



La nascita pretermine in Emilia-Romagna

Anni 2004-2009

A cura di

Dante Baronciani	CeVEAS Modena
Enrica Perrone	CeVEAS Modena
Giancarlo Gargano	Coordinatore Gruppo regionale di lavoro “Rapporto pretermine”

Grafica e impaginazione

Federica Sarti
Agenzia sanitaria e sociale regionale dell’Emilia-Romagna

Stampa

Centro Stampa Regione Emilia-Romagna
febbraio 2013

INDICE

Introduzione	5
Caratteristiche generali della popolazione reclutata	7
Dati socio-anagrafici della madre	9
Gravidanza	11
Parto	13
Rianimazione in sala parto	15
Misure di supporto alla funzione respiratoria	17
Posizionamento di cateteri	19
Alimentazione	20
Trasfusioni di globuli rossi	20
Patologie respiratorie	21
Lesioni cerebrali (diagnosi ecografica)	23
Retinopatia del pretermine	25
Pervietà del dotto arterioso	27
Enterocolite necrotizzante	28
Sepsi neonatale	29
Profilassi steroidea ed esiti neonatali	31
Mortalità	33
Caratteristiche dei soggetti dimessi a domicilio	35
Riferimenti bibliografici	37

INTRODUZIONE

La registrazione dei dati relativi ai nati di peso molto basso (≤ 1.500 grammi) è attiva in Emilia-Romagna dal 2002, su iniziativa della Sezione regionale della Società italiana di neonatologia, con il supporto della Direzione generale Sanità e politiche sociali della Regione (Servizio Presidi ospedalieri). Nel 2006 è stato pubblicato un primo Rapporto relativo ai dati del 2004 (Dossier n. 131, Agenzia sanitaria regionale, 2006).

Il formato del database, che ha subito piccole modifiche negli anni, è analogo a quello proposto dal Vermont Oxford Network con alcune integrazioni in ambito neonatologico e con l'aggiunta di una sezione relativa alla storia ostetrica.

La registrazione dei dati avviene presso tutti i nove Centri che erogano cure intensive neonatali (Parma, Reggio Emilia, Modena, Bologna Ospedale Maggiore, Bologna Sant'Orsola-Malpighi, Ferrara, Ravenna, Cesena, Rimini), assicurando di fatto una raccolta *area based*. Il grado di copertura della raccolta dati (2004-2009) è stato valutato attraverso l'analisi dei dati del Certificato di assistenza al parto (CedAP) ed è pari al 97,2%.

I dati raccolti sono stati integrati con quelli registrati nel CedAP, annualmente pubblicati dalla Regione Emilia-Romagna; è stato possibile effettuare il link per il 93,8% dei casi.

Per alcuni indicatori è stato effettuato un aggiornamento al 2010.

È stato effettuato un confronto con i dati pubblicati del 2009 da due registri: il Vermont Oxford Network (VON - 53.859 nati nel 2009) e l'Italian Neonatal Network (INN - 3.994 nati nel 2009); sono stati riportati anche i dati dei nati pre-termine in Emilia-Romagna nel 2009 (443 casi).

Una prima bozza del Rapporto, redatta dai professionisti del Centro per la valutazione dell'efficacia dell'assistenza sanitaria (CeVEAS), è stata sottoposta alla revisione di un gruppo di lavoro costituito dai referenti delle Unità operative partecipanti; dopo ampia e prolungata discussione, il gruppo ha elaborato la forma definitiva del testo, pubblicato nella Collana Dossier dell'Agenzia sanitaria e sociale regionale.

In questo fascicolo è riportata, per le diverse aree tematiche, una sintesi dei risultati e alcuni elementi di discussione.

Per approfondimenti, è possibile consultare il testo integrale del Dossier n. 232/2013 sul sito <http://assr.regione.emilia-romagna.it/it/servizi/pubblicazioni/dossier/doss232>

CARATTERISTICHE GENERALI DELLA POPOLAZIONE RECLUTATA

Sintesi dei risultati principali

Nel periodo 2004-2009 sono stati assistiti 2.441 neonati di peso 501-1.500 grammi; essi costituiscono l'1% dei nati assistiti in Emilia-Romagna negli anni 2004-2009 (241.707 nati). Nello stesso periodo, il tasso di nati-mortalità per questa classe di peso risulta pari al 7% (il tasso di nati-mortalità regionale è, nello stesso periodo, attorno a valori del 3%). Il 50,9% dei nati è di sesso maschile.

Si osserva un tendenziale aumento dei nati assistiti: dai 376 del 2004 ai 443 del 2009; la frequenza, rispetto al totale dei nati, non subisce sostanziali modifiche negli anni. Solo in 2 centri vengono assistiti 60 o più bambini/anno, altri due Centri assistono più di 50 nati/anno, mentre gli altri centri (se si esclude un centro ove non si prendono in carico neonati di peso inferiore ai 1.000 grammi) si attestano sui 40-45 nati/anno.

L'analisi secondo la classe di peso evidenzia che, rispetto al Registro del Vermont Oxford Network (VON), è minore la frequenza di nati di peso ≤ 750 g (16% vs. 18,8%) e di nati <30 settimane (57,3% vs. 65,3%) e in particolare <27 settimane (22,5% vs. 28,5%). I dati dell'Emilia-Romagna risultano sovrapponibili a quelli registrati nell'Italian Neonatal Network (INN). Analoga ai dati del VON è la frequenza di piccoli per l'età gestazionale (21,5% vs. 21,1%), che risulta nettamente inferiore a quella registrata nell'INN (30,5%).

La frequenza di *outborn* è del 6,1%, nettamente inferiore a quella registrata nel VON (14%) e nell'INN (10,5%).

Elementi per una discussione

L'aumento del numero di nati di peso <1.500 grammi (+17,8%) assistiti nel periodo 2004-2009, è maggiore dell'incremento, osservato nello stesso periodo, del numero totale dei nati in regione (+9,4%). Tale aumento è avvenuto in un ambito di iso-risorse, se non di contrazione delle stesse, in particolare per quanto riguarda i professionisti dell'ambito infermieristico (vedi dati relativi alle risorse rilevati nell'Audit regionale perinatale) (Regione Emilia-Romagna, in corso di elaborazione).

Solo 4 centri su 9 assistono, in media, più di 50 nati/anno. Mentre è fuori discussione l'importanza della regionalizzazione dell'assistenza perinatale (Lasswell *et al.*, 2010), il dibattito sul rapporto tra numero di neonati di peso molto basso assistiti ed esiti (in

particolare la mortalità) registra dati controversi (Bartels *et al.*, 2006; Merlo *et al.*, 2005; Rogowski *et al.*, 2004; Van Reempts *et al.*, 2007). Si osserverebbe una maggiore frequenza di sopravvivenza all'aumento del volume di attività per ogni singolo livello di assistenza (Phibbs *et al.*, 2007). Uno studio (Chung *et al.*, 2011), che applica un modello di analisi statistica *multilevel*, evidenzerebbe che il volume assistenziale costituisce un *primary driver* di ridotta mortalità; in particolare rispetto a centri che assistono più di 100 neonati/anno (OR = 1), il rischio (aggiustato) aumenta a 1.31 (IC 95% 1.09-1.59) per i centri che assistono tra 51-100 nati/anno e a 1.55 (IC 95% 1.29-1.87) per quelli che assistono tra 26-50 nati/anno. Da sottolineare come assai scarsa sia la letteratura che oltre a prendere in esame il volume di attività delle terapie intensive neonatali, analizzi anche la tipologia e i volumi di attività delle Unità operative di ostetricia (Bartels *et al.*, 2007; Blondel *et al.*, 2009; Pilkington *et al.*, 2010).

Il confronto con i dati del VON evidenzia che la popolazione in esame presenta (Corchia, Orzalesi, 2007):

- una minore frequenza di nati di peso ≤ 750 grammi o di età gestazionale < 27 settimane; popolazioni ad aumentato rischio di esiti sfavorevoli (Draper *et al.*, 2009). Il dato potrebbe essere ascrivibile, almeno in parte, a migliori cure ostetriche (la maggior parte dei dati del VON proviene da centri USA, Paese nel quale non è garantita un'assistenza da parte di un Servizio sanitario nazionale);
- una minore frequenza di *outborn*; anche questa condizione è associata a un aumentato rischio di esiti sfavorevoli (Lasswell *et al.*, 2010);
- una analoga frequenza di nati "piccoli per l'età gestazionale". Questa condizione assumibile come *proxy* della restrizione di crescita fetale è associata ad aumentato rischio di esiti sfavorevoli (Zeitlin *et al.*, 2010b).
- una analoga frequenza di nati da gravidanza plurima che, se nati prima delle 28 settimane, presentano un aumentato rischio di esiti sfavorevoli rispetto ai nati da gravidanza semplice (Papiernik *et al.*, 2010).

Nel complesso si può affermare che la popolazione assistita presso i centri della Regione Emilia-Romagna presenta alcune condizioni iniziali favorevoli rispetto a quella reclutata nel VON; di ciò sarà necessario tenere conto nella fase di analisi degli esiti. Per quanto riguarda il confronto con i dati dell'Italian Neonatal Network vi è da segnalare un'analoga frequenza di nati di età gestazionale < 27 settimane e di peso < 750 grammi, mentre risulta inferiore, in tale Rapporto, la frequenza di *outborn*, di nati piccoli per l'età gestazionale e di nati da gravidanza plurima.

DATI SOCIO-ANAGRAFICI DELLA MADRE

Sintesi dei risultati principali

L'analisi dei fattori di rischio socio-demografici presenti nella storia materna evidenzia che:

- il 31,1% delle madri è nata in un Paese straniero. Rispetto alle madri nate in Italia, queste donne presentano un'augmentata probabilità di avere un nato di peso estremamente basso (<1.000 grammi) rispetto a un figlio di peso 1.001-1.500 grammi. Tale frequenza è più elevata per le madri nate nell'Est Europa e nei Paesi dell'area sub-sahariana;
- il 36% delle madri ha una scolarità medio-bassa. Non risulta che la scolarità medio-bassa sia associata a un'augmentata probabilità di avere un figlio di peso estremamente basso (ELBW) o gravemente pretermine;
- l'età media delle madri è 31,9 anni. Si osserva una maggiore frequenza di nascita di nati ELBW nelle donne di età <20 anni rispetto a quelle di età compresa tra 20-34 anni e di età ≥35 anni.

