preliminare è stata condotta una stratificazione per età gestazionale della popolazione di tutti i nati in Regione Veneto nel periodo 2003-2009. Per questa fase è stato utilizzato il flusso corrente del Certificato di Assistenza al Parto (CEDAP). Tale flusso è mandatorio dal 2001 e registra tutti i nati della Regione, contiene informazioni relative al nato (sesso, peso, lunghezza, circonferenza cranica, età gestazionale, necessità di rianimazione maggiori

se intubazione e ventilazione assistita e rianimazione cardiologica con farmaci, necessità di rianimazione minore se aspirazione e massaggio, necessità di ricovero del nato in reparto di cure intensive neonatali, eventuale presenza di malformazione ed eventuale causa di nati-mortalità), al parto (genere del parto: semplice o plurimo, modalità parto se spontaneo o cesareo, eventuale tipo di controllo del dolore e tipo di anestesia, complicanze materne legate al parto), alla gravidanza (numero di accertamenti eseguiti in gravidanza, numero di ecografie, indagini prenatali, decorso gravidanza se fisiologico o patologico, se patologico il tipo di condizione morbosa insorta durante la gravidanza: minacce di aborto, minaccia di parto prematuro, malattie infettive, infezioni tratto genito-urinario, diabete e gestosi) e informazioni riguardanti il padre e la madre (tra cui età, scolarità, professione, parità, stato civile, esposizione a fattori di rischio quali il fumo). La stratificazione è stata fatta per settimana gestazionale dalla 20 sg alla 42 sg. In particolare sono stati considerati tutti i nati ≤ 28 settimane gestazionali nel periodo sopra descritto. Sono state pertanto create delle coorti di pazienti e sono state analizzate le coorti dei nati nel 2005 e nel triennio 2007-2009.

Nella fase successiva, a partire dalle statistiche correnti, sono state ricostruite le storie naturali di ciascun paziente, quando possibile, utilizzando le schede di morte (ISTAT) per valutare la sopravvivenza, le schede di dimissione ospedaliera (SDO) per le ospedalizzazioni, le patologie acute intercorrenti e patologie croniche, flusso informativo sull'attività di riabilitazione dei centri ex art.26 L 833/1978 per valutare l'accesso a servizi riabilitativi e il flusso Registro Malattie Rare.

In particolare sono stati identificati i soggetti "cronici" definiti come i soggetti con almeno 2 ospedalizzazioni nell'arco di 12 mesi caratterizzate entrambe dallo stesso codice di patologia SDO.

,Alla fine sono stati analizzati gli esiti: mortalità, sopravvivenza, soggetti affetti da patologie croniche, soggetti affetti da malattie rare e soggetti che hanno necessitato di cicli di riabilitazione. I soggetti non inclusi nella categorie sovradescritte verranno in un tempo successivo a questo studio campionati e valutati in follow up secondo il protocollo seguente: valutazione qualitativa della motricità spontanea, valutazione quantitativa mediante l'utilizzo di scale di valutazione (ABC, Gross Motor Function Measure, e, per i casi con esiti più gravi, Scala Besta e scala QUEST), valutazione cognitiva (Griffiths, WIPPSI, WISC-IV), valutazione neurosensoriale mediante studio del Potenziali Evocati Multimodali (PEV, BAEPs, SEP), valutazione di neuroimaging (RMN cerebrale con protocollo standard e 3D con DTI e resting state per la valutazione trattografica) trattografica).

RISULTATI

Nel periodo considerato 2003-2009 in Regione Veneto sono stati registrati 322.598 nati, in media circa 46.000 nati/anno. Di questi 91,71% sono nati a termine (≥ 37 sg), 7,63% nascono prematuri (< 37 sg). Se consideriamo i nati pretermine, 2,13% sono nati prima delle 32 sg e 0,55% sono ≤ 28 sg. I nati prematuri ≤ 28 sg registrati, che rappresentano lo 0,55%, sono 1785 circa, in media 255/anno. Il quoziente di natimortalità totale dei nati dal 2003 al 2009 è 2,9 x 1000 per i parti singoli e 8,7 x 1000 per i parti plurimi; tale quoziente aumenta con il decrescere dell'età gestazionale in particolare si registrano quozienti di 8,3 alla 36 sg per i parti singoli vs 1,1 per i parti plurimi, 17,8 per i parti singoli (35 sg) vs 6,0 per i parti plurimi e 117,6 per i parti singoli vs 57,7 per i parti plurimi nei nati prima delle 28 sg.

I nati prematuri ≤ 28 sg sono passati da 201 nel 2003 (0,48% dei nati nel 2003) a 301 nel 2009 (0,63% dei nati nel 2009).

I parti plurimi dei neonati ≤ 28 sg sono il 24% (20% gemellari e 3% plurigemellari) rispetto al 1,2 % dei nati a termine (2,7% gemellari e 0,1% trigemellari) e il 3% rispetto al totale del parti.

La percentuale di nati con prematurità grave e la loro sopravvivenza sono dunque in grande aumento nella Regione Veneto. Questo fenomeno è dovuto alla crescente innovazione dell'assistenza e delle strumentazioni nelle Unità di Terapia Intensiva Neonatale: vengono rianimati e sopravvivono anche nati dalle 20 sg (registrati 1 nati nel 2007 uno alla 19 sg e 1 alla 20 sg; nel 2008 7 nati alla 21 sg di cui solo due decessi alla nascita). Dalle nostre analisi alcuni fattori sembrano implicati nella nascita pretermine: l'età della madre è uno di questi in particolare la percentuale dei nati ≤ 28 sg passa da 1,2% per madri ≤ 24 aa allo 0,8% tra i 25 e i 29 anni e 1,5% se ≥ 40 aa (rischio relativo RR di 2,3). Un altro fattore è la cittadinanza materna: le donne africane e le donne dell'Europa dell'Est hanno una percentuale di nati pretermine doppia rispetto alle donne italiane. Se analizziamo le donne che hanno partorito dei neonati prematuri, il 55% sono primipare (RR 1,2), il 30% segnala in anamnesi un aborto spontaneo precedente al parto (RR pari a 1,8), il 4% un nato morto precedente al parto (RR 3,1) e il 12% una interruzione volontaria di gravidanza precedente (RR 2,1). Il 7% fuma (RR 1,1) e il 2,6% ricorre a una Procreazione Medicalmente Assistita o PMA (RR 2.03).

Per quanto riguarda la PMA i nati sono 1,8% all'anno; 11% dei nati < 28 sg sono nati da PMA vs 1% dei nati a termine da PMA.

Se analizziamo ora gli esiti dei nati ≤ 28 sg nelle coorti 2005 e 2007-2009, nel 2005 i morti entro il primo anno di vita sono 65 (29%); i sopravvissuti sono 160 (71%).

Dei sopravvissuti 11 sono pazienti cronici (6,8%); 9 sono stati riabilitati (5,6%); 1 affetto da malattia rara certificato (0,6%). 105 pur non essendo

presenti nelle fonti considerate presentano diagnosi di complicazione alla nascita e/o dentro l'anno (66%). La percentuale di nati prematuri con esiti maggiori è pertanto di 79%. 37 non sono presenti in alcuna fonte né hanno avuto delle complicazioni (23%).

Nel triennio 2007-2009 i morti entro il primo anno di vita sono 250 (31%); i sopravvissuti sono 545 (69%). Dei sopravvissuti 61 sono pazienti cronici (11%) di cui 1 con malattia rare e certificato verificato nel flusso malattie rare, 13 riabilitati (2,3%) e 3 (0,5%) presentano diagnosi di malattie rare alla SDO; 63 sono riabilitati (12%) di questi 13 sono cronici ; 15 affetti da malattia rara (2,7%) di cui solo due con certificato di patologia rara.

360 pur non essendo presenti nelle fonti considerate presentano diagnosi di complicazione alla nascita e/o dentro l'anno (66%). La percentuale di nati prematuri con esiti maggiori è circa 91%. 72 non sono presenti in alcuna fonte né hanno avuto delle complicazioni (13%).

CONCLUSIONI

La percentuale di nati con prematurità grave è in grande aumento nella Regione Veneto per l'incremento della sopravvivenza dei nati tra le 22 e le 28 sg da analisi preliminari sembra che numerosi fattori relativi alla storia materna, alla storia riproduttiva e al decorso della gravidanza nonché fattori relativi al neonato possano determinare una nascita pretermine. Alla luce di questi dati preliminari, risulta particolarmente rilevante, soprattutto per le ricadute programmatiche dei servizi di assistenza e di riabilitazione, conoscere la storia naturale di questi bambini e verificarne gli esiti in termini di disabilità complesse che ne possono derivare viste le percentuali di sopravvivenza e di disabilità sopra riportate.

ABSTRACT

INTRODUCTION

Preterm birth, defined as the birth of a baby of less than 37 weeks gestational age, has a number of consequences at social, ethical, economic and health care level. These consequences affect both hospital health care programs, local programs and prevention plans. The rapid and remarkable innovation of assistance methods and of equipment in the Neonatal Intensive Care Unit has allowed a gradual increase of survival rates of extremely low weight and low gestational age premature infants. Several studies have demonstrated that premature and extremely premature infants show severe short, medium and long-term clinical outcomes, in particular neurological and neurosensorial outcomes. However, long-term follow-ups of infants cohorts selected by area-based surveillance are not available.

AIM

The aim of this study is to analyse the clinical outcomes of preterm infants in the Veneto Region by means of a follow-up assessment of short, medium and long-term health outcomes according to gestational age, in particular for extremely low weight and extremely low gestational age premature infants.

MATERIALS AND METHODS

The study has been divided into different phases. In the first preliminary phase a stratification sampling of population has been carried out on the basis of the gestational age of all infants born in the Veneto Region from 2003 to 2009. For this phase the current flow of the Certificate of Delivery Care (CEDAP) has been used. This flow has been mandatory since 2001 and records all newborns of the Region, it contains information on the infant (gender, weight, length, head circumference, gestational age, major

resuscitation care in case of assisted intubation and ventilation and medical cardiac resuscitation, minor resuscitation care in case of aspiration and cardiac massage, infant's admission in neonatal intensive care unit, possible malformations and possible cause of infant mortality), on the delivery (single or multiple, natural or cesarean, possible type of pain relief and type of anesthetic, maternal complications), on pregnancy (number of tests and ultrasound scans, prenatal diagnosis, course of pregnancy: physiological or pathological, threatened abortion, threatened preterm labour, infectious diseases, infections of the genitourinary tract, diabetes and gestosis) and on the mother and the father (age, education, job, marital status, exposure to risk factors such as smoke).

Stratification sampling has been carried out according to the gestational week (GW) from 20 GW to 42 GW. In particular, all newborns ≤ 28 gestational weeks in the above mentioned period have been considered. Patients cohorts have thus been arranged and the cohorts of infants born in 2005 and from 2007 to 2009 have been studied. In the next phase, starting from current statistics, patients' natural history has been reconstructed, when possible, by means of death certificates (ISTAT) in order to assess survival, hospital discharge records for recoveries, intercurrent acute pathologies and chronic pathologies, information flow on the rehabilitation activity ex art. 26 L 833/1978 of the Veneto Region in order to assess the admission to rehabilitative services and the flow Rare Diseases Registry.

In particular, the "chronic" patients have been identified, defined as subjects with at least 2 hospitalizations within 12 months, both characterized by the same pathology code of hospital discharge records.

Eventually the results have been analysed: mortality, survival rate, patients affected by chronic pathologies, patients affected by rare diseases and patients who have undergone rehabilitation cycles. The patients not

included in the categories described above will be sampled and assessed in follow-up after this study according to the following protocol: qualitative assessment of spontaneous motor function, qualitative assessment by means of classification systems (ABC, Gross Motor Function Measure, and, for the most severe cases, Besta scale and QUEST scale), cognitive assessment (Griffiths, WIPPSI, WISC-IV), neurosensorial assessment by means of the analysis of the Multimodal Evoked Potentials (PEV, BAEPs, SEP), assessment of neuroimaging (standard protocol and 3D brain NMRI with DTI and resting state for tractographic assessment).

RESULTS

During the analysed period from 2003 to 2009 in the Veneto Region 322.598 neonates have been recorded, approximately 46.000 neonates/year. 91,71% of these were born at term (>37 GW), 7,63% were born premature (<37 GW). If we consider preterm neonates, 2,13% were born before 32 GW and 0,55% are ≤ 28 GW. The recorded premature neonates ≤ 28 GW, who are 0,55% of the total amount, are approximately 1785, on average 255/year. Birth mortality total rate in neonates between 2003 and 2009 is 2,9 x 1000 in single deliveries and 8,7 x 1000 in multiple deliveries; the rate grows along with the decrease of gestational age, in particular rates of 8,3 at 36 GW for single deliveries vs 1,1 for multiple deliveries are recorded, 17,8 for single deliveries (35 GW) vs 6,0 for multiple deliveries and 117,6 for single deliveries vs 57,7 for multiple deliveries in neonates born before 28 GW.

Premature babies ≤ 28 GW increased from 201 in 2003 (0,48% of neonates in 2003) to 301 in 2009 (0,63% of neonates in 2009).

Multiple deliveries of neonates ≤ 28 GW are 24% (20% twins, 3% multiple twins) in comparison to 1,2 % of babies born at term (2,7% twins and 0,1% multiple twins) and 3% in comparison to the total amount of deliveries.

The percentage of extremely low weight and gestational age neonates and their survival are thus growing rapidly in the Veneto Region. This is due to the growing innovation of care methods and of equipment in the Neonatal Intensive Care Units: even babies born at 20 GW are resuscitated and survive (1 baby born in 2007 recorded, 1 at 19 GW and 1 at 20 GW; in 2008 7 babies born at 21 GW, only two neonatal deaths). Our analysis shows that apparently some factors are implied in preterm birth: one factor is the mother's age, in particular the percentage of neonates ≤ 28 GW decreases from 1,2% for mothers ≤ 24 years old to 0,8% between 25 and 29 years and 1,5% if ≥ 40 years old (relative risk RR is of 2,3). Another factor is the mother's ethnic group: among African women and Eastern European women the percentage of preterm neonates is twice as high as among Italian women.

If we analyse the women who have delivered preterm babies, 55% are primiparas (RR 1.2), 30% report a spontaneous abortion in their anamnesis before the delivery (RR 1.8), 4% report a stillbirth before the delivery (RR 3.1) and 12% report a voluntary interruption of pregnancy (RR 2.1). 7% are smokers (RR 1.1) and 2,6% undergo medically assisted procreation or MAP (RR 2.03).

With regard to MAP, 1.8% babies are born every year; 11% of the neonates ≤ 28 GW were born by means of MAP vs 1% of babies born at term by means of MAP.

If we now analyse the results of neonates born ≤ 28 GW in 2005 and 2007-2009 cohorts, in 2005 the babies who died during the first year of life are 65 (29%); the survivors are 160 (71%).

11 survivors out of the total amount are chronic patients (6.8%); 9 have been rehabilitated (5.6%); 1 affected with a rare disease has been registered (0.6%). Although they were not mentioned in the considered sources, 105

show diagnosis of complications at birth and/or during the first year of life (66%). The percentage of premature babies with severe outcomes is thus 79%. 37 are not mentioned in any source and have had no complications (23%).

From 2007 to 2009 dead babies during the first year of life are 250 (31%); survivors are 545 (69%). 61 patients out of the total amount are chronic patients (11%), 1 of them is affected by a rare disease and registered in the Rare Disease Registry, 13 have been rehabilitated (2.3%) and 3 (0.5%) report rare diseases diagnosis on the hospital discharge record; 63 are rehabilitated (12%), 15 out of these are chronic; 11 are affected by rare diseases (2.7%), only two of which are registered in the Rare Disease Registry.

Although they were not mentioned in the considered sources, 360 report diagnosis of complications at birth and/or during the first year of life (66%). The percentage of premature babies with severe outcomes is approximately 91%. 72 are not mentioned in any source and have had no complications (13%).

CONCLUSIONS

The percentage of neonates with severe prematurity is rising remarkably in the Veneto Region due to the growth of the survival rate of babies born between 22 and 28 GW. By means of preliminary analyses, several factors related to the mother's history, to the reproductive history and to the pregnancy course, as well as to the neonate, can apparently determine a preterm birth. In light of these preliminary data, considering the above mentioned survival and disability rates, it is particularly important to know the babies' natural history and to verify the short and long-term clinical outcomes in terms of impact on the health care and rehabilitation planning.

INDICE

LA PREMATURITA'	14
LA DEFINIZIONE.....	14
LE CLASSIFICAZIONI.....	14
CAUSE	16
IMPATTO DEMOGRAFICO.....	17
ASPETTI CLINICI ED ETICI DELLA NASCITA PREMATURA.....	19
ESITI	26
INDAGINI STRUMENTALI	31
OBIETTIVI DELLA TESI	37
MATERIALI E METODI	39
DISCUSSIONE.....	72
BIBLIOGRAFIA.....	78

LA PREMATURITA'

LA DEFINIZIONE

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità la nascita che avviene prima di 37 settimane complete di gravidanza, o il parto che avviene prima di 259 giorni dal primo giorno dell'ultimo ciclo mestruale materno, è considerata pretermine, indipendentemente dal peso alla nascita.¹⁻²

Sebbene la definizione di pretermine includa fino alla 37esima settimana di gestazione, la maggior parte degli esiti sfavorevoli e dei decessi si verifica nei neonati partoriti prima della 34esima settimana.³

LE CLASSIFICAZIONI

Esistono molte classificazioni riportate in letteratura per quanto concerne la suddivisione dei nati in sottogruppi in considerazione o meno sia dell'epoca gestazionale sia del peso alla nascita sia del timing del parto.⁴⁻⁵

La classificazione più spesso utilizzata è quella che suddivide i nati in sottogruppi in base all'età gestazionale o settimane gestazionali e considera neonati estremamente, molto, moderatamente e quasi a termine.¹⁻⁶⁻⁷

- nati pretermine, nati tra la 23esima e la 37esima settimana;
- nati quasi a termine o “near term” o “late preterm”, nati tra la 34esima e la 36esima settimana;

e

- nati moderatamente pretermine, nati tra la 32esima e la 34esima settimana;
- nati molto pretermine, prima della 32esima settimana;
- nati estremamente pretermine, prima della 28esima settimana.

Esistono in letteratura diverse modalità di classificazione del parto prematuro che considerano l'età gestazionale ma anche altre variabili; analizziamo le più importanti.⁸⁻⁹⁻¹⁰

Basandosi sull'epoca gestazionale si distinguono:¹⁻²⁻⁵

- parto prematuro estremamente precoce (il travaglio avviene prima della 24esima settimana);
- parto prematuro precoce (il travaglio avviene tra la 24esima e la 32esima settimana);
- parto prematuro tardivo (il travaglio avviene tra la 32esima e la 36esima settimana).

Il parto prematuro viene anche classificato facendo riferimento al peso corporeo alla nascita; in base a questo criterio si parla di:¹¹⁻¹²

- parto prematuro con neonati di basso peso (Low Birth Weight=LBW) ovvero il cui peso alla nascita è compreso tra 1,501 e 2,5 kg;
- parto prematuro con neonati di peso molto basso (Very Low Birth Weight=VLBW) ovvero il cui peso alla nascita è inferiore a 1,5 kg;
- parto prematuro con neonati di peso estremamente basso (Extremely Low Birth Weight=ELBW) ovvero il cui peso alla nascita è inferiore a 1 kg.

Infine si può classificare il parto prematuro facendo riferimento al peso alla nascita in rapporto al periodo gestazionale; in base a questo criterio si distinguono: ¹³⁻¹⁴

- parto prematuro con neonati AGA (Appropriate for Gestational Age) ovvero il cui peso è appropriato all'età gestazionale compreso tra il 10° e il 90° percentile;
- parto prematuro con neonati SGA (Small for Gestational Age) ovvero il cui peso è basso per l'età e inferiore al 10° percentile, spesso la soglia si abbassa al 3° percentile (very SGA);
- parto prematuro con neonati LGA (Large for Gestational Age) ovvero con peso maggiore al 90° percentile.

CAUSE

Le cause della nascita pretermine non sono completamente note e ormai tutti gli studiosi concordano che esse siano multifattoriali. ¹⁵⁻¹⁶ Attualmente, non ci sono efficaci misure diagnostiche per la nascita pretermine, ma sono stati identificati molti fattori di rischio che riguardano la storia riproduttiva della donna e il feto quali: ¹⁷ gravidanze multiple, la condizione di primiparietà, l'età materna avanzata o molto precoce, il fumo, l'obesità, la preeclampsia, e la gestosi, le infezioni genitali, le anomalie congenite e la tecnologia di riproduzione assistita. ¹⁸ Inoltre, diversi studi hanno trovato significative differenze socio-economico rispetto alla nascita pretermine: il rischio di prematurità è stato dimostrato essere associato con l'occupazione ed il livello di istruzione. ¹⁹⁻²⁰⁻²¹⁻²²⁻²³ Nello studio condotto dai colleghi finlandesi le donne che hanno partorito pretermine erano significativamente più spesso primipare, di età avanzata, obese e fumatrici confrontate con

donne che hanno partorito a termine e più spesso esposte a fattori di rischio riproduttivo, come la placenta previa e distacco di placenta.²⁴⁻²⁵

La nascita pretermine può essere spontanea o iatrogena (indotta dal medico). Circa il 20% di tutti i parti pretermine è di origine iatrogena. In questi casi, il medico ha stabilito la necessità di un parto pretermine a causa di gravi complicazioni per la madre o il feto, quali per esempio pre-eclampsia (PE)²⁶ grave o ritardo di crescita intrauterina (IUGR)²⁷⁻²⁸, pertanto il travaglio viene indotto farmacologicamente o viene praticato un parto cesareo. La nascita pretermine spontanea è invece associata a travaglio pretermine o rottura pretermine e prematura delle membrane fetali (PPROM).²⁹ Per travaglio pretermine si intende il travaglio (contrazioni regolari e maturazione cervicale) che ha inizio prima di 37 settimane complete di gestazione, con o senza rottura di membrane fetali. Per PPRM si intende la rottura delle membrane fetali prima di 37 settimane di gestazione.²⁹

IMPATTO DEMOGRAFICO

La nascita pretermine spontanea è un importante problema di sanità pubblica:³⁰ essa rappresenta un evento relativamente frequente che contribuisce a una quota molto rilevante della mortalità neonatale sia nei Paesi in via di sviluppo sia nei Paesi fortemente industrializzati.³¹

Nei Paesi occidentali la prematurità rappresenta un problema di dimensioni cospicue³² perché i trend attuali registrano un aumento della prevalenza di nati di peso molto basso (< 1500 g) del 14%, per i quali i rischi di esiti a breve e lungo termine sono particolarmente elevati. L'incidenza

complessiva di neonati Very Low Birth Weight (VLBW) è circa l'1-1,5% di tutti i nati vivi secondo le aree geografiche europee³³.

L'ultimo rapporto European Perinatal Health³⁴ riporta un'ampia variabilità nel tasso di nati pretermine (<37 settimane) in Europa, che è compreso tra il 5% e il 12%, con i valori più bassi in Finlandia e nei Paesi Baltici e i più alti nella Repubblica Ceca e in Austria. La percentuale di nati di peso inferiore ai 2500 g oscilla invece tra il 4% e l'8% con un gradiente Nord-Sud. La percentuale di nati di peso <1500 g e di età gestazionale <32 settimane presentano un range compreso tra lo 0,7% e l'1,4%, ma è prevalentemente ristretto tra lo 0,9% e l'1,1% anche nei Paesi che presentano forti differenze nella proporzione di nati di peso inferiore a 2500 g.

In Italia l'ultimo rapporto del Ministero della Salute sui certificati di assistenza al parto (CEDAP) pubblicato nel 2011 riporta i dati raccolti nel 2008³⁵ in base ai quale l'Italia si colloca nei valori medi europei. La percentuale di nati prima della 37esima e prima della 32esima settimana di gestazione è rispettivamente 6,8% e 0,9% del totale. La percentuale di nati di peso inferiore ai 2500 e ai 1500 g è pari al 6,8% e all'1% del totale.

Per quanto riguarda la Regione Veneto, il Rapporto del Registro Nascita 2012 (Programma Regionale per la Patologia in Età Pediatrica) mostra come la percentuale di nati prematuri di età gestazionale inferiore a 37 settimane rappresenta il 7,7% delle nascite e i nati di età gestazionale inferiore a 33 settimane sono pari all'1,6% di tutti i nati, in linea con i dati del 2011.³⁶

ASPETTI CLINICI ED ETICI DELLA NASCITA PREMATURA

La prematurità pone sul piano assistenziale tre ordini di problemi come è ben sottolineato dal documento “Manifesto dei Diritti del Bambino Nato Prematuro”³⁷: il primo è relativo all’adattamento alla vita extrauterina di un organismo non attrezzato, il secondo è dovuto all’impatto che la causa della prematurità può avere sullo stato di salute del neonato e il terzo è rappresentato dai numerosi fattori di rischio presenti in un ambiente decisamente ostile, qual è quello fortemente medicalizzato delle terapie intensive, che inevitabilmente influenzano sia le condizioni del neonato in fase acuta, che le prospettive evolutive dell’intero organismo. L’evoluzione delle cure neonatali, osservata negli ultimi decenni, ha portato all’introduzione di misure di rianimazione primaria, all’inserimento di metodiche di ventilazione meno invasive, all’attenzione dell’impiego dell’ossigeno, alle misure di prevenzione e trattamento degli eventi infettivi, nella sempre più estesa conoscenza della farmacologia neonatale e all’introduzione delle misure di cure, con il risultato di una consistente riduzione della mortalità del neonato pretermine, per tutte le età gestazionali considerate.³⁸ La conseguenza più evidente dell’aumentata sopravvivenza è la selezione di una popolazione di individui a rischio attuale o potenziale per tutta una serie di condizioni patologiche (in particolare di tipo neurologico – sensoriale), correlate alla nascita pretermine di per sé, alle patologie sovrapposte e alle terapie praticate.³⁹ Tali esiti negativi si concentrano in particolare nella categoria di soggetti di età gestazionale uguale o inferiore alle 32 settimane e/o con peso alla nascita inferiore ai 1500 grammi.⁴⁰

Nascere pretermine comporta inoltre un aumentato rischio di alterazioni d'organo, il feto è spesso impreparato alla vita extrauterina da ciò ne conseguono patologie respiratorie, cardiovascolari, neurologiche, renali, oftalmologiche, nutrizionali ed immunologiche ma anche condizioni di destabilizzazioni in corso di ricovero, patologie neurosensoriali a distanza principalmente legate all'imaturità anatomo-funzionale del cervello neonatale.⁴¹ Vi sono inoltre condizioni patologiche fetali quali infezioni intrauterine ed il ritardo di crescita intrauterino che aggravano il percorso extrauterino.⁴² Oltre a queste condizioni, l'aumentata sopravvivenza e il conseguente rischio di sequele neurologiche del neonato pretermine è diventato di fatto un rilevante problema di salute pubblica e che, il contenimento degli esiti, più che l'ulteriore diminuzione della mortalità, debba porsi come l'obiettivo centrale dell'assistenza intensiva neonatale.

Il raggiungimento di questo obiettivo presuppone la presa coscienza dello stadio di maturazione del cervello neonatale in funzione del grado di prematurità e l'individuazione degli eventi perinatali che ne possano turbare la normale evoluzione.⁴³

Il compito della moderna assistenza perinatale è quello di individuare, e ove possibile eliminare, da un lato i fattori prenatali che predispongono al danno neurologico, e dall'altro quello di evitare, contenere e correggere i numerosi e complessi fattori di rischio post-natali.⁴⁴

L'assistenza in terapia intensiva si traduce pertanto in un attento e continuo controllo dei fattori di rischio medico (stabilizzazione cardio-respiratoria, sorveglianza emodinamica, protezione termica, programma nutrizionale, controllo infettivo logico) ed ambientale.

In particolare i fattori di rischio ambientale, rappresentati da sollecitazioni visive, uditive, tattili, dolorifiche cui il neonato pretermine è generalmente sottoposto, non conosciute nella loro qualità ed intensità al feto, sono da

tempo considerati un fattore di rischio notevole sul normale processo di maturazione delle funzioni cerebrali.⁴⁵

Da ciò vi sono ipotesi secondo le quali l'ambiente al quale il neonato pretermine è abnormemente esposto fuori dall'utero, dovrebbe essere modificato in funzione delle fasi e delle caratteristiche del livello maturativo raggiunto dal singolo individuo e dovrebbe quindi essere adattato alle esigenze funzionali e contestuali, attraverso una serie di misure, scelte dal personale assistenziale e dai genitori, in base a quanto il neonato stesso richiede.⁴⁶

La nascita pretermine, soprattutto nell'intervallo temporale compreso tra la 24^a e la 32^a settimana di età post-concezionale, trova il cervello neonatale in una fase caratterizzata da intensi fenomeni evolutivi.⁴⁷

Tali fenomeni possono essere fortemente condizionati dall'esposizione a fattori ambientali quali l'ipossia, l'ischemia, il possibile deficit degli ormoni tiroidei, i fattori genetici, il deficit di crescita intrauterina, le infezioni materne, la produzione di radicali liberi derivati dall'utilizzo di O₂, l'uso di farmaci proprio della fase intensiva delle cure neonatali e persino l'esposizione alla luce, al rumore, a stimoli dolorifici ed alle semplici manipolazioni assistenziali. Infatti attualmente si utilizzano manovre particolari, quali 'Minimal handling', 'Clustering care' o 'Gentle handling' e 'Postural care'.⁴⁸ Esse hanno come obiettivo la riduzione di tutte le sorgenti di stress e quindi dei comportamenti compensatori negativi, oltre alla promozione delle competenze di autoregolazione per garantire una normale organizzazione della motricità, degli stati comportamentali e delle capacità relazionali.⁴⁹

Sebbene la maggior parte di queste conclusioni derivino da studi osservazionali o da trial controllati e randomizzati di piccole dimensioni, tali aspetti delle cure neonatali assumono la stessa valenza assistenziale

delle più avanzate metodiche di terapia intensiva e vanno adottati dal personale medico e infermieristico, attraverso continui programmi di ‘sensibilizzazione’ sul campo.⁵⁰

La terapia intensiva neonatale si configura oggi come un insieme di misure di difesa della sopravvivenza, che si integrano con le misure di protezione della normale evoluzione neurologica. A sua volta, tutto ciò richiede l’integrazione con le misure di follow-up diagnostico-terapeutico cui è affidato, una volta superata l’epoca neonatale, il compito dell’ulteriore valorizzazione della qualità di vita.

In base a quanto descritto un neonato dovrebbe poter disporre di una rete assistenziale di sorveglianza della gravidanza, al fine di prevenire la comparsa di rischi materno-fetali.⁵¹ Questa rete permetterebbe inoltre di individuare tempestivamente i fattori di rischio presenti, di affidare le gestanti alle cure di centri specialistici, come i centri di III livello nei quali vi è integrazione tra le competenze ostetriche e quelle neonatologiche, al fine di raggiungere l’assistenza più avanzata delle più gravi patologie della gravidanza e del neonato. Nei centri di III livello vi è inoltre un clinico esperto in rianimazione del neonato pretermine.⁵²

Tali attenzioni le troviamo elencate nel documento “La Carta dei Diritti del Bambino Nato Prematuro”, nella quale viene ribadito:⁵³

“Questa carta nasce con lo scopo di far riconoscere dalle Istituzioni il diritto prioritario dei neonati prematuri di usufruire nell’immediato e nel futuro del massimo livello di cure e di attenzioni congrue alla loro condizione. È correlato a ciò il diritto-dovere per i genitori, o per chi li rappresenta giuridicamente, di ottenere a loro beneficio ogni migliore opportunità riferibile allo stato della persona. Il termine “neonato prematuro” è da riferirsi ad un neonato ad alto rischio perinatale in quanto nato prima del completamento della 37^a settimana di gravidanza.

La nascita pretermine impedisce a molti organi ed apparati di raggiungere la maturità fisiologica e tutte le competenze atte ad affrontare l'ambiente extra-uterino. È da intendersi che ogni diritto si applicherà, per equipollenza e parità, anche al neonato a termine con patologie richiedenti il ricovero.

Nel documento ritroviamo gli articoli citati di seguito:

Art. 1. Il neonato prematuro deve, per diritto positivo, essere considerato una persona.

Art. 2. Tutti i bambini hanno diritto di nascere nell'ambito di un sistema assistenziale che garantisca loro sicurezza e benessere, in particolare nelle condizioni che configurino rischio di gravidanza/parto/nascita pretermine, di sofferenza fetoneonatale e/o di malformazioni ad esordio postnatale.

Art. 3. Il neonato prematuro ha diritto ad ogni supporto e trattamento congrui al suo stato di salute e alle terapie miranti al sollievo dal dolore. In particolare ha diritto a cure compassionevoli e alla presenza dell'affetto dei propri genitori anche nella fase terminale.

Art. 4. Il neonato prematuro ha diritto al contatto immediato e continuo con la propria famiglia, dalla quale deve essere accudito. A tal fine nel percorso assistenziale deve essere sostenuta la presenza attiva del genitore accanto al bambino, evitando ogni dispersione tra i componenti il nucleo familiare.

Art. 5. Ogni neonato prematuro ha diritto ad usufruire dei benefici del latte materno durante tutta la degenza e, non appena possibile, di essere allattato al seno della propria mamma. Ogni altro nutriente deve essere soggetto a prescrizione individuale quale alimento complementare e sussidiario.

Art. 6. Il neonato prematuro ricoverato ha il diritto di avere genitori correttamente informati in modo comprensibile, esaustivo e continuativo sull'evolvere delle sue condizioni e sulle scelte terapeutiche.

Art. 7. Il neonato prematuro ha il diritto di avere genitori sostenuti nell'acquisizione delle loro particolari e nuove competenze genitoriali.

Art. 8. Il neonato prematuro ha diritto alla continuità delle cure post-ricovero, perseguita attraverso un piano di assistenza personale esplicitato e condiviso con i genitori, che coinvolga le competenze sul territorio e che, in particolare, preveda, dopo la dimissione, l'attuazione nel tempo di un appropriato follow-up multidisciplinare, coordinato dall'équipe che lo ha accolto e curato alla nascita e/o che lo sta seguendo.

Art. 9. In caso di esiti comportanti disabilità di qualsiasi genere e grado, il neonato ha il diritto di ricevere le cure riabilitative che si rendessero necessarie ed usufruire dei dovuti sostegni integrati di tipo sociale, psicologico ed economico.

Art. 10. Ogni famiglia di neonato prematuro ha il diritto di vedere soddisfatti i propri speciali bisogni, anche attraverso la collaborazione tra Istituzioni ed Enti appartenenti al Terzo Settore.

La nascita pretermine e le cure assistenziali specialistiche sovradescritte hanno comportato un progressivo abbassamento del limite di sopravvivenza e questo fenomeno ha posto inoltre una serie di dilemmi etici, quali i limiti della rianimazione e delle cure intensive e di problemi organizzativi quali l'aumento della necessità di posti letto di terapia intensiva neonatale, di difficile risoluzione. Per cercare di fornire strumenti idonei a rispondere a tali domande sono sorte, a livello internazionale, molte iniziative volte a monitorare il fenomeno dei neonati pretermine e a valutarne gli esiti.⁵⁴ In molte nazioni tra le quali gli Stati Uniti, l'Australia, la Nuova Zelanda, il Regno Unito, il Canada agli inizi degli anni '90 sono stati organizzati sforzi collaborativi per la raccolta e l'analisi dei dati relativi ai neonati VLBW.⁵⁵ Questi network hanno permesso di disporre di

avere una serie di valutazioni epidemiologiche sul fenomeno della grande prematurità, sugli esiti e sui fattori a essi associati.⁵⁶

Uno dei network più conosciuti è il Vermont Oxford Network (VON), per la rapida espansione e per il forte legame tra l'aspetto della raccolta dati e il tema del miglioramento della qualità che è poi l'obiettivo principale.⁵⁷

Il VON è un'iniziativa collaborativa volontaria di professionisti neonatologi che ha l'obiettivo di migliorare l'efficacia e l'efficienza delle cure rivolte ai neonati e alle loro famiglie attraverso programmi coordinati di ricerca, formazione e progetti di miglioramento della qualità.⁵⁷

Lo scopo principale degli studi di questo network è quello di individuare e spiegare la variabilità nelle pratiche cliniche e nei follow-up clinici presente nei centri partecipanti. Trial clinici sono disegnati in modo tale da rispondere a questioni concrete che emergono dall'analisi delle pratiche cliniche in modo che i risultati possano essere rapidamente integrati nella pratica neonatale quotidiana.⁵⁸⁻⁵⁹ Poiché il miglioramento della qualità è lo scopo principale del VON, esso assume un ruolo attivo, inviando a ciascun centro partecipante un rapporto annuale che descrive la sua situazione attraverso l'analisi statistica delle caratteristiche dei suoi pazienti e degli esiti riscontrati nel corso dell'anno. I dati di ciascun reparto sono messi a confronto con la situazione degli altri centri. Sussista anche un network neonatale italiano (Italian Neonatal Network, INN) costituito nel 2005 con 12 centri partecipanti, per un totale di circa 800 neonati inclusi nel database. Questo rapporto nasce dalla collaborazione tra l'Istituto Superiore di Sanità, l'INN e la Società Italiana di Neonatologia e rappresenta il primo tentativo di produrre un'analisi sistematica dei dati, condivisa a diversi livelli tra professionisti neonatologi ed enti istituzionali uniti dallo scopo di produrre una fotografia della situazione dell'assistenza dei neonati pretermine utile per orientare le politiche sanitarie e assistenziali in un'area

particolarmente delicata e critica delle cure. Tutti i network sovracitati favoriscono la creazione di reti integrate clinico-assistenziali che cercano di identificare una traiettoria di intervento e di follow up.