Elementi per una discussione

Il Rapporto sulla nascita in Emilia Romagna (Regione Emilia-Romagna, 2010) relativo ai nati del 2009, analizzando la relazione tra disuguaglianza e nascita, evidenzia che le madri nate in Paese estero, rispetto a quelle nate in Italia, hanno un aumentato rischio di avere un figlio:

- di peso molto basso (VLBW) con $OR_{agg} = 1.50 (1.26-1.77)$;
- di età gestazionale <32 settimane, con $OR_{agg} = 1.46 (1.24-1.73)$.

I dati del Rapporto pretermine evidenziano che, considerando queste sottopopolazioni, la nascita all'estero della madre è associata a una aumentata frequenza di nascita di bambino di peso estremamente basso (<1.000 grammi) o estremamente pretermine (<27 settimane). Analogamente a quanto documentato nel Rapporto sulla nascita in Emilia Romagna, la frequenza aumenta nel caso di donne nate nei Paesi del Sub-Sahara.

I dati sono analoghi a quelli riportati in studi svolti a livello internazionale (Bollini *et al.*, 2009; Culhane, Goldenberg, 2011; Goedhart, Van Eijsden, 2008; Smith *et al.*, 2009; Spong *et al.*, 2011).

Ipotesi di ricerca

L'analisi condotta in relazione al Paese di nascita permette di identificare sottopopolazioni caratterizzate da esiti riproduttivi diversi a seconda dell'area geografica d'origine (Gagnon *et al.*, 2009). Alcuni autori sottolineano l'importanza dei fattori sociali (Steer, 2005) mentre altri evidenziano la necessità di studi relativi all'interazione tra geni e ambiente (Orsi *et al.*, 2007). Un importante contributo viene da uno studio che indaga le possibili connessioni tra determinanti sociali e processi biologici della nascita pretermine, sottolineando il ruolo dello stress materno nella disfunzione infiammatoria, vascolare e neuroendocrina (Kramer, Hogue, 2009). Obiettivo dello studio potrebbe essere l'analisi del rapporto tra etnia e rischio di nascita pretermine.

Sintesi dei risultati principali

Il confronto dei dati del Rapporto pretermine con quelli relativi alla popolazione generale dei nati (Regione Emilia-Romagna, 2010) evidenzia che:

- la frequenza di primigravide è più elevata (53% vs. 42,9%);
- il 43,9% delle multigravide ha una storia ostetrica caratterizzata da precedenti aborti spontanei (vs. 31% della popolazione generale);
- nell'11% dei casi la gravidanza è seguita a interventi di procreazione assistita (vs. 1,6% della popolazione generale).

Per quanto riguarda le patologie materne è necessario tenere conto che i disordini associati alla nascita pretermine possono essere distinti in due grandi gruppi: quelli caratterizzati da segni di un'infezione intrauterina (corionamnionite istologica, segni di infezione placentare solitamente associati a parto pretermine a membrane integre, pPROM, distacco intempestivo di placenta, insufficienza cervicale) e quelli che presentano segni istologici di disfunzione della placentazione (solitamente associati a pre-eclampsia, restrizione della crescita fetale o patologie fetali) (McElrath, ELGAN Study Investigators, 2008). Assumendo tale classificazione si evidenzia che le rispettive frequenze delle patologie dei due raggruppamenti sono:

- pPROM (19,7%), corionamnionite istologica (3%), distacco intempestivo di placenta (8%), insufficienza cervicale (0,7%), manca il dato relativo a segni di infezione placentare a membrane integre. Stante la possibile copresenza di diverse condizioni la quota di popolazione appartenente a questo primo gruppo è del 28,3%;
- pre-eclampsia ed eclampsia (14,7%), restrizione della crescita fetale (20,9%) o patologie fetali (manca un dato attendibile se si escludono le malformazioni che interessano il 9,6% dei nati). Stante la possibile copresenza di diverse condizioni la quota di popolazione appartenente a questo primo gruppo è del 38,5%.

Tra le altre patologie da segnalare: le malattie infettive materne (2,7%), le infezioni genito-urinarie (2,9%), la placenta previa (3,1%), la patologia tiroidea (2,7%).

Elementi per una discussione

Si confermano i dati di revisioni sistematiche e meta-analisi che hanno evidenziato come la nascita pretermine e/o di basso peso siano più frequenti in: donne primipare (Shah, Knowledge Synthesis Group on Determinants of LBW/PT births, 2010), nelle donne multigravide con precedente storia di aborti spontanei (Swingle *et al.*, 2009) o nei casi di gravidanze nelle quali siano state impiegate tecniche di procreazione assistita (McDonald *et al.*, 2009, 2010).

La raccolta dei dati relativi alla gravidanza e alla salute materna è un carattere specifico del Rapporto della Regione Emilia-Romagna rispetto alla raccolta dati del VON e dell'INN. Si osserva un'ampia variabilità dell'incidenza delle diverse patologie nei vari centri, il che fa ipotizzare una differente attenzione nella rilevazione del dato (ovvero una minore partecipazione degli ostetrici alla rilevazione del dato). Stante questo problema di attendibilità si confermano i dati relativi al ruolo assunto dalle diverse patologie materne placentari e infettive nel favorire il parto pretermine (Ananth, Vintzileos, 2006; Goldenberg *et al.*, 2008). Non sono raccolte informazioni relative al possibile ruolo svolto da condizioni di stress nel favorire la nascita pretermine (Wadhwa *et al.*, 2001).

Ipotesi di ricerca

Un tema che necessita lo sviluppo di un maggiore dettaglio nella raccolta dati è quello relativo alla restrizione della crescita fetale. È necessario definire se utilizzare o meno i centili *customized*, che tengono conto dell'incidenza delle caratteristiche materne (etnia, parità, altezza, peso pre-concezionale, parità) e del sesso fetale, sulla crescita fetale (Figueras, Gardosi, 2011; Hutcheon *et al.*, 2011). Stante la necessità di non appesantire eccessivamente la registrazione dei dati, si può ipotizzare una raccolta di dati *ad hoc* che abbia l'obiettivo di rilevare sia le modalità con la quale è stata definita, nei singoli casi, la restrizione della crescita fetale sia le modalità assistenziali, in relazione al monitoraggio e agli eventuali interventi terapeutici. In modo analogo si può ipotizzare di raccogliere, per un certo periodo, dati che consentano una maggiore comprensione del ruolo svolto dall'infiammazione nella genesi del parto pretermine.

Sintesi dei risultati principali

La profilassi steroidea per la prevenzione della sindrome da distress respiratorio (RDS) è stata effettuata nel 75,3% dei casi; nel 79,8% di questi è stato effettuato un ciclo completo. I valori del 2010 risultano sovrapponibili a quelli registrati dal VON (di poco superiori) e dall'INN (di poco inferiori).

L'84,3% dei pretermine nasce da parto cesareo; la frequenza è nettamente superiore, salvo che nella classe di peso 501-750 g e sotto le 24 settimane di età gestazionale, nella realtà dell'Emilia-Romagna rispetto a quanto registrato nel VON, mentre risulta analoga a quella rilevata nell'INN.

Il 28,4% dei neonati è nato da gravidanza plurima; la frequenza è di poco inferiore al valore medio registrato nel VON del 2009 (29.0%) e nettamente inferiore a quello registrato dall'INN nello stesso anno (34,3%).

Elementi per una discussione

La profilassi steroidea costituisce un intervento di provata efficacia per ridurre la mortalità neonatale e la frequenza di RDS, emorragia intraventricolare, enterocolite necrotizzante e infezioni precoci (Roberts, Dalziel, 2010). Si conferma quanto rilevato in letteratura su un'associazione tra mancata effettuazione della profilassi e disagio socio-economico: le madri con scolarità medio-bassa hanno un maggiore rischio di non effettuare la profilassi, rispetto alle laureate (OR 1.39; IC 95% 1.05-1.83) (Burguet *et al.*, 2010). Si osserva un ridotto ricorso alla profilassi per età gestazionali inferiori alle 26 settimane, analogamente a quanto osservato in uno studio relativo a 10 regioni europee (Kollée *et al.*, 2009), sebbene non vi siano elementi che suggeriscano tale scelta (Carlo, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 2011; Onland *et al.*, 2011). La discreta variabilità osservata tra i centri, soprattutto per quanto riguarda la frequenza di completezza del ciclo, fa ipotizzare che sia possibile un ulteriore miglioramento nell'adozione di tale prassi in alcuni di questi.

Si osserva un'ampia variabilità, in 10 regioni europee, nel ricorso al parto cesareo tra le 28 e le 31 settimane di gestazione (Zeitlin *et al.*, 2010a). Non vi sono prove di efficacia che supportino la decisione di una maggiore sicurezza del parto cesareo rispetto al vaginale, né d'altra parte prove che sconsiglino tale approccio (Grant, Glazener, 2010). È necessario un

miglioramento della qualità della rilevazione relativa alle modalità del cesareo (elettivo vs. urgente) per meglio comprendere il perché la frequenza di parti cesarei sia nettamente più elevata rispetto ai dati del VON.

Ipotesi di ricerca

Ambiti di ricerca relativi alla profilassi steroidea riguardano alcuni aspetti controversi, quali: l'identificazione dello steroide più efficace (Brownfoot *et al.*, 2009), i vantaggi e i rischi connessi alla ripetizione della dose (Crowther *et al.*, 2011) e l'efficacia della profilassi nei pretermine con restrizione della crescita fetale (Torrance *et al.*, 2009) o nei *late preterm* (Roberts, 2011).