Oltre a questi network, in Italia e in particolare nella regione Veneto, esiste un sistema di sorveglianza area-based basato sui Registri.³⁶⁻⁶⁰⁻⁶¹ I Registri sono una raccolta epidemiologica di dati riguardanti tutti i casi di una determinata malattia o di altre condizioni rilevanti per la salute, in una popolazione definita. Per quanto riguarda il neonato e le condizioni neonatali è presente uno strumento: il Certificato di Assistenza al Parto (CEDAP).³⁶ Il Certificato di Assistenza al Parto (CEDAP) è stato avviato dal 2002 per ovviare all'interruzione del flusso delle Schede di Nascita ISTAT. Il CEDAP è uno strumento di segnalazione e monitoraggio di tutti i parti, avvenuti in un ospedale pubblico, privato o a domicilio, indipendentemente dalle condizioni della donna e dal riconoscimento o meno del nato. La compilazione di questo certificato crea un flusso di dati che rappresenta un'eccellente opportunità per raccogliere informazioni sul percorso nascita. Tali informazioni risultano complementari a quelle ottenute dai network neonatali sopra citati. Inoltre potendo utilizzare anche altri Registri quali Registro Malattie Rare, le Schede di Dimissioni Ospedaliere, il flusso informativo sull'attività di riabilitazione dei centri ex art.26 L 833/1978 e le Schede di Morte ISTAT è possibile tracciare un percorso di follow up a medio e lungo termine degli assistiti.

ESITI

I continui progressi tecnologici e scientifici nelle cure perinatali e neonatali hanno permesso di garantire la vita a neonati con peso compreso tra 500 e 1000 gr. (tra 1995 e il 2005 si è passati dal 50% al 19% di mortalità

neonatale)⁶². Tuttavia all'aumentata incidenza della nascita prematura e dei relativi tassi di sopravvivenza si associa una elevata insorgenza di sequele importanti a breve, medio e lungo termine a livello organico in più organi³⁹, a livello affettivo-relazionale, cognitivo e psichico.⁶³

Fra gli esiti a breve termine annoveriamo: l'im maturità polmonare, infezioni polmonari, infezioni sistemiche, ittero, emorragia cerebrale intraventricolare, deficit di termoregolazione, immaturità del sistema gastroenterico, anemia, pervietà del dotto di Botallo, retinopatia, enterocolite necrotizzante. Alcune complicazioni che possono verificarsi in caso d'immaturità polmonare sono: Sindrome da Distress Respiratorio (RDS),⁶⁴ provoca difficoltà ventilatorie con atti respiratori duri e irregolari per la mancanza di un agente tensioattivo nei polmoni chiamato "surfattante", che aiuta ad evitare che i polmoni collassino. Il trattamento comporta una o più dei seguenti elementi: l'ossigeno (per mezzo di un cappia ad ossigeno), l'uso di un respiratore, la ventilazione a pressione positiva continua, l'intubazione endotracheale e in casi gravi, la somministrazione di surfactante.⁶⁵ Altre importanti conseguenze dell'immaturità polmonare sono la tachipnea transitoria e la displasia broncopolmonare.⁶⁶ La tachipnea transitoria è una respirazione rapida e superficiale che si può verificare sia nei neonati prematuri che nei bambini a termine. Il recupero avviene di solito entro 3 giorni; finché il neonato non ha recuperato, l'alimentazione può essere difficoltosa e può, in alcuni casi rendersi necessaria una nutrizione per via endovenosa (parenterale). Di solito non è necessario nessun altro trattamento.⁶⁷

La Displasia broncopolmonare (BPD) si verifica quando i polmoni del bambino mostrano segni di alterazione. Purtroppo, quando i prematuri sono messi nel respiratore i loro polmoni sono ancora immaturi e a volte non

riescono a sopportare la pressione costante del respiratore. I prematuri che sono stati in un respiratore per più di ventotto giorni sono a rischio per lo sviluppo di BPD.⁶⁸⁻⁶⁹ Anche i prematuri recuperano da questa sindrome, ma può essere necessario un po' più di tempo rispetto agli altri. La polmonite è un'infezione dell'area del polmone coinvolta nello scambio di anidride carbonica e ossigeno e causa un'inflammazione che riduce lo spazio a disposizione per lo scambio di aria. Questo si traduce in un'insufficiente apporto di ossigeno al corpo. Il trattamento comprende antibiotici così come ossigeno e intubazione. Se la polmonite non viene riconosciuta e trattata, può evolvere in una forma mortale o portare a sepsi o meningite.⁷⁰ Ittero⁷¹ - E' un colore giallognolo della pelle causato dalla formazione eccessiva di bilirubina nel sangue. Il trattamento è la fototerapia e comporta l'esposizione del neonato alla luce ultravioletta, da circa una settimana a 10 giorni.⁶⁷

Emorragia intraventricolare (IVH)⁷² - I bambini nati a meno di 34 settimane hanno un maggior rischio di sanguinamento nel loro cervello.⁴³ Ciò accade perché i vasi sanguigni immaturi non riescono a tollerare i cambiamenti nella circolazione che hanno luogo durante il travaglio. Questo evento può portare a complicazioni future, quali paralisi cerebrale, ritardo mentale e difficoltà nell'apprendimento.⁷³ L'emorragia intracranica si verifica in circa 1/3 dei bambini nati a 24-26 settimane di gestazione. Se si evidenzia un travaglio pretermine e questo risulta inevitabile, esistono farmaci che possono essere somministrati alla madre per contribuire a diminuire la possibilità di grave emorragia intracranica nel neonato.⁷⁴

Incapacità di mantenere il calore corporeo - Il prematuro nasce con poco grasso corporeo e la pelle immatura non gli consente di mantenere il calore

corporeo. Il trattamento comporta l'uso di riscaldatori o incubatori per aiutare a mantenerli al caldo.⁷⁵

Immaturità del sistema gastrointestinale e dell'apparato digerente - I neonati prematuri nascono con il sistema gastrointestinale troppo immaturo per assorbire le sostanze nutritive in modo sicuro. Perciò ricevono il loro nutrimento iniziale per via endovenosa (IV) mediante la nutrizione parenterale totale (TPN).⁷⁶ Dopo pochi giorni, i neonati possono essere alimentati attraverso un sondino con latte materno o artificiale, perché il neonato non è ancora abbastanza maturo per deglutire o succhiare per conto proprio.⁶⁷

Anemia⁷⁷ - Si tratta di una malattia causata da una concentrazione di globuli rossi anormalmente bassa. I globuli rossi sono importanti poiché contengono l'emoglobina che trasporta l'ossigeno. La maggior parte dei neonati dovrebbero avere livelli oltre i 15 grammi. Tuttavia, i prematuri sono ad alto rischio di averne bassi livelli e quindi sono a rischio di anemia. Se l'anemia è grave, il trattamento comporta trasfusione di globuli rossi.⁷⁸

Pervietà del Dotto Arterioso (PDA)⁷⁹ - Si tratta di un disturbo cardiaco che provoca difficoltà respiratorie dopo il parto a causa di un vaso sanguigno aperto, chiamato dotto arterioso. Durante lo sviluppo fetale il dotto arterioso è aperto per consentire al sangue di essere deviato dai polmoni nell'aorta, poiché il bambino non respira fino a dopo il parto. Il feto produce una sostanza chimica, chiamata prostaglandina E, che circola nel suo sangue mantenendo il dotto arterioso aperto. Al momento della nascita a termine, i livelli di prostaglandina E cadono e causano la chiusura del dotto arterioso, permettendo ai polmoni dei neonati di ricevere il sangue di cui hanno bisogno per funzionare correttamente una volta che sono venuti nel mondo.⁸⁰ In caso di parto pretermine, la prostaglandina E può

permanere allo stesso livello mantenendo il dotto arterioso aperto. Il trattamento comporta la somministrazione di un farmaco che blocca o rallenta la produzione di prostaglandine E.⁶⁷

Retinopatia del prematuro (ROP)⁸¹ - Si tratta di un disturbo oculare in particolare della retina di tipo vasoproliferativo a patogenesi multifattoriale che può rendere ciechi.⁸² Essa colpisce la maggior parte dei prematuri tra 24-26 settimane di gestazione e non di rado pregiudica anche i prematuri al di là di 33-34 settimane di gestazione. Ci sono molti differenti stadi e il trattamento dipende dalla gravità e può includere chirurgia laser o criochirurgia.⁶⁷

Enterocolite necrotizzante (NEC) - Questa condizione si verifica quando una porzione di intestino del neonato sviluppa uno scarso flusso di sangue che può portare a infezioni nella parete intestinale. Il trattamento comprende l'alimentazione endovenosa e gli antibiotici. Solo nei casi più gravi è necessaria un'operazione.

Sepsi ⁸³- Questa è una condizione medica in cui i batteri entrano nel flusso sanguigno. La sepsi porta spesso l'infezione ai polmoni e quindi può portare alla polmonite. Il trattamento prevede l'uso di antibiotici.⁸⁴

Gli esiti della prematurità a medio e lungo termine sono per lo più secondari a gravi insulti di tipo respiratorio, renale e neurologico.

In particolare vi è un elevato rischio di riospedalizzazione nei primi 3 anni di vita secondario a problematiche di tipo respiratorio come infezioni alle alte e basse vie aeree e asma.⁸⁵

Fra gli esiti neurologici:

- deficit sensoriali (retinopatie, strabismo, ipoacusie) 5-10% dei casi;⁸⁶

e

- disfunzioni neurologiche maggiori (paralisi cerebrale, ritardo mentale) nel 10-30 % dei casi ⁸⁷;
- disfunzioni neurologiche minori (disturbi specifici di linguaggio, disturbo di attenzione e iperattività, deficit di apprendimento, disturbo della coordinazione motoria, disturbo di comportamento e di interazione sociale) nel 30-51% dei casi ⁸⁸⁻⁸⁹.

Per ridurre gli esiti sopra descritti un bambino prematuro deve essere rispettato per quelli che sono i suoi tempi di sviluppo e che non può e non deve essere confrontato con i bambini nati a termine. ⁹⁰Risulta pertanto necessario e utile l'utilizzo dell'età corretta rispetto all'età anagrafica. E' una convenzione in base alla quale l'età anagrafica del bambino viene corretta tenendo conto dell'età che il bambino avrebbe se fosse nato a termine. In base all'età corretta sono state costruite delle curve di crescita speciali per i bambini prematuri ed anche nella valutazione dello sviluppo neurologico e motorio bisogna tener conto di questa correzione.⁹¹ Il bambino nato prematuro ha spesso subito infezioni, complicanze respiratorie o digestive che ne hanno ulteriormente rallentato ed ostacolato il normale sviluppo e comunque due mesi trascorsi in incubatrice non sono come due mesi trascorsi nel grembo materno, sono molto più stressanti e faticosi per il piccolo.⁹² Perciò dobbiamo valutare i suoi progressi con pazienza, concedendogli tutto il tempo di cui ha bisogno per recuperare e sostenete con amore e serenità le sue conquiste giornaliere.

INDAGINI STRUMENTALI

Negli ultimi decenni le indagini scientifiche si sono rivolte verso i fattori di rischio e di protezione che possono contribuire a migliorare la qualità della

vita del prematuro e favorire le condizioni per uno sviluppo ottimale ⁹³. Recentemente l'ambito delle neuroscienze, grazie l'uso di tecniche d'avanguardia di neuroimmagine (Risonanza Magnetica Funzionale – fMRI; Spettroscopia nel vicino Infrarosso - fNIRS), ha mostrato che lo sviluppo neurologico del pretermine è caratterizzato da un livello globale di maturazione cerebrale inferiore a quello del nato a termine ⁹⁴ e che il danno cerebrale interessa maggiormente la sostanza bianca periventricolare rispetto a quella grigia.⁹⁵⁻⁹⁶ Tale livello di maturità, che include grado di mielinizzazione, numero di circonvoluzioni cerebrali e migrazione di cellule gliali decresce al diminuire dell'età gestazionale e potrebbe avere importanti ripercussioni sullo sviluppo neuromotorio, neurocognitivo e comportamentale del bambino.

In particolare, per quanto riguarda le funzioni neuromotorie maggiormente compromesse troviamo i deficit di integrazione visuo-motoria, motricità fine e prassie; per quanto riguarda invece le funzioni neurocognitive i deficit più frequenti coinvolgono attenzione, memoria e funzioni esecutive, inoltre si possono riscontrare disturbi del linguaggio, ad esempio, deficit di articolazione e fluency verbale; successivamente, in età scolare, i bambini prematuri hanno una maggiore probabilità di presentare difficoltà specifiche di apprendimento (10%) e una porzione significativa di nati estremamente prematuri richiede un approccio educativo specialistico a tempo pieno (31%).⁹⁷ Sulla base di questi dati la letteratura in ambito scientifico definisce la prematurità “condizione di rischio evolutivo” sia per lo sviluppo fisico che psicologico. Tuttavia le cause della prematurità sono multifattoriali e uno dei fattori determinanti in grado di condizionare positivamente o negativamente la vita mentale del bambino è l'ambiente.⁹⁸ Alla nascita infatti il nostro cervello non è completamente configurato:

questo processo avviene grazie alle esperienze neonatali e quelle dei primi mesi dopo la nascita. Ad esempio, esperienze disorganizzate e conseguenti compensi comportamentali sono considerate concause di disfunzioni cerebrali minori. Inoltre non dobbiamo dimenticare che una delle caratteristiche distintive del cervello umano è la sua “plasticità” che determina un vantaggio enorme per il bambino perché consente alle aree cerebrali di “riorganizzarsi” a livello funzionale creando vie alternative.⁹⁹

L'unico vincolo è posto dal tempo ovvero esiste una finestra temporale oltre la quale la possibilità di “riorganizzarsi” diventa sempre più difficile e proprio per questo occorre intervenire tempestivamente. È necessario monitorare, attraverso un follow-up, lo sviluppo fisico e psicologico del prematuro: solo attraverso programmi di screening è possibile individuare segni clinici patologici. Di questo follow up, la valutazione neuropsicologica riveste un ruolo cruciale. Essa è un processo diagnostico che esamina il livello di sviluppo di funzioni cognitive (linguaggio, memoria, abilità attentive e spaziali, funzioni esecutive) e consente di determinare l'outcome neuroevolutivo. La valutazione consiste nella raccolta sistematica di dati, ricavati dall'osservazione diretta del bambino durante l'esecuzione di prove specifiche. Il compito dunque dell'esaminatore è di verificare se è presente un rallentamento nell'acquisizione delle normali tappe evolutive e a quale prognosi possa associarsi a medio e lungo termine. La valutazione oltre a riguardare le funzioni cognitive comprende anche la “misurazione” delle sottofunzioni (componenti elementari descrivibili in termini di performance) e dei prerequisiti (insieme di comportamenti che devono essere consolidati per l'instaurarsi di una determinata funzione).

Il follow-up cognitivo e neuropsicologico standard prevede l'osservazione del bambino durante specifiche tappe dello sviluppo psicomotorio:

-3 mesi, 6 mesi, 9 mesi, 12 mesi, 18 mesi e 24 mesi (età corretta) valutazione del quoziente di sviluppo mediante la somministrazione delle scale Bayley-III, Le Griffiths Mental Development Scales, Uzgis-Hunt;¹⁰⁰⁻¹⁰¹⁻¹⁰²

-3 anni: valutazione dello sviluppo cognitivo tramite somministrazione della scala Leiter-R¹⁰³⁻¹⁰⁴ e valutazione della competenza linguistica recettiva tramite Peabody Picture Vocabulary Test (PPVT-IV);¹⁰⁵

-4 anni: valutazione del funzionamento cognitivo generale mediante la somministrazione delle scale Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence (WPPSI);¹⁰⁶

- 6 anni: prove di screening per l'individuazione di disturbi specifici di apprendimento e valutazione del funzionamento intellettuale tramite la somministrazione delle scale Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC-IV).¹⁰⁷

La prima è una batteria che comprende cinque scale principali, tre scale sono somministrate interagendo col bambino e tra queste vi sono una scala cognitiva, una del linguaggio e una motoria; due, attraverso un questionario ai genitori, indagano gli aspetti socioemazionale e il comportamento adattativo:

-Scala Cognitiva (sviluppo sensomotorio, esplorazione manipolazione, formazione di concetti e memoria);

-Scala di Linguaggio (comportamenti preverbali, comunicazione recettiva ed espressiva, denominazione di oggetti e attributi, e sviluppo morfosintattico);

- Scala Motoria, fine-motricità (tracciamento visivo) e grosso motricità (raggiungimento, manipolazione di oggetti, postura, movimento dinamico);
- Scala Socio-Emozionale (capacità di relazionarsi con gli altri, di utilizzare le emozioni in modo interattivo e finalizzato e uso dei segnali emotivi);
- Scala del Comportamento Adattivo (comunicazione, interesse per attività, gioco, autocontrollo, abilità prescolari, socialità e motricità). L'assessment consente, attraverso i punteggi-età, di misurare in maniera attendibile la crescita delle abilità del bambino confrontandolo con gruppi clinici di riferimento. Inoltre vengono individuati i suoi punti di forza e di debolezza utili per impostare un programma "abilitativo" ad hoc.

Le scale Uzgiris-Hunt appurano l'ordine con cui il bambino acquisisce le conoscenze e il modo in cui queste si organizzano all'interno dello stadio di sviluppo sensomotorio indipendentemente dall'età cronologica. Sono costituite da 6 sottoscale ordinali:

- Inseguimento visivo e permanenza dell' oggetto;
- Relazione mezzi-fini;
- Imitazione vocale ed Imitazione gestuale;
- Causalità operativa;
- Relazioni spaziali fra gli oggetti;
- Schemi di relazione con gli oggetti.

Le Griffiths Mental Development Scales (GMDS) sono caratterizzate da sottoscale che vanno a esaminare aspetti di funzionamento diversi: sottoscala locomotoria, personale-sociale, udito e linguaggio, coordinazione occhio-mano; performance.

Durante tutto l'arco di tempo del follow-up è inoltre utile monitorare l'andamento di sviluppo del linguaggio attraverso la scala specifica delle Bayley-III e, a partire dai 9 mesi, con il questionario MacArthur. Tale strumento viene compilato dai genitori e misura, quantitativamente, la produzione di gesti, l'ampiezza del vocabolario e la comprensione verbale. Una volta raggiunti i 3 anni di età si possono effettuare misurazioni dirette, utilizzando il PPVT-IV, che richiede al bambino di indicare immagini visive corrispondenti a determinate etichette verbali.

La Leiter-R è un test che esamina l'abilità cognitiva non verbale a partire dai 2 anni di età. Essa è composta da due sottoscale:

- Visualizzazione e Ragionamento;
- Attenzione e Memoria.

Il test di WPPSI e di WISC-IV sono strumenti universalmente riconosciuti nella pratica clinica per la valutazione del funzionamento intellettivo di base, il primo in età prescolare, il secondo in età scolare. Essi misurano due aspetti complementari: il piano verbale e il piano esecutivo o di adattamento o di performance.

I test neuropsicologici vanno poi integrati alla storia clinica del bambino e agli esami strumentali.

OBIETTIVI DELLA TESI

Gli obiettivi di questo progetto sono: l'analisi degli esiti clinici dei nati prematuri in Regione Veneto su coorti selezionate area-based e la valutazione mediante follow-up degli esiti di salute a breve, medio e lungo termine per età gestazionale, in particolare per i gravi prematuri di basso peso e di bassa età gestazionale.

In particolare lo studio mette in luce gli aspetti epidemiologici della coorti selezionati identificando quanti sono i prematuri estremi nel Veneto, quali esiti maggiori presentano e quanto possono richiedere come risorse socio-economiche e sanitarie. Inoltre si identificano le possibili cause di prematurità e gli esiti di questo fenomeno quali la mortalità, la sopravvivenza, gli esiti clinici maggiori tra i quali i malati di malattie rare, i cronici e quanti hanno necessitato di cure riabilitative; infine i neonati affetti da esiti minori o senza esiti.

Si ipotizza infine un modello di studio per verificare lo sviluppo neurologico dei nati prematuri che sopravvivono senza grossolane sequele.

e

MATERIALI E METODI

Il lavoro è stato suddiviso in diverse fasi. In una prima fase è stata condotta una stratificazione per età gestazionale della popolazione di tutti i nati in Regione Veneto nel periodo 2003-2009. La stratificazione è stata fatta per settimana gestazionale dalla 20 sg alla 42 sg. In particolare sono stati considerati tutti i nati ≤ 28 settimane gestazionali nel periodo sopra descritto. Sono state pertanto create delle coorti di pazienti e sono state analizzate le coorti dei nati nel 2005 e nel triennio 2007-2009.

Nella fase successiva, a partire dalle statistiche correnti, sono state ricostruite le storie naturali di ciascun paziente, quando possibile, utilizzando le schede di morte (ISTAT) per valutare la sopravvivenza, le schede di dimissione ospedaliera (SDO) per le ospedalizzazioni, le patologie acute intercorrenti e patologie croniche, flusso informativo sull'attività di riabilitazione dei centri ex art.26 L 833/1978 per valutare l'accesso a servizi riabilitativi e il flusso Registro Malattie Rare.

In particolare sono stati identificati i soggetti "cronici" definiti come i soggetti con almeno 2 ospedalizzazioni nell'arco di 12 mesi caratterizzate entrambe dallo stesso codice di patologia SDO.

Alla fine sono stati analizzati gli esiti: mortalità, sopravvivenza, soggetti affetti da patologie croniche, soggetti affetti da malattie rare e soggetti che hanno necessitato di cicli di riabilitazione. I soggetti non inclusi nella categorie sovradescritte verranno in un tempo successivo campionati e valutati in follow up secondo il seguente protocollo: valutazione qualitativa della motricità spontanea, valutazione quantitativa mediante l'utilizzo di scale di valutazione (ABC, Gross Motor Function Measure, e, per i casi con esiti più gravi, Scala Besta e scala QUEST), valutazione cognitiva

(Griffiths, WIPPSI, WISC-IV), valutazione neurosensoriale mediante studio dei Potenziali Evocati Multimodali (PEV, BAEPs, SEP), valutazione di neuroimaging (RMN cerebrale con protocollo standard e 3D con DTI e resting state per la valutazione traggografica)

Le fonti informative

Le fonti informative utilizzate sono state: il Certificato di Assistenza al Parto (CEDAP), le Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO), le schede di morte (ISTAT), flusso informativo sull'attività di riabilitazione dei centri ex art.26 LG 833/1978 per valutare l'accesso a servizi riabilitativi e il flusso Registro Malattie Rare.

Il Certificato di Assistenza al Parto

Per questa fase è stato utilizzato il flusso corrente del Certificato di Assistenza al Parto (CEDAP). Il Certificato di Assistenza al Parto (CEDAP) è stato attivato a partire dal 2002 a seguito dell'emanazione della normativa nazionale, che ha colmato il vuoto informativo sulla nascita, creatosi nel 1997 con l'entrata in vigore della normativa che interrompeva il flusso delle schede di nascita ISTAT. Il CEDAP permette di monitorare tutti i parti, sia che avvengano in un ospedale pubblico o privato, sia a domicilio, indipendentemente dalle condizioni della donna (ad es. clandestinità) e al riconoscimento o meno del nato. Infatti la legislazione nazionale e regionale tutela la gravidanza, i nati e i bambini fino a 18 anni, concedendo la piena assistenza sanitaria gratuita anche se si trovano in condizione di clandestinità

Il Certificato di Assistenza al Parto contiene una serie di informazioni suddivise in sei sezioni. La sezione generale contiene dati in cui avviene l'evento di nascita (regione, Istituto/azienda ospedaliera, Azienda USL, comune di evento); la sezione A, riguarda le informazioni socio-demografiche sui genitori (data di nascita, cittadinanza, comune di nascita,

comune di residenza, regione e Azienda ULSS di residenza, titolo di studio, condizione, stato civile, precedenti concepimenti e consanguineità tra i genitori); la sezione B contiene le informazioni sulla gravidanza (numero di visite di controllo, ecografie, indagini perinatali, tipo di decorso, difetto di accrescimento fetale, concepimento con tecniche di procreazione medico-assistita, età gestazionale); la sezione C le informazioni sul parto e sul neonato (luogo, modalità del travaglio, tipo di induzione, presentazione del nato, modalità del parto, data e ora del parto, genere del parto, personale sanitario, peso e lunghezza del neonato, sesso, tipo di genitali esterni, circonferenza cranica, vitalità, punteggio Apgar, necessità di rianimazione, presenza di malformazioni); la sezione D le informazioni sulle cause di nati mortalità (compilata dal medico curante nel caso in cui sia nato morto); e l'ultima sezione E che riporta le informazioni sulla presenza di malformazioni (compilata dal medico accertatore nel caso di neonato con presenza di malformazioni congenite).

La Regione Veneto ha introdotto alcune variabili ad integrazione di quelle previste a livello nazionale, tra cui l'abitudine al fumo della madre e del padre, il numero di ecografie eseguite in gravidanza, le patologie intercorse in gravidanza, il trasferimento del nato in reparti di cure intensive, l'eventuale decesso della madre dopo il parto e la condizione familiare della madre ed il riconoscimento del nato da parte del padre.

A seguito della Circolare Ministeriale del 19 dicembre 2001, che affidava alle Regioni il compito di organizzare il flusso CEDAP a partire dal 1 gennaio 2002, la Regione Veneto ha inviato una Circolare esplicativa a tutti i Punti Nascita, contenente in allegato il CEDAP regionale da adottare. La normativa nazionale, infatti, fornisce uno schema esemplificativo di CEDAP, demandando alle Regioni la facoltà di ampliare il certificato

regionale. Ecco in sintesi le integrazioni apportate al CEDAP utilizzato nella Regione Veneto suddivise per sezione.

Sezione “Madre”: informazioni sulla condizione professionale durante la gravidanza (se ha lavorato durante la gravidanza, e fino a quando), se non coniugata, informazioni sulla condizione familiare (vive sola, convive col partner, vive con genitore/i o con altri parenti, vive con altre persone)

“Padre”: se il padre è vivo/morto/non noto, riconoscimento del nato da parte del padre, codice identificativo, comune di residenza e abitudine al fumo e n° sigarette al giorno.

Informazioni sulla gravidanza

“Accertamenti in gravidanza”: in caso di gravidanza patologica è stata prevista la possibilità di specificare il tipo di condizione morbosa insorta durante la gravidanza (minaccia di aborto, minaccia di parto prematuro, malattie infettive, infezioni del tratto genito-urinario, diabete, gestosi, altro); abitudine al fumo durante la gravidanza e numero di sigarette fumate al giorno; informazioni sul parto e sul neonato

“Parto”: eventuale decesso della madre dopo il parto

“Neonato”: in caso di rianimazione del nato, è stata prevista la possibilità di specificare il tipo di rianimazione (manovre maggiori: intubazione e ventilazione assistita, rianimazione cardiologica con farmaci; manovre minori: aspirazione, massaggio, ecc.; solo utilizzo di farmaci), ricovero del neonato immediatamente dopo il parto in un reparto di cure intensive neonatali.

Le Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO)

La scheda di dimissione ospedaliera (SDO) è un modello per la rilevazione di un set predeterminato di dati relativi a ciascun dimesso dagli istituti di ricovero. Sebbene la SDO abbia avuto avvio nel 1991, prima di tale anno l'ISTAT effettuata una rilevazione su tutto il territorio nazionale relativa ai

dimessi dagli istituti di cura nei primi 7 giorni di ogni mese; si trattava perciò di un'indagine campionaria che comunque salvaguardava la stagionalità del fenomeno. L'indagine poneva diversi problemi di copertura dei dati, a causa dell'inadempienza di molte regioni nella compilazione e trasmissione dei dati.

La SDO, istituita in Italia con Decreto Ministeriale del 28 dicembre 1991, ottempera l'articolo 58 della legge di istituzione del Sistema Sanitario Nazionale (n.833/78), che prevede specifici programmi di attività per la rilevazione e gestione delle informazioni epidemiologiche, statistiche e finanziarie, necessarie per la programmazione sanitaria nazionale e regionale e per la gestione dei servizi sanitari. Essa consente di disporre, ai vari livelli di governo del Servizio Sanitario Nazionale, di un flusso informativo relativo alla tipologia di assistenza erogata in tutti gli istituti ospedalieri sul territorio nazionale, quale supporto ai processi di valutazione, programmazione, gestione e controllo dell'attività ospedaliera, nonché quale rilevazione sistematica di carattere epidemiologico.

La scheda di dimissione ospedaliera rappresenta pertanto uno strumento ordinario per la raccolta delle informazioni relative ad ogni paziente dimesso dagli istituti di ricovero pubblici e privati in tutto il territorio nazionale, costituendo parte integrante della cartella clinica.

La raccolta sistematica, per ciascun caso trattato, delle informazioni anagrafiche e cliniche funzionali alla definizione della casistica trattata, dell'esito dell'assistenza erogata e delle risorse a tal fine allocate, rappresenta un supporto per le attività di programmazione della rete ospedaliera a livello centrale, regionale e dei singoli istituti di cura.

La lista delle informazioni contenute, inizialmente stabilite dal Consiglio Sanitario Nazionale e successivamente riviste dal Ministero della Sanità/Salute e dalla Conferenza Stato Regioni, è la seguente:

e

denominazione dell'ospedale di ricovero, numero della scheda, cognome e nome del paziente, sesso, data di nascita, comune di nascita, stato civile, comune di residenza, cittadinanza, codice sanitario individuale, Regione di residenza, Azienda Unità Sanitaria Locale di iscrizione, regime di ricovero, data di ricovero, ora di ricovero, reparto di ammissione, onere della degenza, provenienza del paziente, tipo di ricovero, motivo del ricovero, traumatismi o intossicazioni, trasferimenti interni, reparto di dimissione, area funzionale di dimissione, data di dimissione o morte, modalità di dimissione, riscontro autoptico, diagnosi principale alla dimissione, patologie concomitanti o complicanze della malattia principale (“diagnosi secondarie”), intervento chirurgico principale o parto, altri interventi o procedure e ricovero in day-hospital: motivo del ricovero e N° di giornate di presenza.

Nel caso il ricovero avvenga in regime di degenza diurna (day hospital), la scheda di dimissione ospedaliera comprende l'intero ciclo diagnostico e/o terapeutico, e la data di dimissione viene a corrispondere alla data dell'ultimo contatto con la struttura in cui si è svolto il ciclo assistenziale. Delle informazioni sopraelencate, quelle riportate in *italico* costituiscono debito informativo nei confronti del livello centrale; si può notare come a tale livello i dati del ricovero non riportino il cognome e nome del paziente. Le informazioni raccolte dalle SDO vengono generalmente acquisite in momenti diversi del decorso ospedaliero: al momento dell'accettazione del paziente nell'istituto di cura, nel corso della degenza e al momento della dimissione.

Al momento dell'istituzione della SDO risultavano esclusi dall'obbligo di compilazione della scheda:

-i neonati sani, presenti nel nido;

-i cittadini ospitati in strutture a prevalente carattere socio-assistenziale quali: residenze sanitarie assistenziali (RSA), comunità protette e strutture manicomiali residuali

-i dimessi dagli istituti di cura di cui all'art. 26 della legge n.833/78.

L'obbligo di compilazione della SDO per i neonati sani entra in vigore con il D.M. del 30 Giugno 1997 e con il D.M. 27/10/2000 viene inserita tra i dati della SDO il "peso alla nascita", considerata una delle variabili costituenti il debito informativo a livello centrale .

Particolare rilevanza assume la compilazione dei campi riservati alla diagnosi principale e alle patologie concomitanti o complicanze della malattia principale. La diagnosi deve essere codificata secondo la Classificazione Internazionale delle Malattie (International Classification of Diseases, ICD) nella revisione corrente (attualmente l'ICD-9 Clinical Modification), utilizzando i codici più specifici per la patologia in esame . Le SDO rappresentano una potenziale fonte per la rilevazione dei parti, delle interruzioni volontarie di gravidanza e degli aborti e dal 1998 anche dei nati vivi; infatti, a partire da questa data, anche per il nato sano, è stata introdotta la compilazione di una scheda di dimissione. Inoltre consente di trarre numerose informazioni, per esempio su eventuali patologie del nato, e di distinguere, quindi, tra nati sani e patologici. Per ciascun nato sono poi disponibili informazioni relative al sesso, la data di nascita, il comune di nascita, il comune di residenza, la cittadinanza, il genere del parto (singolo o plurimo) e, dal 2001, il valore del peso alla nascita.

Flusso Registro regionale delle malattie rare

La Regione Veneto ha assunto specifiche politiche di programmazione sanitaria per costituire un sistema regionale a favore dell'assistenza alle persone con malattie rare a partire dal 1999. Da allora si è

progressivamente strutturata la rete di assistenza ai pazienti affetti da malattie rare, attraverso

l'individuazione della rete dei presidi regionali per l'assistenza ai malati rari, l'attivazione del sistema informatizzato di certificazione, esenzione e registrazione dei pazienti, la previsione di particolari benefici, quali ad esempio l'erogazione in regime di gratuità di prodotti dietetici e farmaci ritenuti essenziali per i pazienti, presidi ed ausili.

Con DGR 2169 dell'8/08/2008 è stato istituito inoltre il Coordinamento Regionale per le malattie rare, con il mandato di svolgere le seguenti funzioni:

- gestione del Registro regionale ed interregionale delle malattie rare;
- scambio di informazioni e documentazione sulle malattie rare con gli altri Centri-Coordinamenti regionali-interregionali ed altri organismi competenti;
- coordinamento dei Presidi della rete al fine di garantire la tempestiva diagnosi e appropriata terapia, qualora esistente, anche mediante l'adozione di specifici protocolli concordati;
- consulenza e supporto ai medici del Servizio Sanitario Nazionale in ordine alle malattie rare ed alla disponibilità di farmaci appropriati per il loro trattamento;
- collaborazione alle attività formative degli operatori sanitari e del volontariato ed alle iniziative preventive;
- informazione ai cittadini ed alle associazioni dei malati ed i loro familiari in ordine alle malattie rare ed alla disponibilità di farmaci.

L'attività del Registro regionale delle malattie rare si articola secondo diversi ambiti d'attività. Tra queste diverse attività si annoverano la gestione delle attività correnti del Registro, la semplificazione dei percorsi assistenziali dei pazienti, l'erogazione di livelli di assistenza omogenei su

tutto l'ambito regionale, perseguendo il principio di appropriatezza e l'individuazione delle modalità di accesso ai trattamenti disponibili, anche in collaborazione con gli altri servizi regionali competenti.

Oltre all'attività propria del Registro Malattie Rare, per far fronte alla necessità di divulgare informazioni corrette sulle malattie rare e sui percorsi necessari per ottenere i benefici di legge sanciti dal DM 279/2001, il Coordinamento Malattie Rare ha fondato già a partire dal 2002, un Centro Informazioni rivolto a pazienti e a operatori sanitari. Lo sportello informativo è gestito da personale medico e da una farmacista e si articola in un servizio telefonico di help-line (049/8215700) e in un servizio di posta elettronica (malattierare@pediatria.unipd.it). L'Help Line è attiva tutti i giorni dal lunedì al venerdì dalle ore 9.00 alle ore 17.30 con turni di risposta programmati. Il personale coinvolto nell'attività del servizio informazione si riunisce con cadenza regolare allo scopo di analizzare e discutere le problematiche emerse dalle telefonate o dalle e-mail ricevute e per risolvere in maniera coordinata questioni di gestione più complessa. La linea telefonica dedicata è supportata da un Database Access predisposto ad hoc per la raccolta e l'archiviazione delle telefonate ricevute ed effettuate. Ogni chiamata ricevuta viene registrata con le seguenti informazioni: dati del richiedente (dati anagrafici, recapiti, ente di appartenenza), data della telefonata, nome dell'operatore che risponde, motivo della richiesta, contenuto in dettaglio della richiesta, identificazione del servizio che ha reso disponibile il numero dell'help-line, risposta fornita, data della risposta, eventuale materiale spedito o ricevuto ed eventuale richiesta dell'utente di essere ricontattato in caso di aggiornamenti. Il Database permette una ricerca per nome e cognome del richiedente, per nome e cognome dell'operatore che ha risposto, per parola chiave contenuta nella richiesta, per struttura di appartenenza del richiedente. Gli utenti del servizio ad

e

oggi sono pazienti o loro familiari, associazioni di utenza, medici specialisti dei Centri di Riferimento, personale medico e amministrativo dei Distretti Socio-Sanitari, farmacisti dei Servizi Farmaceutici Territoriali e delle Farmacie ospedaliere, medici di medicina generale e pediatri di libera scelta.

Il Flusso della Riabilitazione Convenzionata (ex art.26) della Regione Veneto

Il flusso informativo della riabilitazione convenzionata nasce con lo scopo di rilevare e monitorare l'attività svolta dalle strutture convenzionate riabilitative ex art.26 Legge 833/78 presenti nel territorio regionale. Tali strutture sono tenute a trasmettere periodicamente i dati relativi alle proprie attività all'Osservatorio Regionale della Patologia in Età Pediatrica. Con la Circolare Regionale del 10/06/2003 n. 27767/50.07.51 il flusso è stato adeguato a quanto previsto dalla normativa in materia di trattamento dei dati personali nel rispetto della Legge 675/1996 e successive modificazioni e integrazioni.

L'unità statistica di rilevazione del flusso informativo è rappresentata dalle prestazioni per regime di trattamento per paziente.

In sintesi, le informazioni raccolte sono:

- ~ dati relativi alla struttura convenzionata (Regione e Azienda ULSS di appartenenza, identificativo della struttura);
- ~ dati anagrafici del paziente (nome e cognome, sesso, data e comune di nascita, codice sanitario, codice fiscale, comune, regione e Azienda ULSS di residenza);
- ~ diagnosi di patologia secondo l'ICD9CM (4 campi disponibili);
- ~ disabilità presentata con indicazione di gravità e prognosi secondo l'ICIDH
- ~ dati relativi al medico prescrittore;

e

- ~ dati relativi al trattamento (regime di trattamento, data inizio e fine trattamento);
- ~ dati relativi all'esecuzione di alcune tipologie specifiche di trattamento: chinesiterapia, orientamento psicopedagogico, psicologia-psicoterapia, psico-motricità, rieducazione logopedica, rieducazione neuropsicologica, rieducazione neurovisiva, terapia occupazionale, terapia medica, prestazioni infermieristiche;
- ~ dati relativi all'esecuzione di visite specialistiche, esami strumentali, esecuzione di interventi sociali e collegiali;
- ~ dati contenenti informazioni su prescrizione e collaudo di ortesi, protesi, ausili;
- ~ numero di presenze/prestazioni;
- ~ dati relativi alla spesa: tipo importo, importo unitario, importo complessivo, posizione contabile.