Sintesi dei risultati principali

Il 19,6% dei nati pretermine ha un punteggio di Apgar a 1 minuto inferiore a 4, il 46,3% tra 4-7 e il 34,1% tra 8-10. Il 23,2% dei nati aventi punteggio di Apgar 0-3 a 1 minuto conferma tale punteggio a 5 minuti, il 59,6% raggiunge un punteggio 4-7, e il 17,2% un punteggio di 8-10. La frequenza di punteggio di Apgar <4 a 1 minuto è sensibilmente inferiore, per tutte le classi di peso, a quella registrata dal VON e lievemente superiore a quella rilevata nell'INN.

È stato sottoposto a ventilazione con maschera il 48,4% dei nati; il 51,4% di questi è stato successivamente intubato in sala parto. La frequenza è superiore a quella rilevata dal VON e, in maggiore misura, dall'INN; la differenza risulta particolarmente ampia per le classi di peso (e le età gestazionali) maggiori.

Il 36,3% dei neonati è stato sottoposto a intubazione alla nascita. La frequenza è inferiore, per tutte le classi di peso (salvo quella per i nati di peso 501-750 grammi), a quella registrata nel VON e, in minore misura, nell'INN.

Nel complesso è stato sottoposto a somministrazione di ossigeno il 72,5% dei nati; la frequenza è naturalmente più elevata in bambini sottoposti a ventilazione con maschera e/o intubazione (tra il 92,2 e il 97,2%) e minore in quelli non sottoposti a tali manovre (39,7%). La frequenza è inferiore, per tutte le classi di peso (salvo che per quella 500-750 grammi) e per quelle di età gestazionale (salvo che per <24 settimane) a quella registrata nel VON e, in minore misura, nell'INN.

Nel 6,1% dei nati è stato praticato un massaggio cardiaco; la frequenza è analoga a quella registrata nel VON, e lievemente superiore a quella rilevata nell'INN.

Nel 2,7% dei nati è stata somministrata adrenalina; si evidenzia un decremento nel tempo: dal 4,3% registrato nel 2004 all'1,8% del 2009. La frequenza è inferiore (in particolare per i nati di peso <1.000 g) a quella registrata nel VON e nell'INN.

Nel 24,3% dei casi non è stato effettuato alcun intervento di rianimazione; la frequenza è nettamente superiore a quella registrata nel VON (salvo che nella classe 501-750 g) e, in minore misura, a quella rilevata dall'INN.

Elementi per una discussione

La discreta variabilità osservata nella distribuzione del punteggio di Apgar tra i diversi centri conferma i dati della letteratura sulla scarsa riproducibilità dell'indicatore, anche tra i diversi centri, in particolare per i nati di peso molto basso (Rüdiger *et al.*, 2009). È stato evidenziato che l'utilizzo di registrazioni di scenari di rianimazione può migliorare la riproducibilità nell'assegnazione del punteggio (Nadler *et al.*, 2010). Particolare attenzione deve essere posta alla registrazione delle manovre di rianimazione per meglio comprendere il valore del punteggio assegnato (*expanded Apgar*, secondo quanto indicato dall'American Academy of Pediatrics) (Perlman *et al.*, 2010). È stato proposto l'utilizzo di uno *specified Apgar* che dovrebbe attribuire il punteggio senza tenere conto delle manovre di rianimazione necessarie a raggiungere la condizione osservata (ad esempio il termine "respiro" sarà sostituito da "movimenti toracici" senza prendere in considerazione l'origine) (Rüdiger *et al.*, 2011). La combinazione dell'*expanded* e *specified Apgar* dovrebbe garantire una maggiore appropriatezza informativa nell'assegnazione del punteggio e una maggiore attenzione nella registrazione delle informazioni (Berglund, Norman, 2012).

Nel complesso si evidenzia che il ricorso a manovre di rianimazione (salvo che per il massaggio cardiaco) ha una frequenza nettamente inferiore a quella registrata nel VON e risulta analoga, o di poco inferiore, a quella rilevata nell'INN. Il dato potrebbe essere determinato da una migliore assistenza ostetrica (il dato del VON risente dell'alto numero di centri operanti negli USA ove non esiste un Servizio sanitario nazionale).

Nell'impiego del massaggio cardiaco e dell'adrenalina è necessario tenere conto dell'aumentato rischio di esiti a distanza nei soggetti sottoposti a tali manovre (Shah, 2009). La discreta variabilità osservata tra i centri sembra doversi associare, almeno in parte, a una diversa implementazione delle raccomandazioni internazionali che sono formalmente adottate da tutti i centri (Biban *et al.*, 2011; Kattwinkel *et al.*, 2010; Saugstad, International Liaison Committee on Resuscitation, 2011).

Per quanto riguarda le epoche gestazionali più precoci, la diversa frequenza di manovre di rianimazione tra i Centri può riflettere un diverso approccio etico (Cuttini *et al.*, 2009; Laventhal *et al.*, 2011; Tyson *et al.*, 2008), nonché diverse competenze per assicurare un "approccio gentile" a tali neonati (Vento *et al.*, 2009).

MISURE DI SUPPORTO ALLA FUNZIONE RESPIRATORIA

Sintesi dei risultati principali

Il surfactant è stato somministrato al 57,8% dei nati. Nella quasi totalità dei centri la prima dose di surfactant viene somministrata entro le prime due ore di vita (in più dei due terzi dei casi). La frequenza è inferiore a quella registrata nel VON sia per quanto riguarda la somministrazione in sala parto che per il dato complessivo (mentre avviene più frequentemente dopo le 2 ore di vita, rispetto ai dati del VON). La somministrazione di surfactant si riduce al crescere della classe di peso e di età gestazionale.

Il 67% dei nati è sottoposto a nCPAP, con discreta variabilità tra i centri. Il 44,8% dei soggetti non è stato sottoposto a ventilazione meccanica convenzionale (precedente o successiva la nCPAP); l'utilizzo della sola nCPAP è tanto più frequente quanto minore è la classe di peso. Si osserva un aumento del ricorso alla nCPAP negli anni (76,2% nel 2010), in particolare nelle classi di peso più basse. La frequenza di nCPAP è superiore (nel 2010) a quella registrata nel VON e nell'INN (nel 2010).

Il 48% dei nati è sottoposto a ventilazione convenzionale, con discreta variabilità tra i centri. Si osserva un decremento negli anni dell'impiego di ventilazione meccanica (valori inferiori al 40% nell'ultimo biennio), in particolare per i nati di peso compreso tra 751-1.000 grammi. Nel 37% dei casi i neonati vengono sottoposti sia a ventilazione convenzionale che a nCPAP, nel 30% i neonati sono sottoposti alla sola nCPAP e nell'11% alla sola ventilazione convenzionale. Non è possibile, dai dati, evidenziare quale sia la sequenza tra nCPAP e ventilazione convenzionale. La frequenza è sensibilmente inferiore a quella registrata nel VON e, in minore misura, a quella rilevata nell'INN. Il minore ricorso alla ventilazione meccanica si evidenzia soprattutto per i nati di peso >1.000 grammi e di 29 settimane di età gestazionale. Il ricorso alla ventilazione ad alta frequenza (HFOV) si registra in 178 bambini (8,1% della popolazione in studio); nel 95,4% questa è stata associata alla ventilazione convenzionale. La frequenza è sensibilmente più bassa di quella registrata nel VON e, in minore misura, nell'INN.

Nell'1,8% dei nati (43 casi) è stato utilizzato l'ossido nitrico; la frequenza è inferiore a quanto registrato sia nel VON che nell'INN.

Nell'8,7% della popolazione in studio è stata somministrata solo ossigenoterapia. Oltre ai neonati cui è stata somministrata solo ossigenoterapia, l'ossigeno è stato somministrato all'84,4% dei casi trattati con sola nCPAP e al 90,8% di quelli sottoposti a ventilazione convenzionale. Nel complesso sono stati quindi sottoposti a somministrazione di ossigeno il 77,6% dei bambini, un dato inferiore a quello registrato dal VON e dall'INN.

Elementi per una discussione

La minore frequenza di somministrazione di surfactant rispetto ai dati del VON (lievemente superiore a quella registrata nell'INN) avvalorava quanto rilevato per quanto riguarda le manovre di rianimazione circa l'esistenza di migliori condizioni respiratorie dei neonati. La variabilità osservata tra i diversi centri circa l'epoca di somministrazione può essere in parte determinata da diverse strategie assistenziali; si segnala, nel complesso, una relativa bassa frequenza di somministrazione in sala parto e in 1 caso su 4 la prima dose viene somministrata dopo le prime 2 ore di vita (Soll, 2009). Manca l'informazione relativa all'utilizzo profilattico del surfactant in soggetti ad elevato rischio (Sandri, CURPAP Study Group, 2010; Soll *et al.*, 2009). È interessante rilevare come siano descritti interventi in grado di migliorare l'uniformità dei professionisti clinici nella somministrazione del surfactant (Bookman *et al.*, 2010).

La frequenza di soggetti sottoposti alle diverse forme di supporto ventilatorio (dal solo ossigeno all'ossido nitrico) risulta costantemente inferiore a quella registrata nel VON e, in minore misura, nell'INN. Si osserva una discreta variabilità tra i centri circa l'impiego della ventilazione (variabilità ampia per quanto riguarda l'impiego di nCPAP per le classi di peso inferiori).

La modalità di raccolta dati non consente di valutare l'esatta modalità di rianimazione, in particolare la relazione tra somministrazione di surfactant e impiego della CPAP (Davis *et al.*, 2009a; De Paoli *et al.*, 2008; Ho *et al.*, 2010; SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network, 2010) né le modalità di svezzamento dalla ventilazione (Davis *et al.*, 2009b; Jardine *et al.*, 2011).

La ventilazione ad alta frequenza è raramente impiegata come strategia elettiva (Bhuta, Henderson-Smart, 2009; Cools *et al.*, 2010; Henderson-Smart *et al.*, 2011).

L'impiego dell'ossido nitrico è di fatto eccezionale, come indicato dalle raccomandazioni basate su prove di efficacia (Barrington, Finer, 2010).