Dal 2000 al primo semestre 2003 la trasmissione dei dati avveniva tramite l'invio dei record relativi ai pazienti in trattamento per posta elettronica o tramite posta ordinaria su supporto magnetico. Le informazioni sull'attività riabilitativa erano supportate da tipologie di software diverse, quali Excel e Access o in formato di testo. Le modalità di invio dei dati non erano omogenee tra le varie Strutture. Alcune di esse, infatti, inviavano i dati con cadenza mensile, altre con cadenza trimestrale. Non esistevano modalità di protezione dei dati sensibili, scadenze temporali fisse per l'invio dei dati e un tracciato record che obbligatoriamente le Strutture dovevano rispettare per l'invio dei dati, anche se le informazioni richieste erano per tutte le stesse.

A partire dal 1° luglio 2003, in seguito alla Circolare Regionale del 10/06/2003, i dati vengono inviati trimestralmente dalle Aziende ULSS, entro il 15° giorno successivo al trimestre di riferimento (gennaio-marzo,

aprile-giugno, luglio-settembre, ottobre-dicembre), tramite rete Intranet/Extranet regionale del Settore Socio-sanitario mediante l'invio di due file in formato testo: il primo contenente le sole informazioni anagrafiche e il secondo quelle sanitarie.

La Circolare Regionale, quindi, oltre l'adeguamento del flusso alle Leggi sulla privacy, ha anche comportato la standardizzazione del tracciato record e delle modalità d'invio dei dati. Ciò ha inevitabilmente implicato una migliore qualità delle informazioni raccolte e una minor mole di lavoro per il controllo e l'assemblamento dei diversi file in un unico database regionale elaborabile.

Schede di morte ISTAT

L'Indagine sui decessi e sulle cause di morte è un'indagine totale che rileva informazioni di carattere sanitario e demosociali per tutti i decessi verificatisi in Italia (popolazione presente).

Sulle schede di morte il medico che certifica il decesso deve, tra le varie informazioni, indicare la sequenza morbosa che ha condotto alla morte e gli eventuali altri stati morbosi rilevanti. La brochure sulla certificazione fornisce le istruzioni per i medici per una corretta compilazione dei modelli. Le informazioni di carattere demografico e sociale devono essere successivamente riportate dall'ufficiale di Stato civile del comune di decesso. I criteri e le disposizioni da seguire per l'esecuzione della rilevazione, le innovazioni rispetto all'anno precedente e la descrizione dei nuovi modelli sono contenute nella circolare n. 42 del 17 dicembre 2012 e nel manuale "Istruzioni per i Comuni e le Prefetture (Manuale 2013)".

La certificazione della causa di morte, compilata sulla apposita scheda ISTAT da parte del medico curante, come prescrive il DPR 285/90, costituisce una importante fonte informativa, sia a scopo amministrativo che sanitario.

Essa permette di attestare la causa di morte, necessaria per scopi assicurativi e medico legali, ma rappresenta anche una fonte consolidata e di fondamentale importanza in epidemiologia e sanità pubblica per valutare frequenza e distribuzione delle cause di morte. Confronti temporali e spaziali sulla mortalità per causa consentono, infatti, di descrivere lo stato di salute di una popolazione, di individuare priorità di intervento per la programmazione sanitaria, di avere stime sull'efficacia degli interventi sanitari di tipo preventivo, diagnostico e curativo e altro ancora.

Analisi statistica

La prima analisi ha preso in considerazione i nati della Regione Veneto focalizzando l'attenzione sui nati pretermine. Si è utilizzato il dataset dei CEDAP fornito dal Registro Nascita della Regione Veneto. Si è trattato di un'analisi di tipo descrittiva effettuata dapprima mediante la ricostruzione di trend temporali (dal 2003 al 2012) dei nati vivi, dei nati pretermine e dei tassi di prematurità e successivamente mediante studi di associazione tra prematurità ed altre variabili di interesse quali ad esempio il tipo di parto (semplice o plurimo), il ricorso alla Procreazione Medicalmente Assistita (PMA), le caratteristiche della madre (età, nazionalità, storia riproduttiva precedente, abitudini, ecc).

La seconda analisi ha avuto lo scopo di valutare gli esiti di salute nel tempo dei nati prematuri confrontandoli con quelli dei nati sani. Sono state create le coorti dei nati nel 2005 e nel triennio 2007-2009 e si sono ricostruite le storie naturali dei pazienti in termini di sopravvivenza, di ospedalizzazione, di patologie acute intercorrenti fino i 24 mesi e di patologie croniche e disabilità fino al 2011. Ciò è avvenuto mediante operazioni di record linkage di tipo deterministico tra il dataset dei nati (CEDAP) e le altre fonti di dati precedentemente descritte, quali i dataset di MORTALITA', delle SDO, del REGISTRO MALATTIE RARE, della RIABILITAZIONE EX

ART 26. Il punto nodale del record linkage è stato il collegamento a livello individuale fra le diverse basi di dati. In primo luogo si è definita la migliore chiave di aggancio fra le basi di dati, e per fare questo è stato necessario procedere con un'analisi dettagliata delle possibili chiavi dei diversi dataset. Nello specifico, le chiavi prese in considerazione sono state: il “codice fiscale” (non presente nel CEDAP); la chiavi derivata dalla combinazione dei campi: “cognome”, “nome”, “data” e “luogo di nascita”; “codice sanitario”. Tale lavoro ha permesso di ricondurre ad uno stesso nato esiti di salute a breve, medio e lungo periodo. Si sono quindi effettuate diverse analisi descrittive riguardanti la sopravvivenza, l'ospedalizzazione, la cronicità e la disabilità.

I risultati vengono riportati mediante calcolo di indicatori (ad esempio, il Rischio Relativo (RR)), tabelle di frequenza (numerosità e percentuale) e grafici quali diagrammi a barre, spezzate, areogrammi e di dispersione. Per l'analisi della sopravvivenza si sono utilizzate le curve di sopravvivenza calcolate col metodo di Kaplan-Meier.

Tutte le analisi statistiche sono state eseguite mediante package statistico SAS Versione 9.2 e i risultati sono stati graficati con Microsoft Excel.

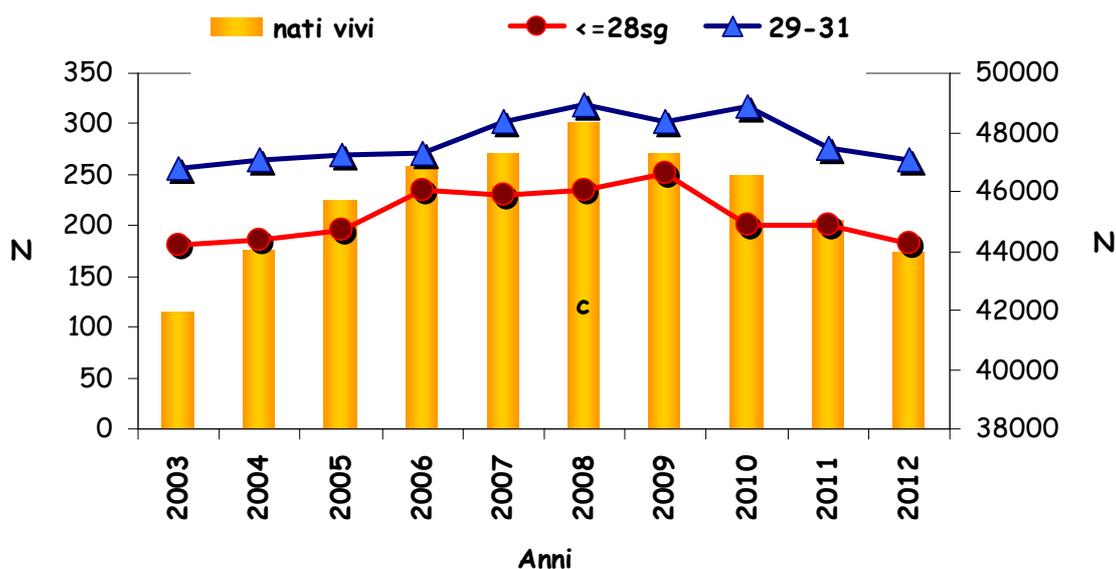
RISULTATI

Il numero dei nati prematuri (≤ 28 sg e 29-31 sg) rispetto al numero totale delle nascite, suddiviso per anni (2003-2012) in Regione Veneto è illustrato nel grafico sotto riportato (Figura 1).

In particolare si nota un decremento della nascita pretermine dal 2009 che va di pari passo con una diminuzione del numero delle nascite.

Figura 1

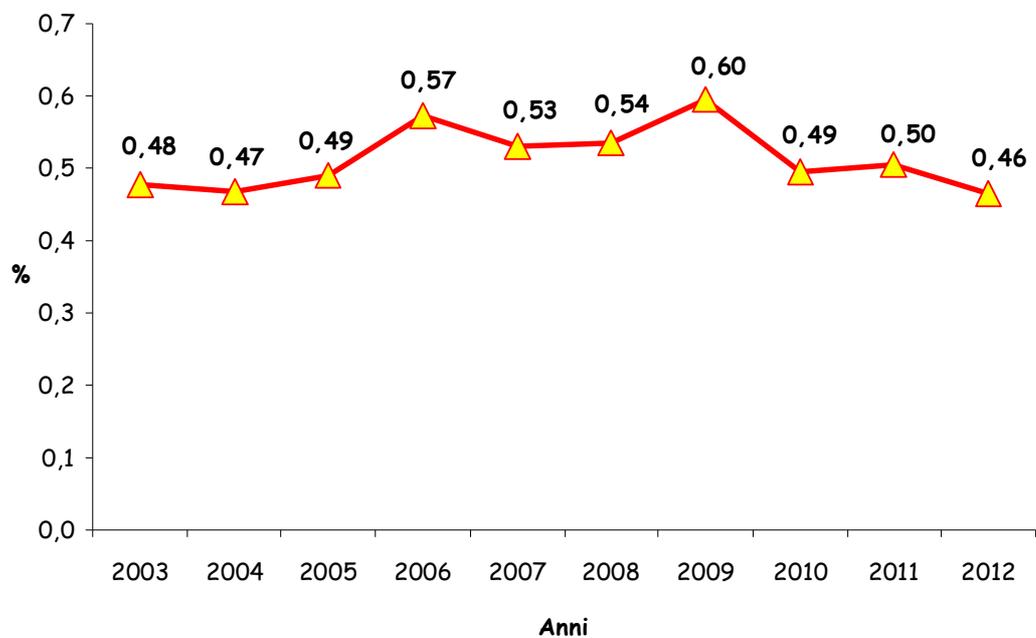
Distribuzione del numero dei nati vivi, dei nati ≤ 28 sg e dei nati tra le 29-31 sg dal 2003 al 2012 nella Regione Veneto (Flusso Cedap)



Come si può notare concordemente alla Figura 2, la percentuale di prematurità tende a diminuire dal 2009, raggiungendo lo 0,46 % (0,48 % del 2003).

Figura 2

Percentuale dei nati ≤ 28 sg rispetto al totale dei nati dal 2003 al 2012 nella Regione Veneto (Flusso Cedap)



Le curve di distribuzione della sopravvivenza dei nati prematuri (19-28sg) e dei nati (25-28sg) sono rappresentate nella Figura 3 e Figura 4.

Figura 3 Curva di sopravvivenza dei nati di età gestazionale 19-28 della Regione Veneto ((Flusso Cedap)

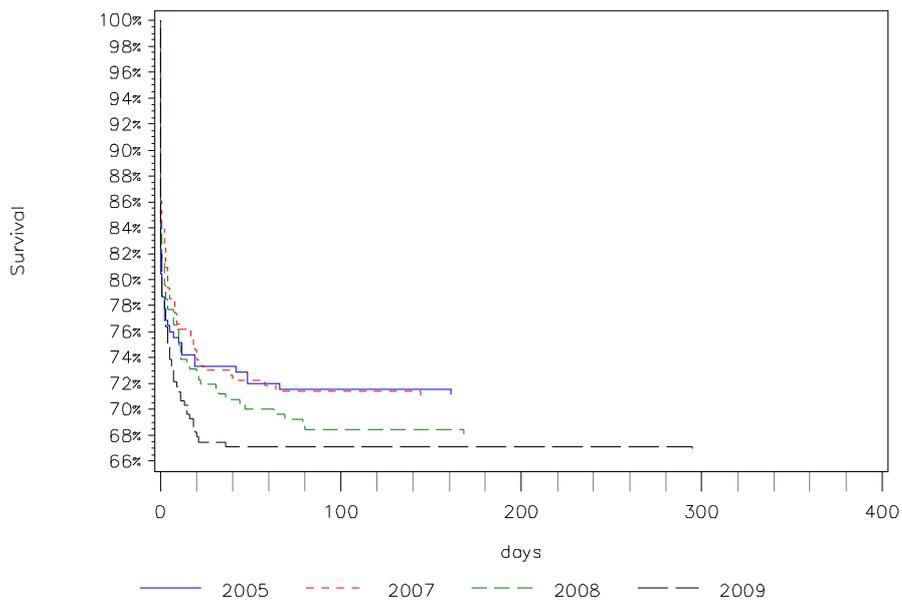
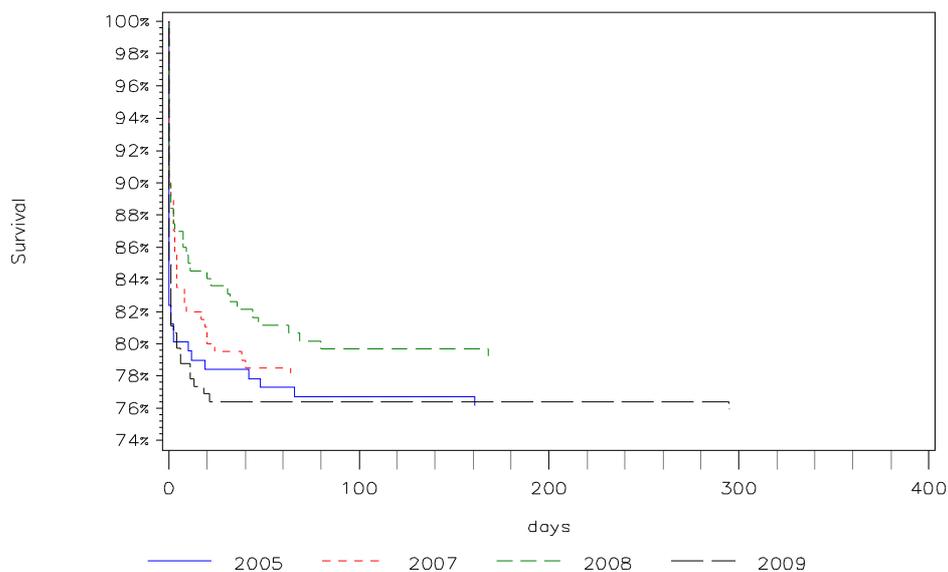


Figura 4 Curva di sopravvivenza dei nati di età gestazionale 25-28 sg della Regione Veneto ((Flusso Cedap)



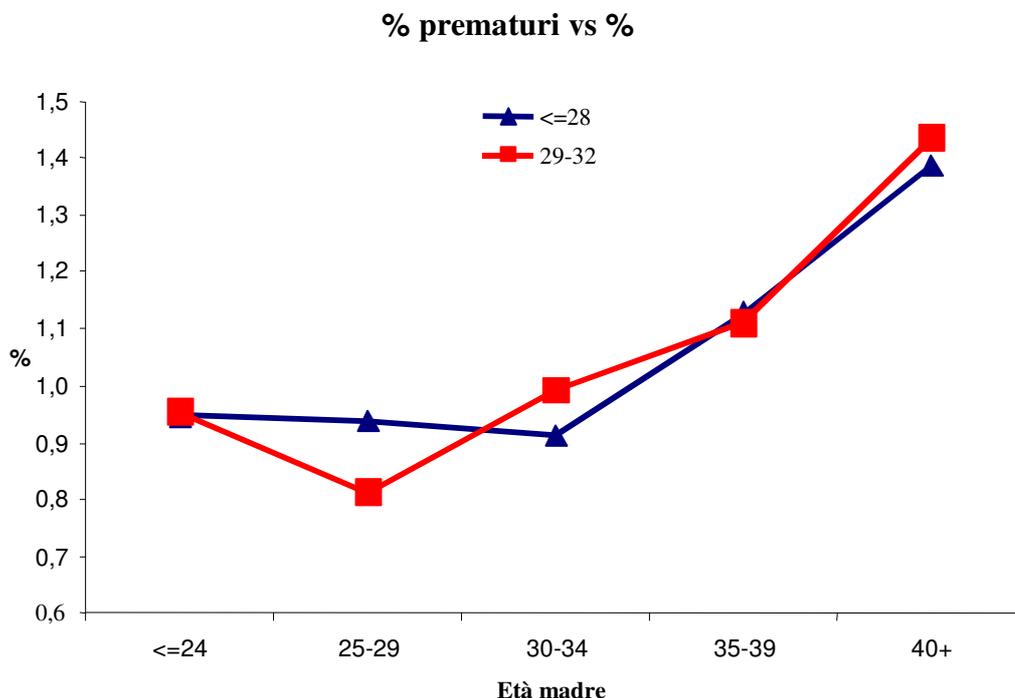
Il numero dei parti suddivisi per età gestazionale nel 2005 e nel triennio 2007-2009 sono rappresentati in Tabella 1.

Tabella 1 Percentuale dei parti plurimi (anni 2005; 2007-2009) (Flusso Cedap)

	18-28 sg	29-31 sg	32-36 sg	≥ 37 sg	Totale
Semplice	1.800	2.106	22.509	418.555	44.970
Plurimo	560	938	7062	5034	13.594
Totale	2.360	3.044	29.571	423.589	458.564
%plurimi	23,7	30,8	23,9	1,2	3,0

Dall'analisi di associazione tra prematurità ed altre variabili di interesse quali variabili materne risulta che la percentuale dei nati ≤ 28 sg passa da 1,2% per madri ≤ 24 aa allo 0,8% tra i 25 e i 29 anni e 1,5% se ≥ 40 aa (rischio relativo RR di 2,3) come rappresentato nel grafico (Fig.5)

Figura 5 Percentuale prematuri rispetto all'età della madre (Flusso Cedap)



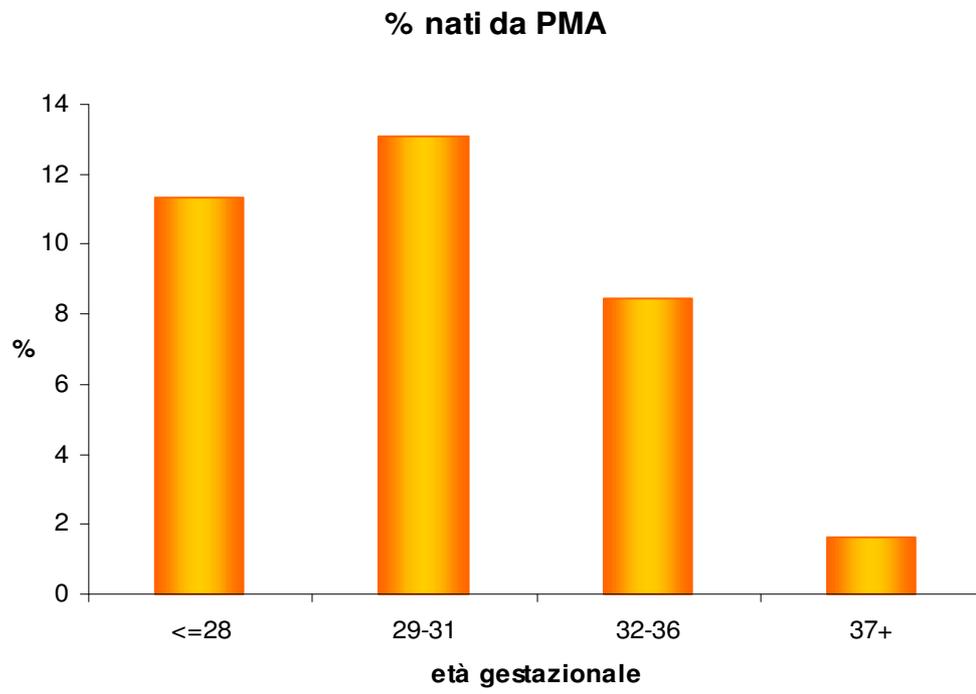
Un altro fattore è la nazionalità materna: le donne africane e le donne dell'Europa dell'Est hanno una percentuale di nati pretermine doppia rispetto alle donne italiane.

Se analizziamo le donne che hanno partorito dei neonati prematuri, il 55% sono primipare (RR 1,2), il 30% segnala in anamnesi un aborto spontaneo precedente al parto (RR pari a 1,8), il 4% un nato morto precedente al parto (RR 3,1) e il 12% una interruzione volontaria di gravidanza precedente (RR 2,1). Il 7% fuma (RR 1,1) e il 2,6% ricorre a una Procreazione Medicalmente Assistita o PMA (RR 2.03).

Per quanto riguarda la PMA i nati sono 1,8% all'anno; 11% dei nati <28 sg sono nati da PMA vs 1% dei nati a termine da PMA (Figura 6)

e

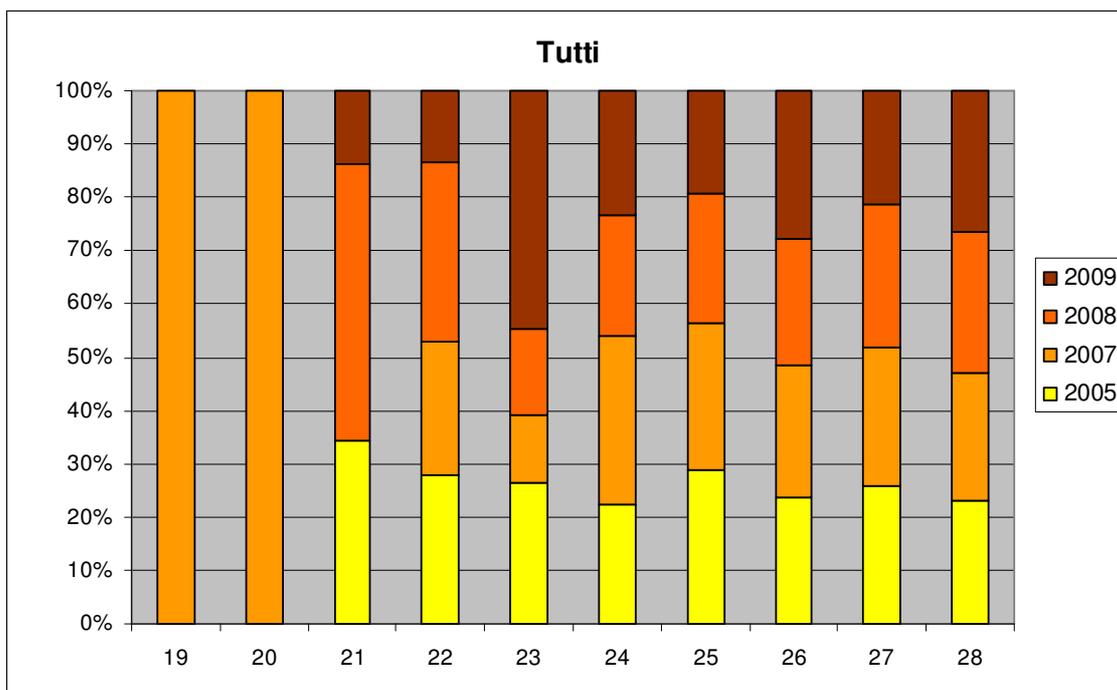
Figura 6 Percentuale prematuri e nati a termine da Procreazione Medicalmente Assistita (Flusso Cedap)



Esiti

La percentuale dei nati prematuri (≤ 28 sg) deceduti nel 2005 e nel triennio 2007-2009 è rappresentata nel grafico sottostante (Fig. 7).

Figura 7



Il tasso di mortalità specifico per età gestazionale è rappresentato dalle tabelle sottostanti.

Tabella 2 Tasso di mortalità specifica suddiviso per età gestazionale (19-28) negli anni 2005 e nel triennio 2007-2009) (Flusso Cedap)

Tasso mortalità specifico x età gestaz				
eta_gestaz	2005	2007	2008	2009
19 -		1000 -	-	
20 -		1000 -	-	
21	1000,0 -		1000,0	1000,0
22	600,0	1000,0	857,1	1000,0
23	588,2	888,9	833,3	722,2
24	260,9	388,9	629,6	400,0
25	404,8	266,7	243,9	371,4
26	210,5	227,3	250,0	285,7
27	250,0	260,0	169,8	152,2
28	115,4	147,5	188,4	200,0
tot*	288,9	289,7	319,2	332,2

*compresi nati morti

Tabella 3 Tasso di mortalità entro l'anno per i nati ≤ 28 sg nel 2005 (Flusso Cedap)

2005	N	Tasso ‰
N° nati ≤ 28 sg	225	
Nati Morti	30	133,3
entro 7 giorni (perinatale)	25	244,4
entro 7 giorni (neonatale precoce)	25	128,2
8-28 giorni (neonatale tardiva)	5	25,6
entro 365 giorni (infantile)	35	179,5
entro 365+nati morti	65	

Tabella 4 Tasso di mortalità entro l'anno per i nati ≤ 28 sg nel 2007 (Flusso Cedap)

2007	Cedap	Tasso ‰
N° nati ≤ 28 sg	252	
Nati Morti	22	87,3
entro 7 giorni (perinatale)	32	214,3
entro 7 giorni (neonatale precoce)	32	139,1
8-28 giorni (neonatale tardiva)	14	60,9
entro 365 giorni (infantile)	51	221,7
entro 365+nati morti	73	

Tabella 5 Tasso di mortalità entro l'anno per i nati ≤ 28 sg nel 2008 (Flusso Cedap)

2008	Cedap	Tasso ‰
N° nati ≤ 28 sg	260	
Nati Morti	25	96,2
entro 7 giorni (perinatale)	36	234,6
entro 7 giorni (neonatale precoce)	36	153,2
8-28 giorni (neonatale tardiva)	12	51,1
entro 365 giorni (infantile)	58	246,8
entro 365+nati morti	83	

Tabella 6 Tasso di mortalità entro l'anno per i nati ≤ 28 sg nel 2009 (Flusso Cedap)

2009	Cedap	Tasso ‰
N° nati ≤ 28 sg	283	
Nati Morti	32	113,1
entro 7 giorni (perinatale)	47	279,2
entro 7 giorni (neonatale precoce)	47	187,2
8-28 giorni (neonatale tardiva)	13	51,8
entro 365 giorni (infantile)	62	247,0
entro 365+nati morti	94	

In seguito riportiamo dettagliatamente il numero dei nati ≤ 28 sg con diagnosi di patologia cronica e la descrizione della patologia che hanno necessitato di almeno due ricovero entro l'anno considerato.

Tabella 7 Distribuzione ricoveri per diagnosi croniche ripetute EG ≤ 28 sg (anno 2005; fonti SDO)

diagnosi cronica	N
36221-fibroplasia retrolenticolare	3
7424 -altre anomalie cerebrali specificate	1
7454 -difetto del setto interventricolare	1
7455 -difetto del setto atriale tipo ostium secundum	1
7470 -dotto arterioso pervio	4
74710-coartazione aortica (preduttale) (postduttale)	1
7483 -altre anomalie della laringe, trachea e bronchi	1
7533 -altre anomalie specificate del rene	1
7560 -anomalie del cranio e delle ossa della faccia	1
Totale	14
Totale prematuri	11

Tabella 8 Distribuzione ricoveri per diagnosi croniche ripetute EG \leq 28 sg (anno 2007-2009; fonti SDO)

diagnosi cronica	N
22809-emangioma di altre sedi	1
2281 -linfangioma, ogni sede	1
243 -ipotiroidismo congenito	2
2632-arresto dello sviluppo successivo a malnutrizione proteico-calorica	1
3314 -idrocefalo ostruttivo	5
3484 -compressione dell'encefalo	1
36106-vecchio distacco della retina, parziale	1
36221-fibroplasia retrolenticolare	25
36289-altre affezioni della retina	1
4160 -ipertensione polmonare primitiva	1
4280 -insufficienza cardiaca congestizia (scompenso cardiaco congestizio)	1
4532 -embolia e trombosi della vena cava	1
51881-insufficienza respiratoria acuta	6
51882-altre insufficienze polmonari, non classificate altrove	1
5768 -altri disturbi specificati delle vie biliari	1
5793 -altro e non specificato malassorbimento postchirurgico	1
7423 -idrocefalo congenito	3
7424 -altre anomalie cerebrali specificate	1
7454 -difetto del setto interventricolare	1
7455 -difetto del setto atriale tipo ostium secundum	3
7470 -dotto arterioso pervio	18
7484 -cisti congenita polmonare	1
7533 -altre anomalie specificate del rene	1
75430-lussazione congenita dell'anca, unilaterale	2
75470-PIEDE TORTO NON SPECIFICATO	1

e

7566 -anomalie del diaframma	1
7580 -sindrome di down	1
Totale	83
<hr/>	
Totale prematuri	61
<hr/>	

Nelle tabelle successive viene segnalata la distribuzione dei prematuri affetti da malattia rara.

Tabella 9 Distribuzione dei prematuri (≤ 28 sg) affetti da malattia rara (anno 2005; fonti SDO)

diag_RARA_SDO	N
7503_fistola tracheoesofagea, atresia esofagea e stenosi	1
totale	1
<hr/>	

Tabella 10 Distribuzione dei prematuri (≤ 28 sg) affetti da malattia rara (anno 2007-2009; fonti SDO)

diag_RARA_SDO	N
2594 _nanismo, non classificato altrove	2
2822 _anemia da disturbi del metabolismo del glutatione	1
2882 _anomalie genetiche dei leucociti	1
36273 _distrofie vitreoretiniche	1
4480 _teleangectasia emorragica ereditaria	1
7420 _encefalocele	1
7503 _fistola tracheoesofagea, atresia esofagea e stenosi	1
7511 _atresia e stenosi dell'intestino tenue	1
7580 _sindrome di down	2
7582 _sindrome di edward	1
75989 _altro	1
7747 _kernicterus del feto o del neonato non dovuto a isoimmunizzazione	2
totale	15

Nelle tabelle successive si riportano i numeri dei nati prematuri che hanno necessitato di cicli di riabilitazione.

Tabella 11 Distribuzione dei prematuri (≤ 28 sg) che hanno avuto almeno un ciclo di riabilitazione (anno 2005; fonte: Flusso della Riabilitazione Convenzionata (ex art.26) della Regione Veneto)

desc_diag1	N	%
3077 -Encopresi	1	3,8
31531-Disturbo evolutivo del linguaggio	1	3,8
31532-Disturbo (misto) della comprensione del linguaggio	1	3,8
3154 -Disturbo della coordinazione motoria	2	7,7
3155 -Disturbi misti dello sviluppo	3	11,5
3159 -Ritardo non specificato dello sviluppo	1	3,8
3180 -Ritardo mentale di media gravità	1	3,8
319 -Ritardo mentale non specificato	1	3,8
3430 -Diplegia congenita	2	7,7
3431 -Emiplegia congenita	1	3,8
34571-Epilessia parziale continua, con epilessia non trattabile	1	3,8
38910-Sordità neurosensoriale, non specificata	1	3,8
4939 -Asma, non specificata	1	3,8
71970-Zoppia per interessamento articolare in sede non specificata	1	3,8
71997-Disturbi non specificati delle articolazioni, della tibio tarsica	1	3,8
75469-Altro	1	3,8
7650 -Immaturità estrema del neonato	1	3,8
76501-Estrema immaturità del neonato, di peso < 500 grammi	1	3,8
76505-Estrema immaturità del neonato, di peso 1250-1499 grammi	1	3,8
7651 -Disturbi relativi ad altri neonati pretermine	1	3,8
76518-Disturbi relativi ad altri neonati pretermine, di peso 2000-2499	1	3,8
7798 -Altre condizioni specificate perinatali	1	3,8
Totale diagnosi	26	100,0
Totale prematuri	9	

Tabella 12 Distribuzione dei prematuri (≤ 28 sg) che hanno avuto almeno un ciclo di riabilitazione (anno 2007-2009; fonte: Flusso della Riabilitazione Convenzionata (ex art.26) della Regione Veneto)

e

	desc_diag1	n	%
30750-Disturbi dell'alimentazione, non specificato		1	0,7
3079 -Altri e non specificati sintomi o sindromi speciali, non classificati altrove		4	2,8
3139 -Disturbi delle emozioni non specifici dell'infanzia o dell'adolescenza		1	0,7
31531-Disturbo evolutivo del linguaggio		2	1,4
31532-Disturbo (misto) della comprensione del linguaggio		1	0,7
3154 -Disturbo della coordinazione motoria		34	23,6
3155 -Disturbi misti dello sviluppo		8	5,6
3158 -Altri ritardi specificati dello sviluppo		1	0,7
3159 -Ritardo non specificato dello sviluppo		3	2,1
317 -Ritardo mentale lieve		1	0,7
3180 -Ritardo mentale di media gravità		2	1,4
3181 -Ritardo mentale grave		1	0,7
3209 -Meningite da batteri non specificati		1	0,7
3313 -Idrocefalo comunicante		1	0,7
3430 -Diplegia congenita		1	0,7
3431 -Emiplegia congenita		1	0,7
3432 -Quadriplegia congenita		5	3,5
3438 -Altre specificate paralisi cerebrali infantili		2	1,4
34540-Epilessia parziale, con alterazione della coscienza, senza menzione di epilessia		1	0,7
36221-Fibroplasia retrolenticolare		4	2,8
36830-Disturbi della visione binoculare, non specificati		1	0,7
36900-Cecità di entrambi gli occhi, livello di danno non ulteriormente specificato		1	0,7
36914-Occhio migliore: danno grave; occhio peggiore: danno profondo		1	0,7
3789 -Disturbi non specificati dei movimenti oculari		1	0,7
38901-Sordità di conduzione, orecchio esterno		1	0,7
38902-Sordità di conduzione, membrana del timpano		1	0,7
38910-Sordità neurosensoriale, non specificata		1	0,7
5198 -Altre malattie dell'apparato respiratorio, non classificate altrove		2	1,4
65810-Rottura prematura delle membrane, ricovero non specificato		1	0,7
734 -Piede piatto		1	0,7
7429 -Anomalie non specificate del cervello, del midollo spinale e del sistema nervoso		1	0,7
75432-Sublussazione congenita dell'anca, unilaterale		1	0,7
75451-Piede talo equino		1	0,7
7615 -Gravidanza multipla che ha ripercussioni sul feto o sul neonato		1	0,7

e

7640 -Neonato di basso peso per l'età gestazionale senza menzione di malnutrizione fetale	1	0,7
765 -Prematurità, immaturità e basso peso alla nascita non specificato	3	2,1
7650 -Immaturità estrema del neonato	3	2,1
76500-Estrema immaturità del neonato, di peso non specificato	4	2,8
76501-Estrema immaturità del neonato, di peso < 500 grammi	4	2,8
76502-Estrema immaturità del neonato, di peso 500-749 grammi	1	0,7
76503-Estrema immaturità del neonato, di peso 750-999 grammi	3	2,1
76504-Estrema immaturità del neonato, di peso 1000-1249 grammi	2	1,4
76505-Estrema immaturità del neonato, di peso 1250-1499 grammi	1	0,7
76507-Estrema immaturità del neonato, di peso 1750-1999 grammi	1	0,7
7651 -Disturbi relativi ad altri neonati pretermine	2	1,4
76510-Disturbi relativi ad altri neonati pretermine di peso non specificato	3	2,1
76512-Disturbi relativi ad altri neonati pretermine, di peso 500-749 grammi	2	1,4
76514-Disturbi relativi ad altri neonati pretermine, di peso 1000-1249 grammi	1	0,7
76518-Disturbi relativi ad altri neonati pretermine, di peso 2000-2499	2	1,4
76524-27-28 settimane complete di gestazione	1	0,7
7670 -Emorragia subdurale e cerebrale dovuta a trauma ostetrico	1	0,7
768 -Ipossia intrauterina e asfissia alla nascita	1	0,7
7685 -Asfissia grave alla nascita	1	0,7
770 -Altre malattie respiratorie del feto e del neonato	1	0,7
7707 -Malattia respiratoria cronica insorta nel periodo perinatale	2	1,4
7775 -Enterocolite necrotizzante del feto o del neonato	1	0,7
7792 -Depressione cerebrale, coma ed altri segni di anormalità cerebrale del feto	1	0,7
7798 -Altre condizioni specificate che hanno origine nel periodo perinatale	3	2,1
77989-Altre manifestazioni specificate che hanno origine nel periodo perinatale	3	2,1
7803 -Convulsioni	1	0,7
78449-Altre alterazioni della voce	1	0,7
V137 -Anamnesi personale di problemi perinatali	1	0,7
V427 -Fegato sostituito da trapianto	1	0,7
V600 -Mancanza di abitazione	1	0,7
V655 -Persona che teme di essere inferma senza che sia stata fatta alcuna diagnosi	1	0,7
Totale diagnosi	144	100,0
Totale prematuri	63	

Da quanto abbiamo riportato nei grafici e nelle tabelle sopra descritte possiamo concludere che nel 2005 i prematuri di età gestazionale ≤ 28 sg morti entro il primo anno di vita sono 65 (29%) ; i sopravvissuti sono 160 (71%).

Dei sopravvissuti 11 sono pazienti cronici (6,8%); 9 sono stati riabilitati (5,6%); 1 affetto da malattia rara (codici SDO) certificato dal registro (0,6%).

105 prematuri sopravvissuti, pur non essendo presenti nelle fonti SDO con diagnosi di patologia cronica, Flusso Malattie Rare e Flusso della Riabilitazione Convenzionata (ex art.26) della Regione Veneto, presentano diagnosi di complicazione alla nascita e/o dentro l'anno (66%).

La percentuale di nati prematuri con esiti maggiori è pertanto di 79%.

37 non sono presenti in alcuna fonte né hanno avuto delle complicazioni (23%).

Nel triennio 2007-2009 i morti entro il primo anno di vita sono 250 (31%); i sopravvissuti sono 545 (69%).

Dei sopravvissuti 61 sono pazienti cronici (11%) di questi 1 con malattia rara (7580-Sindrome di Down) certificato nel Flusso Malattie Rare, 13 sono riabilitati (2,3%) e 3 (0,5%) presentano diagnosi di malattie rare alla SDO.

63 sono i nati ritrovati nel Flusso della Riabilitazione (12%); 15 affetti da malattia rara codici SDO (2,7%) di cui solo due con certificato di patologia rara.