POSIZIONAMENTO DI CATETERI

Sintesi dei risultati principali

Il catetere arterioso ombelicale viene posizionato nel 13,9% dei nati, con variabilità assai ampia tra i centri. Il catetere arterioso periferico viene posizionato nel 7,6% dei nati; tale procedura è di fatto adottata da un solo centro, eccezionale negli altri.

Il catetere venoso ombelicale viene posizionato nel 76,2% dei nati, la variabilità tra i centri è elevata. Si osserva un decremento nella frequenza di cateteri posizionati per più di 8 giorni (23,4% nel 2009). Il catetere venoso centrale viene posizionato nel 49,9% dei nati. Nel 18,9% dei casi la durata del posizionamento è <8 giorni; nel 26,2% risulta ≥28 giorni; la variabilità tra i centri è elevata.

Elementi per una discussione

Assai ampia risulta la variabilità nel ricorso e modalità di posizionamento dei cateteri (in particolare quelli arteriosi). I dati relativi alla durata del posizionamento di cateteri possono essere inficiati da una cattiva registrazione dei dati (alcuni dei quali risultano inattendibili alla luce delle raccomandazioni, soprattutto per quanto riguarda la durata).

Ipotesi di ricerca

L'elevata variabilità osservata tra i centri è almeno in parte il risultato di una paucità di raccomandazioni internazionali relative al posizionamento dei cateteri, essendo la letteratura indirizzata prevalentemente alla gestione degli stessi e alla scelta dei materiali (Barrington, 2010a, 2010b, 2010c, 2010d; Flint *et al.*, 2009; Kabra *et al.*, 2009; Zotti, Moro, 2010). È necessario avviare un processo di audit specifico (Potter *et al.*, 2010) per meglio comprendere la pratica assistenziale e predisporre una conferenza di consenso (SNLG, 2009).

A LIMENTAZIONE

Sintesi dei risultati principali

L'analisi relativa all'alimentazione enterale esclusiva risente di un elevato numero di dati mancanti. Nel 56,2% dei casi l'alimentazione enterale esclusiva è introdotta nei primi 14 giorni, nel 12,8% dei casi l'alimentazione enterale esclusiva è introdotta dopo i 36 giorni. Ampia è la variabilità osservata tra i centri.

Elementi per una discussione

I dati del Rapporto sono insufficienti a descrivere le complesse problematiche associate all'alimentazione parenterale (Simmer, Rao, 2009) ed enterale (Bombell *et al.*, 2009; Morgan *et al.*, 2011a, 2011b; Pinelli, Symington, 2010), nonché all'utilizzo di latti fortificati (Kuschel, Harding, 2009) o da banca di latte materno (Dempsey, Miletin, 2010).

T RASFUSIONI DI GLOBULI ROSSI

Sintesi dei risultati principali

È stato sottoposto a trasfusione di globuli rossi il 41,8% dei nati; si osserva una discreta variabilità tra i centri.

Elementi per una discussione

La valutazione della variabilità tra i centri richiede la conoscenza dell'approccio utilizzato per la valutazione della necessità di trasfusione (Bishara, Ohls, 2009), nonché la modalità del clampaggio del cordone (Rabe *et al.*, 2008) e i criteri impiegati nell'utilizzo dell'eritropoietina (Aher, Ohlsson, 2010a, 2010b; Ohlsson, Aher, 2010).

Sintesi dei risultati principali

Il 68,9% dei nati risulta affetto da sindrome da distress respiratorio (RDS); si osserva una discreta variabilità tra i centri. La frequenza è inferiore per tutte le classi di peso a quella registrata nel VON (salvo che per la classe 501-750 grammi) e nell'INN. Se l'analisi è condotta secondo le classi di età gestazionale la diagnosi di RDS è più frequente di quella riportata dal VON per i nati <30 settimane di gestazione, mentre presenta valori inferiori per le classi successive. I valori risultano inferiori a quelli registrati dall'INN per tutte le classi di età gestazionale.

L'ossigenodipendenza a 28 giorni riguarda il 29,4% dei nati non deceduti o non dimessi prima di tale epoca di vita (si osserva un incremento nel 2010); discreta la variabilità tra i centri. La frequenza è nettamente inferiore a quella registrata dal VON e lievemente inferiore a quella rilevata dall'INN, per tutte le classi di peso e di età gestazionale.

L'ossigenodipendenza a 36 settimane riguarda il 15,4% dei nati non deceduti o non dimessi prima di tale epoca (si osserva un incremento nel 2010); discreta la variabilità tra i centri. La frequenza è nettamente inferiore a quella registrata dal VON e lievemente inferiore a quella rilevata dall'INN, per tutte le classi di peso e di età gestazionale. Il 9,9% dei nati è sottoposto a terapia con steroidi per malattia polmonare cronica (CLD).

La frequenza di terapia steroidea è più elevata di quanto registrato dal VON e dall'INN per tutte le classi di peso e di età gestazionale.

Elementi per una discussione

Si conferma quanto già osservato nell'ambito della rianimazione e del supporto ventilatorio circa una minore frequenza di patologia respiratoria nella popolazione assistita in Emilia-Romagna, rispetto a quella registrata nel VON e nell'INN. La discreta variabilità osservata tra i centri relativamente alla diagnosi di RDS può essere, almeno in parte, attribuibile alle difficoltà nella riproducibilità dei criteri diagnostici (Sweet *et al.*, 2010).

Per quanto riguarda l'ossigenodipendenza a 36 settimane deve essere sottolineato come la stessa può essere assunta come indicatore (proxy) di malattia polmonare cronica (Baraldi, Filippone, 2007; Philip, 2009). A fronte della minore frequenza di patologia respiratoria si

osserva un maggiore ricorso, rispetto ai dati del VON e dell'INN alla terapia steroidea, con ampia variabilità tra i centri. I dati rilevati non permettono di comprendere le modalità con cui viene assunta la decisione e le modalità con cui viene intrapreso il trattamento (Halliday *et al.*, 2009a, 2009b, 2010; Shah *et al.*, 2008a, 2008b, 2008c).

L LESIONI CEREBRALI (DIAGNOSI ECOGRAFICA)

Sintesi dei risultati principali

Il 24% dei nati presenta una emorragia intraventricolare, la frequenza presenta un'elevata variabilità tra i centri. Le emorragie di grado severo (3 e 4) interessano rispettivamente il 4,9% e 4,2% della popolazione in studio, con discreta variabilità tra i centri. Nel periodo 2004-2010 si osserva un tendenziale decremento sia delle emorragie di grado lieve (complessivo 13,1% nel 2010) che di quelle severe (complessivo 7,3% nel 2010). La frequenza di emorragia intraventricolare di grado 3 è superiore per tutte le classi di peso e di età gestazionale (salvo che per i nati di peso >1.250 grammi o di età gestazionale >32 settimane) a quella registrata nel VON e nell'INN. La frequenza di emorragia intraventricolare di grado 4 è modestamente inferiore per tutte le classi di peso e di età gestazionale a quella registrata nel VON e analoga a quella rilevata nell'INN. Se tuttavia si analizzano i dati del 2010, l'insieme delle emorragie di grado 3 e 4 risulta inferiore al dato del VON e dell'INN (2009).

Il 12,6% dei soggetti sottoposti a ecografia cerebrale presenta una leucomalacia periventricolare; restringendo l'analisi alle leucomalacie cistiche (grado 3 e 4), si osserva una frequenza del 2,3%, con discreta variabilità tra i centri. Nel periodo 2004-2010 si osserva un andamento irregolare: se si esclude il 2004 (4,3%) la frequenza varia tra l'1% (2007) e il 2,4%, per risalire al 3,9% nel 2010. La frequenza di leucomalacia cistica è inferiore, per tutte le classi di peso ed età gestazionale, ai valori registrati nel VON e, in maggior misura, a quelli rilevati nell'INN (il dato del 2010 è superiore a quello registrato nel VON e inferiore a quello dell'INN).

Un'aumentata frequenza di IVH grave si osserva nel gruppo di nati sottoposti a massaggio cardiaco o somministrazione di adrenalina nel corso della rianimazione neonatale.

Elementi per una discussione

Pur essendo segnalate difficoltà relative all'interpretazione delle lesioni della sostanza bianca (Debillon *et al.*, 2003; Westra *et al.*, 2010), la riproducibilità della diagnosi di leucomalacia cistica e di emorragia intraventricolare di III e IV grado risulta buona (Hintz *et al.*, 2007; Leijser *et al.*, 2010). Nonostante ciò, è da rimarcare che l'ecografia cerebrale è eseguita in Italia in *real time* da neonatologi che operano nelle Terapie intensive neonatali, con possibilità di eseguire controlli ecografici ravvicinati, soprattutto nella prima settimana di vita. Al di fuori dell'Italia è invece prassi che l'ecoencefalo venga eseguito da tecnici e refertato da radiologi,

con conseguente minore possibilità di accesso all'esame stesso. La diluizione dei tempi di controllo potrebbe far perdere l'accuratezza della diagnosi di grado di emorragia cerebrale, soprattutto se l'esame viene eseguito tardivamente in corso di riassorbimento del coagulo. Questa ipotesi potrebbe spiegare perché, pur essendo sostanzialmente sovrapponibile l'incidenza globale di emorragia cerebrale nel RER (24%), nell'INN (21,4%) e nel VON (25,6%), vi sia una maggiore concentrazione dei gradi più bassi di emorragia intraventricolare (*shift* dal grado 2 e 3 al grado 1) nel VON rispetto al RER e all'INN, rimanendo invece sovrapponibili le emorragie severe.

È inoltre ipotizzabile che possano assumere un ruolo negativo fattori che agiscono nella rianimazione neonatale (vedi adrenalina e massaggio cardiaco) o nelle cure neonatali (modalità di ventilazione, di trattamento del PDA o dell'ipotensione) (Sarkar *et al.*, 2009).

Assai complessa risulta l'etiopatogenesi della leucomalacia cistica (Blumenthal, 2004; Volpe, 2001) e più in generale delle lesioni della sostanza bianca (Khwaja, Volpe, 2008); difficile comprendere le ragioni della variabilità osservata.

È necessario garantire un miglioramento della raccolta dei dati relativi alle due patologie, in particolare si può ipotizzare:

- una maggiore qualità dei dati ostetrici per quanto riguarda l'appropriatezza della diagnosi di corionamnionite (clinica e istologica); si potrebbe in tal modo indagare l'associazione ipotizzata tra tale diagnosi e lo sviluppo di lesioni della sostanza bianca (Been *et al.*, 2011; Shatrov *et al.*, 2010);
- la registrazione dell'eventuale referto della risonanza magnetica nucleare (Ramenghi *et al.*, 2009; Rutherford *et al.*, 2010).

È inoltre ipotizzabile un intervento atto a favorire l'autovalutazione dei professionisti impegnati nell'indagine ecografica. Analogamente a quanto sta avvenendo per lo screening ecografico della displasia evolutiva dell'anca, è ipotizzabile l'apertura di un sito web nel quale i professionisti possano valutare dei video di ecografie cerebrali e misurare la propria concordanza diagnostica rispetto a diversi quadri di gravità di emorragia intraventricolare e leucomalacia.

Ipotesi di ricerca

La rilevata maggiore frequenza di emorragie intraventricolari gravi potrebbe essere oggetto di un audit clinico locale (Potter *et al.*, 2010), che favorisca l'implementazione di quegli interventi che si ritengono necessari a ridurre l'incidenza di emorragie intraventricolari (Carteaux *et al.*, 2003; McLendon *et al.*, 2003).

R ETINOPATIA DEL PRETERMINE

Sintesi dei risultati principali

La frequenza di effettuazione dell'esame della retina (76,1%) risulta di poco superiore quella registrata nel VON e di poco inferiore a quella rilevata INN.

In Emilia-Romagna si rileva una globale minore incidenza della retinopatia del pretermine (ROP) (18,6%) rispetto a quanto registrato sia nell'INN (23,2%), sia nel VON (33,3%). Tale differenza è maggiormente marcata per gli stadi lievi (1 e 2), rispetto agli stadi più avanzati (3 e 4), questo potrebbe essere correlato a una minore accuratezza diagnostica e tempestività della diagnosi precoce. Questa ipotesi potrebbe inoltre giustificare la minore differenza riscontrata per gli stadi 3 e 4 in Emilia-Romagna (4,3%) rispetto all'INN e al VON.

Si osserva una ampia variabilità tra i centri per le forme meno gravi (stadio 1 e 2) rispetto alla media regionale (14,3%), mentre minore è la variabilità osservata per le forme più severe (stadio 3 e 4) rispetto alla media regionale del 4,3%.

Si osserva un incremento della frequenza della ROP severa negli anni 2004-2008 (dal 3 al 5,7%) con una inversione di tendenza nel 2009 (3,6%) e un *rebound* nel 2010 (4,8%). Il rischio di sviluppare una ROP, come previsto, è tanto maggiore quanto minore è il peso alla nascita o l'età gestazionale; in particolare emerge che nessun bambino con età gestazionale superiore a 30 settimane e di peso >1.250 grammi sviluppa una ROP di grado severo.

La frequenza della retinopatia del pretermine (per gli stadi 1-3) è inferiore, per tutte le classi di peso ed età gestazionale, ai valori registrati nel VON e a quelli rilevati nell'INN. La frequenza dello stadio 4 è superiore, per tutte le classi di peso ed età gestazionale, ai valori registrati nel VON e sovrapponibile a quello rilevato dall'INN.

Il 74,7% dei nati con ROP di grado severo (stadio 3 e 4) è stato sottoposto a terapia. Il trattamento laser è stato effettuato nel 61,3% dei casi mentre la crioterapia è utilizzata nel 10,7% (solo stadio 3), l'associazione delle due terapie è utilizzata nel 2,7% dei casi.

Elementi per una discussione

La totalità dei centri adotta politiche di *screening* come raccomandato da linee guida internazionali (Chen *et al.*, 2011; O'Keefe, Kirwan, 2008; Section on Ophthalmology American Academy of Pediatrics *et al.*, 2006).

L'ampia variabilità osservata tra i centri, in particolare per quanto riguarda la frequenza degli stadi 1 e 2, può in parte derivare da una diversa accuratezza diagnostica: diversa disponibilità di oculisti con esperienza specifica in tale diagnosi, diversi strumenti utilizzati (oftalmoscopia indiretta o immagini digitali con Retcam) (Kemper *et al.*, 2008; Salcone *et al.*, 2010). È ipotizzabile un intervento atto a favorire l'autovalutazione dei professionisti impegnati nell'indagine in oftalmoscopia indiretta. Analogamente a quanto proposto per l'ecografia cerebrale, è ipotizzabile l'apertura di un sito web nel quale i professionisti possano valutare una serie di foto di oftalmoscopia e misurare la propria concordanza diagnostica rispetto a diversi quadri di gravità di retinopatia.

Una seconda spiegazione della variabilità osservata potrebbe essere associata a una diversa efficacia dell'implementazione delle raccomandazioni relative alle misure di prevenzione (Chen *et al.*, 2010; Fleck, McIntosh, 2008; Hellström *et al.*, 2010). Tale ipotesi, insieme a quella relativa a una diversa efficacia nell'implementazione delle raccomandazioni riguardanti lo *screening*, potrebbe forse spiegare il dato di non facile interpretazione relativo alla maggiore frequenza di ROP allo stadio 4 (rispetto ai registri VON e INN), stante la minore frequenza degli stadi meno gravi. È necessario studiare il processo di implementazione delle raccomandazioni nei diversi contesti per verificare l'efficacia pratica dello *screening* (VanStone, 2010).

Per comprendere meglio le cause della variabilità osservata tra i centri, verosimilmente dovuta a differenti strategie assistenziali adottate, potrebbe essere utile l'avvio di un audit clinico specifico sul tema.

Per quanto riguarda il trattamento (Clark, Mandal, 2008) sarebbe interessante conoscere l'esito riservato ai soggetti che hanno effettuato il trattamento e, ancora di più, sapere il destino che è stato riservato ai soggetti con retinopatia del pretermine severa non sottoposti al trattamento. Risulta inoltre importante valutare i dati dell'audit perinatale in corso, per verificare se sia corretta la realtà registrata nel 2007 che fotografava la mancata centralizzazione dei casi in pochi centri (con una mobilità anche verso altre Regioni).

P

ERVIETÀ DEL DOTTO ARTERIOSO

Sintesi dei risultati principali

Nel 38,1% dei nati pretermine viene posta diagnosi di pervietà del dotto arterioso, con ampia variabilità tra i centri. Si osserva un incremento nel periodo 2005-2008 (dal 34,6% al 41,9%), con un ritorno nel 2009-2010 al valore rilevato nel biennio 2004-2005 (attorno a valori del 36%). La frequenza è sovrapponibile a quella registrata dal VON e lievemente superiore a quella rilevata dall'INN. In particolare la frequenza risulta superiore, rispetto a entrambi i registri, per i nati tra 27 e 32 settimane di età gestazionale.

Nel 67,6% dei casi la PDA è stata trattata solo con terapia farmacologica, nel 9,8% la stessa è stata seguita da correzione chirurgica; nell'1,8 è stata effettuata la sola correzione chirurgica e nel 20,7% dei casi non è stata effettuata alcuna terapia. Il ricorso alla terapia chirurgica è tanto più frequente quanto minore è la classe di peso. Nel periodo 2004-2009 si osserva un lieve decremento della terapia farmacologica.

Elementi per una discussione

Nella quasi totalità dei casi non viene instaurata una profilassi per la pervietà del dotto arterioso, aderendo alle raccomandazioni della letteratura (Cooke *et al.*, 2009; Fowlie *et al.*, 2010; Ohlsson, Shah, 2011). È tuttavia da rilevare che la frequenza di trattamento in prima giornata decresce negli anni, passando dal 20,2% del 2004, a valori attorno al 9-13% nel periodo 2005-2008, al 5,9% nel 2009

La modalità di registrazione dei dati non permette di differenziare l'utilizzo dell'ibuprofene (Ohlsson *et al.*, 2010), farmaco indicato quale prima scelta, dall'indometacina (Görk *et al.*, 2010; Herrera *et al.*, 2009) e valutare gli esiti. La nuova versione del programma permetterà tale distinzione, come già avviene nel VON e INN.

La terapia chirurgica è nell'84.3% dei casi seguente al trattamento farmacologico (Malviva *et al.*, 2008).

ENTEROCOLITE NECROTIZZANTE

Sintesi dei risultati principali

Sono stati registrati 92 casi di enterocolite necrotizzante, pari al 4,6% della popolazione; si osserva una scarsa variabilità della frequenza tra i centri. Nel periodo 2006-2010 si osserva una sostanziale stabilità della frequenza (attorno al 4%).

La frequenza è inferiore a quella registrata dal VON per tutte le classi di peso ed età gestazionale, analoga a quella rilevata dall'INN.

Nel 50% dei casi si è proceduto a resezione intestinale, nel 31,5% al solo drenaggio e nel 18,5% dei casi si è proceduto ad altro intervento, non specificato.

La frequenza si riduce all'aumentare della classe di peso e dell'età gestazionale. La frequenza di soggetti sottoposti a drenaggio o resezione intestinale è significativamente aumentata nella popolazione:

- sottoposta a trattamento farmacologico per pervietà del dotto arterioso;
- trattamento steroideo post-natale (nelle classi di peso 501-750 grammi e 1.251-1.500 grammi);
- in cui è stato posizionato un catetere venoso centrale per più di 35 giorni.

Elementi per una discussione

Si conferma l'associazione tra pervietà del dotto arterioso e sviluppo di enterocolite necrotizzante (Bertino *et al.*, 2009; Madan *et al.*, 2009); sarebbe interessante analizzare il dato secondo il farmaco impiegato per correggere la pervietà del dotto ma tale dato non è attualmente registrato. Da segnalare che anche l'utilizzo di indometacina nella tocolisi è associato a un aumentato rischio di NEC precoce (Sood *et al.*, 2011). Si rileva un'associazione (per alcune classi di peso) tra maggiore frequenza della NEC e l'utilizzo di steroidi post-natali o il posizionamento prolungato di cateteri.