360 prematuri sopravvissuti, pur non essendo presenti nelle fonti SDO con diagnosi di patologia cronica, Flusso Malattie Rare e Flusso della Riabilitazione Convenzionata (ex art.26) della Regione Veneto, presentano diagnosi di complicazione alla nascita e/o dentro l'anno (66%).

La percentuale di nati prematuri con esiti maggiori è circa 91%.

e

72 non sono presenti in alcuna fonte né hanno avuto delle complicazioni (13%).

DISCUSSIONE

In letteratura vi sono pochi lavori sistematici che mettono in luce gli esiti a medio-lungo termine su popolazioni di ex-prematuri in coorti selezionate area-based.¹⁰⁸

Il nostro studio è stato condotto in neonati prematuri in particolare di bassissima età gestazionale (≤ 28 sg) in coorti selezionate area based in un arco di tempo definito (nati nell'anno 2005 e nel triennio 2007-2009) mettendo in luce gli esiti a medio e lungo termine.

Nel 2005 i morti entro il primo anno di vita sono il 29% e nel triennio 2007-2009 i morti entro il primo anno di vita sono il 31% in linea con i dati riportati in letteratura.⁵⁷

La lieve discrepanza tra il 2005 e il triennio 2007-2009 possiamo ipotizzare essere dovuta a una maggiore accortezza nel registrare i nati di bassissima età gestazionale (19-20 sg) e i nati morti che, prima del 2008, non venivano inseriti nel CEDAP. In effetti dai nostri dati emerge che nel 2005 non ci sono stati nati ≤ 20 sg, mentre ci sono stati due nati uno alla 19 sg e uno alla 20 sg nel triennio 2007-2009. Questo pone una riflessione importante sugli aspetti medico-legali ed etici rispetto alla soglia di età gestazionale entro la quale poter eseguire manovre rianimatorie.

Il Consiglio Superiore di Sanità, in merito a tale questione, si è espresso nel 2008: "...assicurare le appropriate cure rianimatorie per evidenziare eventuali capacità vitali, tali da far prevedere possibilità di sopravvivenza; l'assistenza ai prematuri deve essere identica a quella prestata a qualsiasi persona, bambino o adulto che si trova in pericolo di vita, senza limiti fissati dall'età gestazionale...".

Ma cosa significa evidenziare eventuali capacità vitali senza limiti fissati dall'età gestazionale? Qui si apre un dibattito tuttora molto attuale che spacca il mondo medico in due direzioni: quando un neonato è maturo? Da quando un neonato non è sicuramente maturo di vivere?

Il Comitato Nazionale per la Bioetica si espone nel 2008 sottolineando come si sta diffondendo la politica di “non rianimare” i neonati a rischio nei paesi come Olanda e Gran Bretagna, ma anche negli USA e in Francia. Tale politica si sta affacciando anche in Italia. Ciò è in contrasto con la politica di applicare a tutti i nati, che danno segni di vita, le cure rianimatorie e di sostentamento vitale, attendendo possa meglio precisarsi la prognosi quo ad vitam in rapporto all'andamento clinico nelle prime ore o nei primissimi giorni di vita. La politica dell'attesa genera tuttavia delle conseguenze: colui che supera in queste condizioni il terzo/quarto giorno di vita (periodo entro il quale si concentra la gran parte delle morti neonatali) ed il lungo e delicato periodo dell'assistenza e terapia intraospedaliera, è un essere umano che mantiene comunque una prognosi riservata quo ad valetudinem. Tale prognosi può rivelarsi, a lungo termine, nella presenza di danni cerebrali irreversibili che durano per tutta la vita di vita.

Non è lo scopo di questa tesi discutere in maniera approfondita tali problematiche ma è necessario tenerle in considerazione per l'impatto etico, socio-demografico, clinico e assistenziale che esse comportano.

Se il 30% muore entro il primo anno di vita, circa il 70% dei nati ≤ 28 sg sopravvive e di questa percentuale, la grande maggioranza, circa il 90%, manifesta esiti maggiori tra i quali patologie croniche e/o malattie rare e/o necessità di riabilitazione

Tra le patologie croniche vi sono problematiche neurosensoriali tra le quali patologie retiniche (circa 25%), patologie cardiologiche tra le quali il dotto arterioso pervio (circa 20%) ma anche cardiopatie congenite, problematiche

respiratorie tra le quali l'insufficienza respiratoria acuta e cronica (circa 7%) e problematiche neurologiche (leucomalacia periventricolare, IVH e/o idrocefalo circa 30%).

Le malattie rare riscontrate sono malformazioni congenite (23%), malattie genetiche, per lo più riarrangiamenti cromosomici, (25%), malattie metaboliche (15%) e disordini ematologici (13%).

I nati prematuri (≤ 28 sg) che abbiamo ritrovato nel Flusso della Riabilitazione Convenzionata (ex art.26) della Regione Veneto presentano diagnosi con i seguenti codici ICD9-cm: nel 30% disordini motori tra i quali paralisi cerebrali infantili e disturbi della coordinazione, nel 12% ritardo globale dello sviluppo e ritardo mentale di vario grado e nel 12% disturbi del linguaggio. Tra questi soggetti vi sono anche disturbi psicologici e/o psichiatrici tra i quali “disturbi delle emozioni non specifici nella prima infanzia” e vi sono disturbi dell'alimentazione.

Gli esiti a medio-lungo termine associati alla prematurità sono dunque molteplici, rientrando nella sfera cognitiva, motoria e comportamentale. Essi sono per lo più secondari a gravi insulti di tipo respiratorio, renale e neurologico. In particolare vi è un elevato rischio di reospedalizzazione nei primi 3 anni di vita secondario a problematiche di tipo respiratorio.**Errore.**

Il segnalibro non è definito.

Le complicazioni mediche della prematurità impattano sullo sviluppo cerebrale dei bambini creando degli stress a livello metabolico e neuroendocrinologico. Se le stesse complicanze hanno dato anche un danno strutturale dell'encefalo, tali alterazioni cerebrali, come riduzioni del volume del cervello comportano gravi esiti durante lo sviluppo.

La salute pubblica e l'importanza economica di prevenire o migliorare i danni sottile cerebrale causato da questi meccanismi non può essere

sopravvalutata . Questo giustifica certamente uno sforzo concertato da neuroscienziati e clinici per indagare i meccanismi alla base precoce danno neuronale, per minimizzare l'impatto degli eventi avversi e dei fattori ambientali nei neonati e per sviluppare nuove strategie terapeutiche per migliorare gli esiti cognitivi e comportamentali dei neonati ex prematuri.¹⁰⁹

La nascita pretermine sembra inoltre correlare con una maggiore incidenza di disturbi psichiatrici nella tarda fanciullezza e nell'età adulta.¹¹⁰⁻¹¹¹⁻¹¹²

Il 23% nel 2005 e il 13% nel triennio 2007-2009 non sono presenti in alcuna fonte né hanno avuto delle complicazioni. Ciò ci fa ipotizzare che sono dei bambini ex prematuri “sani”; sarà necessario in un tempo successivo a questa tesi andare a verificare se tali bambini siano davvero “sani” o se manifestano esiti di tipo minore tra i quali disturbi di apprendimento, disturbi comportamentali e disturbi di attenzione, tanto implicati negli ultimi anni con la prematurità.¹¹²

Un altro elemento da discutere è l'analisi statistica utilizzata per ottenere i risultati sopracitati. Il numero dei dati ottenuti dai Flussi in nostro possesso è cospicuo; sono state utilizzate molte variabili per gli studi di associazione tra prematurità ed i potenziali fattori di rischio ritrovabili nella modalità del parto, nell'andamento della gravidanza, nella storia riproduttiva della madre e nelle cure neonatali. Un passaggio molto delicato è stato creare le coorti dei nati nel 2005 e nel triennio 2007-2009 e le storie naturali dei pazienti in termini di sopravvivenza, di ospedalizzazione, di patologie acute intercorrenti fino i 24 mesi e di patologie croniche e disabilità fino al 2011. Ciò è avvenuto mediante operazioni di record linkage di tipo deterministico tra il dataset dei nati (CEDAP) e le altre fonti di dati precedentemente descritte, quali i dataset di MORTALITA', delle SDO, del REGISTRO MALATTIE RARE, della RIABILITAZIONE EX ART 26. Il punto nodale

del record linkage è stato il collegamento a livello individuale fra le diverse basi di dati. Tale procedimento è stato decisamente complesso da un punto di vista logico e computazionale e ha richiesto attenzione e cura di ogni singola fase del processo. Infatti, se da un punto di vista concettuale la procedura consisteva nell'identificare una chiave di lettura comune ai dataset, nella pratica reale le cose sono state più complicate a causa di dati errati o mancanti. In primo luogo bisognava, infatti, definire quale dovesse essere la migliore chiave di aggancio fra le basi di dati, e per fare questo è stato necessario procedere con un'analisi dettagliata delle possibili chiavi dei diversi dataset. Nello specifico, le chiavi prese in considerazione sono state: il "codice fiscale" (non presente nel CEDAP); la chiave derivata dalla combinazione dei campi: "cognome", "nome", "data" e "luogo di nascita"; "codice sanitario". Si è trattato di un lavoro molto complesso, che ha richiesto un'analisi della qualità dei dati e delle potenziali chiavi di collegamento tra i diversi dataset, con lo scopo di standardizzare le informazioni per poter integrare e collegare tra di loro archivi di dati tra di loro molto diversi. Tale lavoro ha permesso di ricondurre ad uno stesso nato esiti di salute a breve, medio e lungo periodo. Si sono quindi effettuate diverse analisi descrittive riguardanti la sopravvivenza, l'ospedalizzazione, la cronicità e la disabilità.

Considerazioni conclusive e proposte operative

La percentuale di nati con prematurità grave è in grande aumento nella Regione Veneto per l'incremento della sopravvivenza dei nati tra le 22 e le 28 sg da analisi preliminari sembra che numerosi fattori relativi alla storia materna, alla storia riproduttiva e al decorso della gravidanza nonché fattori relativi al neonato possano determinare una nascita pretermine. Alla luce di questi dati preliminari, risulta particolarmente rilevante, soprattutto per le ricadute programmatiche dei servizi di assistenza e di riabilitazione,

conoscere la storia naturale di questi bambini e verificarne gli esiti in termini di disabilità complesse che ne possono derivare viste le percentuali di sopravvivenza e di disabilità sovra riportate.

La proposta operativa futura è di individuare un campione di bambini mediante campionamento casuale semplice nelle coorti studiate, in particolare tra i 37 del 2005 e i 72 del triennio 2007-2009 non presenti in alcuna fonte né che hanno avuto delle complicazioni.

Si effettuerà una rivalutazione clinico-strumentale in follow-up del campione selezionato, valutandone gli esiti in salute, in particolare gli esiti neurologici. Per questi ultimi si intende utilizzare un protocollo di valutazione standard che comprende: valutazione qualitativa della motricità spontanea e valutazione quantitativa mediante l'utilizzo di scale di valutazione (ABC, Gross Motor Function Measure, e, per i casi con esiti più gravi, come per esempio nei diplegici Scala Besta e scala QUEST); valutazione cognitiva (Griffiths, WIPPSI, WISC-R); valutazione neurosensoriale mediante studio del Potenziali Evocati Multimodali (PEV, Baers, Sep) e valutazione di neuroimaging (RMN cerebrale con protocollo standard e 3D con DTI e resting state per la valutazione trattografica).

Gli esiti neurologici di tali pazienti verranno confrontati con gli esiti di nati a termine a pari età anagrafica.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ March of Dimes, PMNCH, Save the Children, WHO. *Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth*. Eds Howson CP, Kinney MV, Lawn JE. World Health Organization. Geneva, 2012.
- ² Lumley J. Defining the problem: the epidemiology of preterm birth. *BJOG*. 2003;110(Suppl 20):3-7.
- ³ Marlow N, Wolke D, Bracewell MA, Samara M; EPICure Study Group. Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth. *N Engl J Med*. 2005;352(1):9-19.
- ⁴ American Academy of Pediatrics Committee on Fetus And Newborn. Levels of neonatal care. *Pediatrics*. 2012;130(3):587-97.
- ⁵ Oh W, Raju TN. Not all "term" infants are created equal. *JAMA Pediatr*. 2013;167(11):1001-2.
- ⁶ Raju TN, Higgins RD, Stark AR, Leveno KJ. Optimizing care and outcome for late-preterm (near-term) infants: a summary of the workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development. *Pediatrics*. 2006;118(3):1207-14.
- ⁷ Kugelman A, Colin AA. Late preterm infants: near term but still in a critical developmental time period. *Pediatrics*. 2013;132(4):741-51.

-
- ⁸ Raju TN. Moderately preterm, late preterm and early term infants: research needs. *Clin Perinatol*. 2013;40(4):791-7.
- ⁹ Raju TN. Epidemiology of Late Preterm (Near-Term) Births. *Clin Perinatol*. 2006;33(4):751-63.
- ¹⁰ American Academy of Pediatrics and the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Guidelines for Perinatal Care*. 5th edition. Elk Grove Village (IL); 2005.
- ¹¹ Ofek Shlomai N, Reichman B, Lerner-Geva L, Boyko V, Bar-Oz B; The Collaboration with the Israel Neonatal Network. Population-based study shows improved postnatal growth in preterm very low birth weight infants between 1995 and 2010. *Acta Paediatr*. 2014. doi: 10.1111/apa.12569. [Epub ahead of print].
- ¹² Menon R. Spontaneous preterm birth, a clinical dilemma: etiologic, pathophysiologic and genetic heterogeneities and racial disparity. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2008;87(6):590-600.
- ¹³ Nguyen RH, Wilcox AJ. Terms in reproductive and perinatal epidemiology: I. Reproductive terms. *J Epidemiol Community Health*. 2005;59(11):916-9.
- ¹⁴ Nguyen RH, Wilcox AJ. Terms in reproductive and perinatal epidemiology: 2. Perinatal terms. *J Epidemiol Community Health*. 2005;59(12):1019-21.
- ¹⁵ Borg F, Gravino G, Schembri-Wismayer P, Calleja-Agius J. Prediction of pretermbirth. *Minerva Ginecol*. 2013;65(3):345-60.

-
- ¹⁶ Dong Y, Chen SJ, Yu JL. A systematic review and meta-analysis of long-term development of early term infants. *Neonatology*. 2012;102(3):212-21.
- ¹⁷ Menon R, Torloni MR, Voltolini C, Torricelli M, Merialdi M, Betrán AP, Widmer M, Allen T, Davydova I, Khodjaeva Z, Thorsen P, Kacerovsky M, Tambor V, Massinen T, Nace J, Arora C. Biomarkers of spontaneous preterm birth: an overview of the literature in the last four decades. *Reprod Sci*. 2011;18(11):1046-70.
- ¹⁸ Nazari M, Zainiyah SY, Lye MS, Zalilah MS, Heidarzadeh M. Comparison of maternal characteristics in low birth weight and normal birth weight infants. *East Mediterr Health J*. 2013;19(9):775-81.
- ¹⁹ Schaaf JM, Liem SM, Mol BW, Abu-Hanna A, Ravelli AC. Ethnic and racial disparities in the risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Am J Perinatol*. 2013;30(6):433-50.
- ²⁰ Mortensen LH, Helweg-Larsen K, Andersen AM. Socioeconomic differences in perinatal health and disease. *Scand J Public Health*. 2011;39(7 Suppl):110-4.
- ²¹ Culhane JF, Goldenberg RL. Racial disparities in preterm birth. *Semin Perinatol*. 2011;35(4):234-9.
- ²² Hauck FR, Tanabe KO, Moon RY. Racial and ethnic disparities in infant mortality. *Semin Perinatol*. 2011;35(4):209-20.
- ²³ Blumenshine P, Egerter S, Barclay CJ, Cubbin C, Braveman PA. Socioeconomic disparities in adverse birth outcomes: a systematic review. *Am J Prev Med*. 2010;39(3):263-72.

-
- 24 Räsänen S, Gissler M, Saari J, Kramer M, Heinonen S. Contribution of risk factors to extremely, very and moderately preterm births - register-based analysis of 1,390,742 singleton births. *PLoS One*. 2013;8(4):e60660.
- 25 Räsänen S, Gissler M, Sankilampi U, Saari J, Kramer MR, Heinonen S. Contribution of socioeconomic status to the risk of small for gestational age infants--a population-based study of 1,390,165 singleton live births in Finland. *Int J Equity Health*. 2013;12:28.
- 26 Vinnars MT, Nasiell J, Holmström G, Norman M, Westgren M, Papadogiannakis N. Association between placental pathology and neonatal outcome in preeclampsia: a large cohort study. *Hypertens Pregnancy*. 2013;4. [Epub ahead of print].
- 27 Kaufmann P, Black S, Huppertz B. Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Biol Reprod*. 2003;69(1):1-7.
- 28 Kovo M, Schreiber L, Bar J. Placental vascular pathology as a mechanism of disease in pregnancy complications. *Thromb Res*. 2013;131 Suppl 1:S18-21.
- 29 Di Renzo GC, Roura LC. European Association of Perinatal Medicine Study Group on Preterm Birth. Guidelines for the management of spontaneous preterm labor. *J Perinat Med*. 2006;34(5):359-366.
- 30 Committee on Understanding Premature Birth and Assuring Healthy Outcomes. *Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention*. Institute of Medicine (US); Behrman RE, Butler AS, editors. Washington (DC): National Academies Press (US);2007.

-
- ³¹ Ronconi A, Corchia C, Bellù R, gagliardi L, Mosca F, Zanini R, Donati S. *Esiti dei neonati di basso peso nelle Terapie Intensive Neonatali partecipanti all'Italian National Network nel 2008*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011(Rapporti ISTISAN 11/44).
- ³² Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008;371(9606):75-84.
- ³³ Zeitlin J, Draper ES, Kollée L, Milligan D, Boerch K, Agostino R, Gortner L, Van Reempts P, Chabernaud JL, Gadzinowski J, Bréart G, Papiernik E; MOSAIC research group. Differences in rates and short-term outcomes of live births before 32 weeks of gestation in Europe in 2003: results from the MOSAIC cohort. *Pediatrics* 2008;121(4):e936-44.
- ³⁴ EURO-PERISTAT Project, with SCPE, EUROCAT, EURONEOSTAT. European Perinatal Health Report. Data from 2004. Euro-Peristat; 2008 <http://www.euoperistat.com/bm.doc/european-perinatal-health-report.pdf>.
- ³⁵ Ministero della Salute, Dipartimento della Qualità, Direzione Generale del Sistema Informativo, Ufficio di Direzione Statistica. *Certificato di assistenza al parto (CeDAP)- Analisi dell'evento nascita- Anno 2008*. Ministero della Salute 2011.
- ³⁶ Facchin P, Barbieri S, Bua M, Cappellari A, Cesaretto R, De Lorenzi M, Fedetto R, Ferrante A, Gelasio O, Guarnieri E, Manea S, Mazzucato M, Menegazzo F, Minichiello C, Rampazzo M, Ranzato C, Rosa Rizzotto M, Salmaso L, Tagliapietra M, Toto E, Vianello A, Visonà Dalla Pozza L, Zanatta C, Zinato L. *Rapporto Tecnico del Registro Nascita del Veneto (Anno 2011)*. Regione Veneto, 2012.