I dati derivanti dall'audit perinatale regionale integreranno le informazioni ricavabili dal Rapporto circa l'impiego nei diversi centri dei probiotici o della lattoferrina (associata a *Lactobacillus rhamnosus* GG) quale prevenzione raccomandata della NEC (AlFaleh *et al.*, 2011; Pammi *et al.*, 2011), o l'utilizzo di interventi preventivi non raccomandati (Bury, Tudehope, 2009; Foster, Cole, 2011).

Sintesi dei risultati principali

Nel 2,7% dei nati è stata accertata una sepsi precoce, in un ulteriore 2,8% è stato posto un sospetto clinico di sepsi senza riscontro colturale; si registra una modesta variabilità tra i centri. Si osserva una tendenziale riduzione del dato complessivo negli anni (se si esclude un picco nel 2007): si passa dal 9,3% del 2004 al 2,9% del 2009 (8,5% nel 2007). La frequenza di sepsi precoce (accertata) è di poco superiore a quella registrata dal VON per tutte le classi di peso ed età gestazionale. La frequenza risulta nettamente inferiore a quella rilevata dall'INN; la minore frequenza si rileva per i nati di peso inferiore ai 1.000 grammi o alle 30 settimane di età gestazionale. Non è possibile il confronto per i casi di sospetto di sepsi.

Nel 5,1% dei nati è stata accertata una sepsi tardiva, in un ulteriore 9,6% è stato posto un sospetto clinico di sepsi tardiva senza riscontro colturale; si registra una modesta variabilità tra i centri. Se si esclude il 2007 si osserva una sostanziale stabilità dei dati. La frequenza di sepsi tardiva (accertata e sospetta) è inferiore a quella registrata dal VON per tutte le classi di peso ed età gestazionale. La frequenza risulta sovrapponibile a quella rilevata dall'INN. Se si considerano solo le sepsi accertate il dato regionale è nettamente inferiore a quello registrato negli altri due registri.

Elementi per una discussione

I dati relativi alla sepsi risentono dei cambiamenti avvenuti nelle modalità di registrazione degli stessi, nonché del mutamento nella definizione temporale di sepsi precoce (primi 3 giorni di vita *versus* 7 giorni). Questi cambiamenti possono influire significativamente sull'attendibilità dei dati e sui confronti con gli altri registri.

In Emilia-Romagna, la frequenza di sepsi tardive risulta sovrapponibile a quella registrata nell'INN e di poco inferiore a quella del VON; bisogna però sottolineare che il dato regionale si riferisce ai casi accertati e sospetti, mentre quello registrato negli altri registri è relativo ai soli casi accertati; questa differenza solleva il sospetto di una scarsa accuratezza diagnostica. Si rende necessaria un'attenta valutazione delle modalità di esecuzione e dell'accuratezza delle indagini diagnostiche (es. quantità di sangue prelevato) da parte dei singoli laboratori.

La qualità dei dati del Rapporto non permette una descrizione sufficientemente dettagliata dell'etiologia delle infezioni, come avviene negli altri registri. L'adozione delle modalità di registrazione di questi ultimi dovrebbe consentire un'analisi appropriata dei dati relativi ai nati nel 2011.

I dati derivanti dall'audit perinatale regionale integreranno le informazioni ricavabili dal Rapporto circa l'impiego di interventi preventivi nei diversi centri: dalla lattoferrina (Pammi, Abrams, 2011) alle profilassi antifungine (Austin *et al.*, 2010; Clerihew *et al.*, 2009).

PROFILASSI STEROIDEA ED ESITI NEONATALI

Sintesi dei risultati principali

Dall'analisi multivariata relative al rapporto tra profilassi steroidea ed esiti considerati emerge che:

- i nati da madri sottoposte a ciclo completo di profilassi steroidea hanno un minore rischio di essere sottoposti a ventilazione. Il rischio risulta più elevato per i nati prima delle 30 settimane di gestazione e per quelli a cui è stata posta diagnosi di sepsi precoce. La necessità di somministrare il surfattante è associato a una maggiore frequenza di ricorso a ventilazione. Tale dato è ascrivibile al fatto che la somministrazione di surfattante è da considerarsi un indicatore proxy dell'esito considerato. Non sembra esserci differenza nell'essere sottoposti a ventilazione in relazione dell'epoca di somministrazione del surfattante (prima o dopo 2 ore dalla nascita);
- i nati dopo le 30 settimane di età gestazionale da madri sottoposte a profilassi steroidea hanno una minore frequenza di ossigenodipendenza a 36 settimane; questo effetto protettivo non si ha tra i nati ad età gestazionale <30 settimane. Sia nella popolazione di nati prima di 30 settimane di età gestazionale che dopo tale epoca, emerge una maggiore frequenza di ossigenodipendenza a 36 settimane per i nati a cui si è ricorso a terapia con surfattante o a terapia steroidea post-natale, ossia tra i nati il cui quadro patologico risulta più complesso;
- la somministrazione del ciclo completo di profilassi determina un minore rischio per i nati di avere un'emorragia intraventricolare di grado severo, ma non di avere un'emorragia di grado lieve.

Elementi per una discussione

Le informazioni sull'associazione tra profilassi steroidea e sindrome da distress respiratorio non sono risolutive e risentono della mancanza di una definizione univoca e condivisa da tutti i professionisti. L'effetto protettivo della profilassi steroidea sulla mortalità, RDS, NEC e IVH è confermata da diversi studi di letteratura. Più controversi sono i risultati relativi all'effetto

della profilassi steroidea con ciclo incompleto (Chawla *et al.*, 2010). L'effettuazione di un ciclo incompleto di profilassi steroidea, rispetto alla non effettuazione, non risulta avere un effetto protettivo nei confronti di nessuno degli esiti esaminati.

Sintesi dei risultati principali

Il tasso di mortalità complessiva nel periodo 2004-2010 è del 14,2%, con discreta variabilità tra i centri. Si osserva una tendenza al decremento dal 15,7% del 2004 al 10,9% del 2010, con due picchi nel 2005 e 2008 (rispettivamente 19,4% e 16,5%). Il maggiore decremento interessa la classe di peso 501-750 grammi, discreta è anche la riduzione osservata per i nati di peso compreso tra 751-1.000 grammi.

La mortalità risulta tanto più elevata quanto minore è il peso neonatale, va dal 51,2% nella classe di peso 501-750 grammi al 2,7% nella classe di peso 1.251-1.500 grammi. L'analisi secondo l'età gestazionale evidenzia una riduzione della mortalità all'aumentare dell'età gestazionale: si passa dal 76,6% per i nati prima delle 24 settimane di gestazione al 3,6% per quelli nati dopo le 32 settimane. Il rischio di mortalità è maggiore per i soggetti <10° centile rispetto a quelli con peso compreso tra il 25° e il 74° centile sia per i nati con età gestazionale <27 settimane che per quelli compresi tra 27 e 29 settimane.

Il dato della mortalità nel periodo 2004-2009 risulta più elevato di quello registrato nel VON e nell'INN, in particolare per i nati di peso <1.000 grammi o con età gestazionale <27 settimane. I dati RER del 2010, sovrapponibili a quelli del 2009, evidenziano un netto miglioramento dei tassi di mortalità, in particolare per i nati di peso inferiore a 1.000 grammi (inferiori a quelli registrati dagli altri due Registri).

I bambini nati da madri provenienti da un Paese estero, rispetto a quelli nati da madre nata in Italia, hanno un maggiore tasso di mortalità (18,4% vs 13,3%); la mortalità aumenta per i nati da donne provenienti dall'Europa dell'Est (23,4%). Non si osserva un'augmentata mortalità in presenza di eclampsia e pre-eclampsia grave (13,2% vs 15% nella popolazione di donne non affetta da tale patologia) e diabete mellito (10% vs 15%).

Il tasso di mortalità risulta significativamente superiore nel gruppo le cui madri non sono state sottoposte a profilassi steroidea, rispetto a quelle trattate con ciclo completo (21,4% vs 11%).

Si evidenzia come all'aumentare del punteggio di CRIB aumenti la mortalità ($R^2 = 0.94$).

Dall'analisi della comorbidità emerge che tra i deceduti le patologie più frequentemente riscontrate sono patologia respiratoria, pervietà del dotto arterioso, IVH di grado severo.

L'autopsia è stata effettuata nel 51,8% dei casi.

Elementi per una discussione

L'analisi della letteratura evidenzia ampie variazioni nei tassi di mortalità nei nati di peso molto basso (o per età gestazionali inferiori alle 32 settimane) in diverse regioni europee (valori non dissimili da quelli riportati dal Vermont Oxford Network, ampiamente influenzati dalla realtà statunitense) (Draper *et al.*, 2009; Zeitlin *et al.*, 2008). A livello internazionale si rileva come non si osservi, negli ultimi anni, un significativo aumento della sopravvivenza senza esiti neonatali e a distanza (Fanaroff *et al.*, 2007). È importante che venga implementata una raccolta dati relativa al *follow up* dei dimessi al fine di rilevare il dato di mortalità post-dimissione (oltre al dato relativo alla morbosità a distanza). L'analisi degli esiti in questa popolazione dovrebbe inoltre tenere conto dei casi di interruzione della gravidanza dopo le 20 settimane e dei nati morti, dati la cui raccolta non è attualmente prevista né dal Rapporto Emilia-Romagna né dal VON e INN (Papiernik *et al.*, 2008).

I dati del Rapporto dell'Emilia-Romagna, che evidenziano un discreto miglioramento della sopravvivenza negli anni, sono paragonabili a quelli delle Regioni che presentano i tassi minori di mortalità. La discreta variabilità dei tassi di mortalità osservata tra i centri richiede, per alcuni di essi, lo sviluppo di un processo di audit con l'obiettivo di identificare le criticità che possono essere associate a un maggiore tasso di mortalità; appare utile analizzare una possibile correlazione tra volumi di attività lavorativa, nonché tra caratteristiche della popolazione afferente nei singoli centri (frequenza di nati con peso inferiore a 750 grammi e di età gestazionale <27 settimane) e tasso di mortalità.

Per quanto riguarda i nati "piccoli per l'età gestazionale" il maggiore rischio per i soggetti SGA conferma i dati di uno studio di coorte europeo (anche se il *cut off* scelto in quello studio è il 25° centile e non il 10°) (Zeitlin *et al.*, 2010).

L'aumentato rischio di mortalità nei nati da madre proveniente da Paese di origine diverso dall'Italia si somma al maggiore rischio di nascita pretermine in alcune minoranze etniche, come documentato dal Rapporto nascita della Regione Emilia-Romagna (Regione Emilia-Romagna, 2010). L'analisi delle cause di tale associazione è particolarmente complessa e non può esaurirsi solo nelle tematiche connesse ai problemi dell'integrazione delle minoranze (Culhane, Goldenberg, 2011; Kramer *et al.*, 2009).

La discreta predittività del punteggio CRIB può essere migliorata utilizzando la versione che ingloba anche il valore della temperatura alla nascita, dato che è previsto nella nuova modalità di registrazione dei dati (Manktelow *et al.*, 2010).

CARATTERISTICHE DEI SOGGETTI DIMESSI A DOMICILIO

Sintesi dei risultati principali

L'analisi di alcune caratteristiche dei soggetti dimessi a domicilio evidenzia le seguenti situazioni.

MODALITÀ ALLATTAMENTO

Nel periodo 2004-2010, il 29,6% dei soggetti è dimesso a domicilio con solo latte materno, il 39,1% con latte materno e integrazione di formula e il 31,5% con latte artificiale. Si osserva una discreta variabilità annuale nelle modalità di allattamento alla dimissione nonché nelle frequenze tra i diversi centri.

La frequenza di allattamento con latte materno (con o senza integrazione con formula) in Emilia-Romagna è superiore, per tutte le classi di peso ed età gestazionale (salvo che per i nati <24 settimane) ai dati registrati dall'INN e, in maggiore misura, a quelli rilevati dal VON.

OSSIGENODIPENDENZA

Nel periodo 2004-2010, il 2,5% dei soggetti è dimesso a domicilio con supplementazione di ossigeno, con discreta variabilità tra i centri. L'ossigenodipendenza alla dimissione è nettamente inferiore, per tutte le classi di peso e di età gestazionale, a quella registrata dal VON e dall'INN.

EMORRAGIA INTRAVENTRICOLARE DI GRADO SEVERO

Il 3,6% dei bambini dimessi nel periodo 2004-2010 presenta un'emorragia intraventricolare di grado 3 o 4. Si osserva una sostanziale stabilità nel periodo 2005-2008 (valori attorno al 4%) con un netto decremento nel 2009 (2,3%) e un nuovo parziale aumento nel 2010 (3,1%). La frequenza è inferiore per tutte le classi di peso e di età gestazionale (salvo che tra le 24-26 settimane) a quella registrata dal VON mentre risulta sovrapponibile a quella rilevata dall'INN.

LEUCOMALACIA CISTICA

Il 2,3% dei bambini dimessi a domicilio nel periodo 2004-2010 presenta una leucomalacia periventricolare cistica; la variabilità tra i centri è discreta; inoltre, si osserva una discreta variabilità negli anni (valori tra l'1,3% e il 3,2%). La frequenza è nettamente inferiore per tutte le classi di peso e di età gestazionale a quella registrata dal INN e, in minore misura, a quella rilevata dal VON.

RETINOPATIA SEVERA (> STADIO 2)

Il 3,4% dei bambini dimessi presenta una retinopatia grave, con stadio maggiore di 2; la variabilità tra i centri è discreta. La frequenza è inferiore per tutte le classi di peso e di età gestazionale a quella registrata dal VON e sovrapponibile a quella rilevata dall'INN.

ENTEROCOLITE NECROTIZZANTE

Il 2,5% dei bambini dimessi nel periodo 2004-2009 ha avuto una pregressa diagnosi di enterocolite necrotizzante; se si restringe l'analisi ai soggetti sottoposti a resezione intestinale, la frequenza tra i dimessi è pari all'1,5%. La variabilità tra i centri è discreta. Si osserva una tendenziale stabilità della frequenza che oscilla tra il 2-3%. La frequenza è inferiore per tutte le classi di peso e di età gestazionale a quella registrata dal VON e, in minore misura, a quella rilevata dall'INN.

SEPSI TARDIVA

Nel periodo 2004-2009 si registra una pregressa diagnosi di sepsi tardiva: accertata nel 4,6% e sospetta nel 9,4% dei bambini; la variabilità tra i centri è discreta. Si osserva inoltre una discreta variabilità negli anni per quanto riguarda la frequenza sia di sepsi accertata sia del sospetto di sepsi.

BAMBINI DIMESSI SENZA PATOLOGIE SPECIFICHE

La frequenza di sopravvissuti senza specifiche patologie (54,4%) è inferiore a quella registrata nell'INN. in particolare per le età gestazionali basse (<30 settimane) e lievemente superiore a quella rilevata nel VON.

Elementi per una discussione

La frequenza dell'allattamento al seno potrebbe essere assunta come uno degli indicatori dell'attenzione dedicata alle misure di cure del neonato (Bonet *et al.*, 2011; Renfrew *et al.*, 2009). La discreta variabilità osservata tra i centri deve misurarsi con la diversa distribuzione di risorse infermieristiche (Rice *et al.*, 2010) nonché con l'esistenza o meno di una banca del latte (Simmer, Hartmann, 2009; Ziegler, 2011).

Si osserva come la frequenza di patologie al momento della dimissione sia, per tutte quelle prese in esame, inferiore a quella registrata nel VON e nell'INN. È tuttavia necessario ricordare la discreta variabilità della frequenza di tali patologie osservata tra i centri, il che si riflette - oltre che sulla mortalità - anche sulla morbosità alla dimissione.

A livello internazionale si rileva come non si osservi, negli ultimi anni, un significativo aumento della sopravvivenza senza esiti neonatali e a distanza (Fanaroff *et al.*, 2007). È importante che venga implementata una raccolta dati relativa al *follow up* dei dimessi al fine di rilevare il dato di morbosità a distanza (Acolet, 2008; Evans, Levene, 2001; Lyon, 2007).

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- Acolet D. Quality of neonatal care and outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 93: F69-F73, 2008.
- Agenzia sanitaria regionale. La nascita pretermine in Emilia-Romagna. Rapporto 2004. Dossier n. 131/2006. <http://assr.regione.emilia-romagna.it/it/servizi/pubblicazioni/dossier/doss131> (ultimo accesso febbraio 2013)
- Aher SM, Ohlsson A. Early versus late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. New search for studies and content updated (no change to conclusions), published in Issue 1, 2010a.
- Aher SM, Ohlsson A. Late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. New search for studies and content updated (no change to conclusions), published in Issue 1, 2010b.
- AlFaleh K, Anabrees J, Bassler D, Al-Kharfi T. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 3.
- Ananth CV, Vintzileos AM. Maternal-fetal conditions necessitating a medical intervention resulting in preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*, 195: 1557-1563, 2006.
- Austin N, Darlow BA, McGuire W. Prophylactic oral/topical non-absorbed antifungal agents to prevent invasive fungal infection in very low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Edited (no change to conclusions), published in Issue 1, 2010.
- Baraldi E, Filippone M. Chronic lung disease after premature birth. *N Engl J Med*, 357: 1946-1955, 2007.
- Barrington KJ. Umbilical artery catheters in the newborn: effects of position of the catheter tip. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1999, Issue 1. New search for studies and content updated (no change to conclusions), published in Issue 1, 2010a.
- Barrington KJ. Umbilical artery catheters in the newborn: effects of heparin. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1999, Issue 1. New search for studies and content updated (no change to conclusions), published in Issue 1, 2010b.
- Barrington KJ. Umbilical artery catheters in the newborn: effects of catheter materials. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1999, Issue 1. New search for studies and content updated (no change to conclusions), published in Issue 1, 2010c.
- Barrington KJ. Umbilical artery catheters in the newborn: effects of catheter design (end vs. side hole). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1999, Issue 1. New search for studies and content updated (no change to conclusions), published in Issue 1, 2010d.
- Barrington KJ, Finer N. Inhaled nitric oxide for respiratory failure in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 12.
- Bartels DB, Wenzlaff P, Poets CF. Obstetrical volume and early neonatal mortality in preterm infants. *Eur J Epidemiol*, 22: 791-798, 2007.
- Bartels DB, Wypij D, Wenzlaff P et al. Hospital volume and neonatal mortality among very low birth weight infants. *Pediatrics*, 117: 2206-2214, 2006.