-
- 37 Vivere Onlus. *Manifesto dei Diritti del bambino Nato Pretermine*, approvato dal Senato in data 21 dicembre 2010.
- 38 Iams JD, Romero R, Culhane JF, Goldenberg RL. Primary, secondary, and tertiary interventions to reduce the morbidity and mortality of preterm birth. *Lancet*. 2008;371(9607):164-75.
- 39 Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Stark AR, Bauer CR, Donovan EF, Korones SB, Laptook AR, Lemons JA, Oh W, Papile LA, Shankaran S, Stevenson DK, Tyson JE, Poole WK; NICHD Neonatal Research Network. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;196(2):147.e1-8.
- 40 Herber-Jonat S, Streiftau S, Knauss E, Voigt F, Flemmer AW, Hummler HD, Schulze A, Bode H. Long-term outcome at age 7-10 years after extreme prematurity - a prospective, two centre cohort study of children born before 25 completed weeks of gestation (1999-2003). *Matern Fetal Neonatal Med*. 2014. [Epub ahead of print].
- 41 Ochiai M, Kinjo T, Takahata Y, Iwayama M, Abe T, Ihara K, Ohga S, Fukushima K, Kato K, Taguchi T, Hara T. Survival and Neurodevelopmental Outcome of Preterm Infants Born at 22-24 Weeks of Gestational Age. *Neonatology*. 2013;105(2):79-84
- 42 Buhimschi IA, Nayeri UA, Laky CA, Razeq SA, Dulay AT, Buhimschi CS. Advances in medical diagnosis of intra-amniotic infection. *Expert Opin Med Diagn*. 2013;7(1):5-16.
- 43 Bolisetty S, Dhawan A, Abdel-Latif M, Bajuk B, Stack J, Lui K; New South Wales and Australian Capital Territory Neonatal Intensive Care Units' Data

-
- Collection. Intraventricular hemorrhage and neurodevelopmental outcomes in extreme preterm infants. *Pediatrics*. 2014;133(1):55-62.
- 44 Fabbri G, Panico M, Dallolio L, Suzzi R, Ciccia M, Sandri F, Farruggia P. Outbreak of ampicillin/piperacillin-resistant *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal intensive care unit (NICU): investigation and control measures. *Int J Environ Res Public Health*. 2013;10(3):808-15. .
- 45 Ranger M, Chau CM, Garg A, Woodward TS, Beg MF, Bjornson B, Poskitt K, Fitzpatrick K, Synnes AR, Miller SP, Grunau RE. Neonatal pain-related stress predicts cortical thickness at age 7 years in children born very preterm. *PLoS One*. 2013; 8(10):e76702.
- 46 Filippa M, Devouche E, Arioni C, Imberty M, Gratier M. Live maternal speech and singing have beneficial effects on hospitalized preterm infants. *Acta Paediatr*. 2013;102(10):1017-20
- 47 Duerden EG, Card D, Lax ID, Donner EJ, Taylor MJ. Alterations in frontostriatal pathways in children born very preterm. *Dev Med Child Neurol*. 2013;55(10):952-8.
- 48 Comaru T, Miura E. Postural support improves distress and pain during diaper change in preterm infants. *J Perinatol*. 2009;29(7):504-7.
- 49 Vaivre-Douret L, Golse B. Comparative effects of 2 positional supports on neurobehavioral and postural development in preterm neonates. *J Perinat Neonatal Nurs*. 2007;21(4):323-30

-
- 50 Diniz KT, Cabral-Filho JE, Miranda RM, Souza Lima GM, Vasconcelos Dde A. Effect of the kangaroo position on the electromyographic activity of preterm children: a follow-up study. *BMC Pediatr.* 2013;16:13:79.
- 51 Bhutta ZA, Giuliani F, Haroon A, Knight HE, Albernaz E, Batra M, Bhat B, Bertino E, McCormick K, Ochieng R, Rajan V, Ruyan P, Cheikh Ismail L, Paul V; International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century. Standardisation of neonatal clinical practice. *BJOG.* 2013;120 Suppl 2:56-63.
- 52 *Linee Guida per i Punti Nascita 2010-2012.* Accordo Stato-Regioni. Pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale il 18.01.2011.
- 53 *Carta dei Diritti del bambino nato prematuro* contenuto in <http://www.neonatologia.it/upload/Manifesto%20dei%20Diritti%20del%20Bambino%20Nato%20Prematuro%20DEF.pdf>.
- 54 Guinsburg R, Branco de Almeida MF, Dos Santos Rodrigues Sadeck L, Marba ST, Suppo de Souza Rugolo LM, Luz JH, de Andrade Lopes JM, Martinez FE, Procianoy RS; Brazilian Network on Neonatal Research Proactive management of extreme prematurity: disagreement between obstetricians and neonatologists. *J Perinatol.* 2012;32(12):913-9.
- 55 International Neonatal Network, Scottish Neonatal Consultants, Nurses Collaborative Study Group. Risk adjusted and population based studies of the outcome for high risk infants in Scotland and Australia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2000;82(2):F118-23.
- 56 Bellù R, Gagliardi L, Tagliabue P, Corchia C, Vendettuoli V, Mosca F, Zanini R; Italian Neonatal Network. Survey of neonatal respiratory care and surfactant

-
- administration in very preterm infants in the Italian Neonatal Network. *Acta Biomed.* 2013;84(S1):7-11.
- 57 Lemons JA, Bauer CR, Oh W, Korones SB, Papile LA, Stoll BJ, Verter J, Temprosa M, Wright LL, Ehrenkranz RA, Fanaroff AA, Stark A, Carlo W, Tyson JE, Donovan EF, Shankaran S, Stevenson DK. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, January 1995 through December 1996. NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics.* 2001;107(1):e1.
- 58 Burattini I, Bellagamba MP, Spagnoli C, D'Ascenzo R, Mazzoni N, Peretti A, Cogo PE, Carnielli VP; Marche Neonatal Network. Targeting 2.5 versus 4 g/kg/day of amino acids for extremely low birth weight infants: a randomized clinical trial. *J Pediatr.* 2013;163(5):1278-82.
- 59 Manzoni P, Stolfi I, Pedicino R, Vagnarelli F, Mosca F, Pagni L, Bollani L, Pozzi M, Gomez K, Tzialla C, Borghesi A, Decembrino L, Mostert M, Latino MA, Priolo C, Galletto P, Gallo E, Rizzollo S, Tavella E, Luparia M, Corona G, Barberi I, Tridapalli E, Faldella G, Vetrano G, Memo L, Saia OS, Bordignon L, Messner H, Cattani S, Della Casa E, Laforgia N, Quercia M, Romeo M, Betta PM, Rinaldi M, Magaldi R, Maule M, Stronati M, Farina D; Italian Task Force for the Study and Prevention of Neonatal Fungal Infections, Italian Society of Neonatology. Human milk feeding prevents retinopathy of prematurity (ROP) in preterm VLBW neonates. *Early Hum Dev.* 2013;89:S64-8.
- 60 Facchin P, Barbieri S, Bua M, Cappellari A, Cesaretto R, De Lorenzi M, Fedetto R, Ferrante A, Gelasio O, Guarnieri E, Manea S, Mazzucato M, Menegazzo F, Minichiello C, Rampazzo M, Ranzato C, Rosa Rizzotto M, Salmaso L, Tagliapietra M, Toto E, Vianello A, Visonà Dalla Pozza L, Zanatta C, Zinato L. *Rapporto Tecnico Coordinamento Regionale delle Malattie Rare e del Registro Regionale delle Malattie Rare del Veneto (Anno 2011)*. Regione Veneto, 2012.

-
- ⁶¹ Facchin P, Barbieri S, Bua M, Cappellari A, Cesaretto R, De Lorenzi M, Fedetto R, Ferrante A, Gelasio O, Guarnieri E, Manea S, Mazzucato M, Menegazzo F, Minichiello C, Rampazzo M, Ranzato C, Rosa Rizzotto M, Salmaso L, Tagliapietra M, Toto E, Vianello A, Visonà Dalla Pozza L, Zanatta C, Zinato L. *Rapporto Tecnico Programma Regionale della Patologia in Età Pediatrica. Il Nuovo Flusso Informativo Regionale sulle Attività Territoriali e sull'Attività Riabilitativa sugli Istituti ex art. 26 L.833/78 (Anno 2011)*. Regione Veneto, 2012.
- ⁶² Ananth CV, Joseph KS, Oyelese Y, Demissie K, Vintzileos AM. Trends in preterm birth and perinatal mortality among singletons: United States, 1989 through 2000. *Obstet Gynecol*. 2005;105(5):1084-91.
- ⁶³ Muller-Nix C, Forcada-Guex M. Perinatal assessment of infant, parents, and parent-infant relationship: prematurity as an example. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2009;18(3):545-57.
- ⁶⁴ Zysman-Colman Z, Tremblay GM, Bandeali S, Landry JS. Bronchopulmonary dysplasia - trends over three decades. *Paediatr Child Health*. 2013;18(2):86-90.
- ⁶⁵ Farkas I, Maróti Z, Katona M, Endreffy E, Monostori P, Máder K, Túri S. Increased heme oxygenase-1 expression in premature infants with respiratory distress syndrome. *Eur J Pediatr*. 2008;167(12):1379-83.
- ⁶⁶ Taylor JB, Nyp MF, Norberg M, Dai H, Escobar H, Ellerbeck E, Truog WE. Impact of intercurrent respiratory infections on lung health in infants born <29 weeks with bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol*. 2013;12 [Epub ahead of print].

-
- ⁶⁷ Koo KY, Kim JE, Lee SM, Namgung R, Park MS, Park KI, Lee C Korean Effect of severe neonatal morbidities on long term outcome in extremely low birthweight infants. *J Pediatr.* 2010;53(6):694-700.
- ⁶⁸ Dolfin T, Zamir C, Regev R, Ben Ari J, Wolach B. Effect of surfactant replacement therapy on the outcome of premature infants with respiratory distress syndrome. *Isr J Med Sci.* 1994;30(4):267-70.
- ⁶⁹ Hervás D, Reina J, Yañez A, del Valle JM, Figuerola J, Hervás JA. Epidemiology of hospitalization for acute bronchiolitis in children: differences between RSV and non-RSV bronchiolitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012;31(8):1975-81
- ⁷⁰ Heggie AD, Jacobs MR, Butler VT, Baley JE, Boxerbaum B. Frequency and significance of isolation of *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* from cerebrospinal fluid and tracheal aspirate specimens from low birth weight infants. *J Pediatr.* 1994;124(6):956-61.
- ⁷¹ Bhutani VK, Wong RJ. Bilirubin neurotoxicity in preterm infants: risk and prevention. *J Clin Neonatol.* 2013;2(2):61-9.
- ⁷² Coen RW. Preventing Germinal Matrix Layer Rupture and Intraventricular Hemorrhage. *Front Pediatr.* 2013;5;1:22.
- ⁷³ Klebermass-Schrehof K, Czaba C, Olischar M, Fuiko R, Waldhoer T, Rona Z, Pollak A, Weninger M. Impact of low-grade intraventricular hemorrhage on long-term neurodevelopmental outcome in preterm infants. *Childs Nerv Syst.* 2012;28(12):2085-92.

-
- 74 Romejko-Wolniewicz E, Oleszczuk L, Zaręba-Szczudlik J, Czajkowski K. Dosage regimen of antenatal steroids prior to preterm delivery and effects on maternal and neonatal outcomes. *Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;26(3):237-41.
- 75 Bergman NJ, Linley LL, Fawcus SR. Randomized controlled trial of skin-to-skin contact from birth versus conventional incubator for physiological stabilization in 1200- to 2199-gram newborns. *Acta Paediatr.* 2004;93(6):779-85
- 76 Schutzman DL, Porat R, Salvador A, Janeczko M. Neonatal nutrition: a brief review. *World J Pediatr.* 2008;4(4):248-53.
- 77 Ferri C, Procianoy RS, Silveira RC. Prevalence and Risk Factors for Iron-Deficiency Anemia in Very-Low-Birth-Weight Preterm Infants at 1 Year of Corrected Age. *J Trop Pediatr.* 2013. [Epub ahead of print].
- 78 Nalbant D, Bhandary P, Matthews NI, Schmidt RL, Bogusiewicz A, Cress GA, Zimmerman MB, Strauss RG, Mock DM, Widness JA Comparison of multiple red cell volume methods performed concurrently in premature infants following allogeneic transfusion. *Pediatr Res.* 2013;74(5):592-600.
- 79 Zonnenberg I, de Waal K. The definition of a haemodynamic significant duct in randomized controlled trials: a systematic literature review. *Acta Paediatr.* 2012;101(3):247-51.
- 80 Oncel MY, Yurttutan S, Erdeve O, Uras N, Altug N, Oguz SS, Canpolat FE, Dilmen U. Oral Paracetamol versus Oral Ibuprofen in the Management of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants: A Randomized Controlled Trial. *J Pediatr.* 2013;18.[Epub ahead of print].

-
- 81 Blencowe H, Lawn JE, Vazquez T, Fielder A, Gilbert C. Preterm-associated visual impairment and estimates of retinopathy of prematurity at regional and global levels for 2010. *Pediatr Res.* 2013;74(S1):35-49.
- 82 Hakeem AH, Mohamed GB, Othman MF. Retinopathy of prematurity: a study of prevalence and risk factors. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2012;19(3):289-94.
- 83 Martín FG, Sáenz de Pipaón M, Pérez Rodríguez J, Jiménez JQ. Risk factors for the development of necrotizing enterocolitis: A case-control study. *J Neonatal Perinatal Med.* 2013;6(4):311-8.
- 84 Li D, Rosito G, Slagle T. Probiotics for the prevention of necrotizing enterocolitis in neonates: an 8-year retrospective cohort study. *J Clin Pharm Ther.* 2013;19 [Epub ahead of print].
- 85 Chien YH, Tsao PN, Chou HC, Tang JR, Tsou KI. Rehospitalization of extremely-low-birth-weight infants in first 2 years of life. *Early Hum Dev.* 2002;66(1):33-40.
- 86 Wang CJ, Elliott MN, McGlynn EA, Brook RH, Schuster MA. Population-based assessments of ophthalmologic and audiologic follow-up in children with very low birth weight enrolled in Medicaid: a quality-of-care study. *Pediatrics.* 2008;121(2):e278-85.
- 87 Wood NS, Marlow N, Costeloe K, Gibson AT, Wilkinson AR. Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth. EPICure Study Group. *N Engl J Med.* 2000;343(6):378-84.

-
- 88 Barnett AL. Motor impairment in extremely preterm or low birthweight children. *Dev Med Child Neurol*. 2011;53(1):9-10.
- 89 Lee ES, Yeatman JD, Luna B, Feldman HM. Specific language and reading skills in school-aged children and adolescents are associated with prematurity after controlling for IQ. *Neuropsychologia*. 2011;49(5):906-13.
- 90 Beligere N, Rao R. Neurodevelopmental outcome of infants with meconium aspiration syndrome: report of a study and literature review. *J Perinatol*. 2008;28:(S3):S93-101.
- 91 Polam S, Koons A, Anwar M, Shen-Schwarz S, Hegyi T. Effect of chorioamnionitis on neurodevelopmental outcome in preterm infants. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005;159(11):1032-5.
- 92 Sharma PK, Sankar MJ, Sapra S, Saxena R, Karthikeyan CV, Deorari A, Agarwal R, Paul V. Growth and neurosensory outcomes of preterm very low birth weight infants at 18 months of corrected age. *Indian J Pediatr*. 2011;78(12):1485-90.
- 93 Forcada-Guex M, Borghini A, Pierrehumbert B, Ansermet F, Muller-Nix C. Prematurity, maternal posttraumatic stress and consequences on the mother-infant relationship. *Early Hum Dev*. 2011;87(1):21-6.
- 94 Deipolyi AR, Mukherjee P, Gill K, Henry RG, Partridge SC, Veeraraghavan S, Jin H, Lu Y, Miller SP, Ferriero DM, Vigneron DB, Barkovich AJ. Comparing microstructural and macrostructural development of the cerebral cortex in premature newborns: diffusion tensor imaging versus cortical gyration. *Neuroimage*. 2005;27(3):579-86.

-
- 95 Thompson DK, Lee KJ, Egan GF, Warfield SK, Doyle LW, Anderson PJ, Inder TE. Regional white matter microstructure in very preterm infants: Predictors and 7 year outcomes. *Cortex*. 2013; <http://dx.doi.org/10.1016/j.cortex.2013.11.010>.
- 96 Padilla N, Junqué C, Figueras F, Sanz-Cortes M, Bargalló N, Arranz A, Donaire A, Figueras J, Gratacos E Differential vulnerability of gray matter and white matter to intrauterine growth restriction in preterm infants at 12 months corrected age. *Brain Res*. 2014;30:1545C:1-11.
- 97 Sun J, Buys N. Early executive function deficit in preterm children and its association with neurodevelopmental disorders in childhood: a literature review. *Int J Adolesc Med Health*. 2012;24(4):291-9.
- 98 Grunau RE. Neonatal pain in very preterm infants: long-term effects on brain, neurodevelopment and pain reactivity. *Rambam Maimonides Med J*. 2013; 29:4(4):e0025.
- 99 Chau V, Synnes A, Grunau RE, Poskitt KJ, Brant R, Miller SP. Abnormal brain maturation in preterm neonates associated with adverse developmental outcomes. *Neurology*. 2013;81(24):2082-9.
- 100 Bayley N. Bayley scales of infant and Toddler development. In Technical Manual. 3rd ed. San Antonio, TX: Harcourt Assessment; 2006.
- 101 Griffiths R. The abilities of young children. ARICD, Amersham, 1984. O Griffiths R. The Griffiths Mental Developmental Scales (birth to 2 years): the 1996 revision.
- 102 The Uzgiris-Hunt Ordinal Scales of Psychological Development (U-H Scales; Uzgiris & Hunt);1975.

-
- 103 Leiter, RG. *The Leiter International Performance Scale*. Chicago: Stoelting. 1980.
- 104 Leiter R.G. *The Leiter International Performance Scale*. Chicago: Stoelting. 1969.
- 105 Dunn L, Dunn L. *Peabody Picture Vocabulary Test - Fourth Edition*. Bloomington, MN: Pearson Assessments; 2007.
- 106 Wechsler D. *Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence – Fourth Edition*; San Antonio: The Psychological Association ; 2012.
- 107 Wechsler D. *WISC-IV Technical and Interpretive Manual*. San Antonio: The Psychological Association; 2003.
- 108 Kato T, Yorifuji T, Inoue S, Yamakawa M, Doi H, Kawachi I. Associations of preterm births with child health and development: Japanese population-based study. *J Pediatr*. 2013;163(6):1578-1584.
- 109 Bhutta AT, Anand KJ. Vulnerability of the developing brain. Neuronal mechanisms. *Clin Perinatol*. 2002;29(3):357-72.
- 110 Latal B. Prediction of neurodevelopmental outcome after preterm birth. *Pediatr Neurol*. 2009;40(6):413-9.
- 111 Johnson S. Cognitive and behavioural outcomes following very preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2007;12(5):363-73.

-
- ¹¹² Bhutta AT, Cleves MA, Casey PH, Cradock MM, Anand KJ. Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm: a meta-analysis. *JAMA*. 2002;288(6):728-37.