- Been JV, Degraeuwe PL, Kramer BW, Zimmermann LJ. Antenatal steroids and neonatal outcome after chorioamnionitis: a meta-analysis. *BJOG*, 118: 113-122, 2011.
- Berglund S, Norman M. Neonatal resuscitation assessment: documentation and early paging must be improved! *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 97(3): F204-F208, 2012.
- Bertino E, Giuliani F, Coscia A et al. Necrotizing enterocolitis: risk factor analysis and role of gastric residuals in very low birth weight infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 48: 437-442, 2009.
- Bertino E, Spada E, Occhi L, Coscia A, Giuliani F, Gagliardi L, Gilli G, Fabris C, De Curtis M, Milani S. Neonatal Anthropometric Charts: The Italian neonatal study compared with other European studies. *JPGN*, 51: 353-361, 2010.
- Bhuta T, Henderson-Smart DJ. Elective high frequency jet ventilation versus conventional ventilation for respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews 1998*, Issue 2. Edited (no change to conclusions), published in Issue 1, 2009.
- Biban P, Filipovic-Grcic B, Biarent D et al. New cardiopulmonary resuscitation guidelines 2010: managing the newly born in delivery room. *Early Hum Dev*, 87 (Suppl 1): S9-S11, 2011.
- Bishara N, Ohls RK. Current controversies in the management of the anemia of prematurity. *Semin Perinatol*, 33: 29-34, 2009.
- Blondel B, Papiernik E and Mosaic Research Group. Organisation of obstetric services for very preterm births in Europe: results from the MOSAIC project. *BJOG*, 116: 1364-1372, 2009.
- Blumenthal I. Periventricular leucomalacia: a review. *Eur J Pediatr*, 163: 435-442, 2004.
- Bollini P, Pampallona S, Wanner P, Kupelnick B. Pregnancy outcome of migrant women and integration policy: a systematic review of the international literature. *Soc Sci Med*, 68: 452-461, 2009.
- Bombell S, McGuire W. Early trophic feeding for very low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2009*, Issue 3.
- Bonet M, Blondel B and MOSAIC research group. Variations in breastfeeding rates for very preterm infants between regions and neonatal units in Europe: results from the MOSAIC cohort. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 96: F450-F452, 2011.
- Bookman L, Troy R, McCaffrey M, Randolph G. Using quality-improvement methods to reduce variation in surfactant administration. *Qual Saf Health Care*, 19 (5): e23, 2010.
- Brownfoot FC, Crowther CA, Middleton P. Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2008*, Issue 4. Edited (no change to conclusions), published in Issue 3, 2009.
- Burguet A, Ferdynus C, Thiriez G et al. Very preterm birth: who has access to antenatal corticosteroid therapy? *Paediatr Perinat Epidemiol*, 24: 63-74, 2010.
- Bury RG, Tudehope D. Enteral antibiotics for preventing necrotizing enterocolitis in low birthweight or preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2001*, Issue 1. Edited (no change to conclusions), published in Issue 1, 2009.
- Carlo WA, and Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Association of antenatal corticosteroids with mortality and neurodevelopmental outcomes among infants born at 22 to 25 weeks' gestation. *JAMA*, 306: 2348-2358, 2011.
- Carteaux P, Cohen H, Check J et al. Evaluation and development of potentially better practices for the prevention of brain hemorrhage and ischemic brain injury in very low birth weight infants. *Pediatrics*, 111: e489-96, 2003.

- Chawla S, Natarajan G et al. Outcomes of extremely low birth weight infants with varying doses and intervals of antenatal steroid exposure. *J Perinat Med*, 38 (4): 419-423, 2010.
- Chen ML, Guo L, Smith LE, Dammann CE, Dammann O. High or low oxygen saturation and severe retinopathy of prematurity: a meta-analysis. *Pediatrics*, 125: e1483-92, 2010.
- Chen J, Stahl A, Hellstrom A, Smith LE. Current update on retinopathy of prematurity: screening and treatment. *Curr Opin Pediatr*, 23: 173-178, 2011.
- Chung JH, Phibbs CS, Boscardin WJ et al. Examining the effect of hospital-level factors on mortality of very low birth weight infants using multilevel modeling. *J Perinatol*, 31: 770-775, 2011.
- Clark D, Mandal K. Treatment of retinopathy of prematurity. *Early Hum Dev*, 84: 95-99, 2008.
- Clerihew L, Austin N, McGuire W. Prophylactic systemic antifungal agents to prevent mortality and morbidity in very low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 4*. New search for studies and content updated (no change to conclusions), published in Issue 2, 2009.
- Cooke L, Steer PA, Woodgate PG. Indomethacin for asymptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 1*. Edited (no change to conclusions), published in Issue 2, 2009.
- Cools F, Henderson-Smart DJ, Offringa M, Askie LM. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 3*. Edited (no change to conclusions), published in Issue 1, 2010.
- Corchia C, Orzalesi M. Geographic variations in outcome of very low birth weight infants in Italy. *Acta Paediatr*, 96: 35-38, 2007.
- Crowther CA, McKinlay CJD, Middleton P, Harding JE. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 6*.
- Culhane JF, Goldenberg RL. Racial disparities in preterm birth. *Semin Perinatol*, 35: 234-239, 2011.
- Cuttini M, Casotto V, de Vonderweid U, Garel M, Kollée LA, Saracci R; EURONIC Study Group. Neonatal end-of-life decisions and bioethical perspectives. *Early Hum Dev*, 85 (10 Suppl): S21-S25, 2009.
- Davis PG, Lemyre B, De Paoli AG. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm neonates after extubation. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2001, Issue 3*. Edited (no change to conclusions), published in Issue 2, 2009a.
- Davis PG, Henderson-Smart DJ. Nasal continuous positive airway pressure immediately after extubation for preventing morbidity in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 2*. Edited (no change to conclusions), published in Issue 2, 2009b.
- De Paoli AG, Davis PG, Faber B, Morley CJ. Devices and pressure sources for administration of nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) in preterm neonates. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 1*.
- Debillon T, N'Guyen S, Muet A et al. Limitations of ultrasonography for diagnosing white matter damage in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 88: F275-F279, 2003.
- Dempsey E, Miletin J. Banked preterm versus banked term human milk to promote growth and development in very low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 6*.
- Draper ES, Zeitlin J and MOSAIC research group. Investigating the variations in survival rates for very preterm infants in 10 European regions: the MOSAIC birth cohort. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 94: F158-F163, 2009.

- Evans DJ, Levene MI. Evidence of selection bias in preterm survival studies: a systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 84: F79-F84, 2001.
- Fanaroff AA, Stoll BJ and NICHD Neonatal Research Network. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol*, 196: 147.e1-8, 2007.
- Figueras F, Gardosi J. Intrauterine growth restriction: new concepts in antenatal surveillance, diagnosis, and management. *Am J Obstet Gynecol*, 204: 288-300, 2011.
- Fleck BW, McIntosh N. Pathogenesis of retinopathy of prematurity and possible preventive strategies. *Early Hum Dev*, 84: 83-88, 2008.
- Flint A, McIntosh D, Davies MW. Continuous infusion versus intermittent flushing to prevent loss of function of peripheral intravenous catheters used for drug administration in newborn infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 4. Edited (no change to conclusions), published in Issue 1, 2009.
- Foster JP, Cole MJ. Oral immunoglobulin for preventing necrotizing enterocolitis in preterm and low birth weight neonates. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 1. New search for studies and content updated (no change to conclusions), published in Issue 7, 2011.
- Fowlie PW, Davis PG, McGuire W. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 7.
- Gagnon AJ, Zimbeck M et al. Migration to western industrialised countries and perinatal health: A systematic review. *Social Science Med*, 69: 934-946, 2009.
- Goedhart G, Van Eijsden M. Ethnic differences in preterm birth and its subtypes: the effect of a cumulative risk profile. *BJOG*, 115: 710-719, 2008.
- Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*, 371: 75-84, 2008.
- Görk AS, Ehrenkranz RA, Bracken MB. Continuous infusion versus intermittent bolus doses of indomethacin for patent ductus arteriosus closure in symptomatic preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1. New search for studies and content updated (no change to conclusions), published in Issue 4, 2010.
- Grant A, Glazener CMA. Elective caesarean section versus expectant management for delivery of the small baby. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 2. Stable (no update expected for reasons given in 'What's new'), published in Issue 1, 2010.
- Greenough A. Prenatal factors in the development of chronic lung disease. *Semin Fetal Neonatal Med*, 14: 339-344, 2009.
- Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Late (>7 days) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009a, Issue 1.
- Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Moderately early (7-14 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 1. Edited (no change to conclusions), published in Issue 1, 2009b.
- Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Early (<8 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 1.
- Hellström A, Ley D, Hansen-Pupp I et al. New insights into the development of retinopathy of prematurity—importance of early weight gain. *Acta Paediatr*, 99: 502-508, 2010.
- Henderson-Smart DJ, De Paoli AG, Clark RH, Bhuta T. High frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for infants with severe pulmonary dysfunction born at or near term. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 3. Edited (no change to conclusions), published in Issue 1, 2011.

- Herrera CM, Holberton JR, Davis PG. Prolonged versus short course of indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 2. Edited (no change to conclusions), published in Issue 1, 2009.
- Hintz SR, Slovis T and NICHD Neonatal Research Network. Interobserver reliability and accuracy of cranial ultrasound scanning interpretation in premature infants. *J Pediatr*, 150: 592-596, 2007.
- Ho JJ, Henderson-Smart DJ, Davis PG. Early versus delayed initiation of continuous distending pressure for respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 2. New search for studies and content updated (no change to conclusions), published in Issue 3, 2010.
- Hutcheon JA, Walker M, Platt RW. Assessing the value of customized birth weight percentiles. *Am J Epidemiol*, 173: 459-467, 2011.
- Jardine LA, Inglis GDT, Davies MW. Strategies for the withdrawal of nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 2.
- Kabra NS, Kumar M, Shah SS. Multiple versus single lumen umbilical venous catheters for newborn infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Edited (no change to conclusions), published in Issue 1, 2009.
- Kattwinkel J, Perlman JM et al. Neonatal resuscitation: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Pediatrics*, 126: e1400-13, 2010.
- Kemper AR, Wallace DK, Quinn GE. Systematic review of digital imaging screening strategies for retinopathy of prematurity. *Pediatrics*, 122: 825-830, 2008.
- Khwaja O, Volpe JJ. Pathogenesis of cerebral white matter injury of prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 93: F153-F161, 2008.
- Kollée LA, Cuttini M and MOSAIC Research group. Obstetric interventions for babies born before 28 weeks of gestation in Europe: results of the MOSAIC study. *BJOG*, 116: 1481-1491, 2009.
- Kramer MR, Hogue CR. What Causes Racial Disparities in Very Preterm Birth? A Biosocial Perspective. *Epidemiol Rev*, 31: 84-98, 2009.
- Kuschel CA, Harding JE. Multicomponent fortified human milk for promoting growth in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 1. Edited (no change to conclusions), published in Issue 1, 2009.
- Lasswell SM, Barfield WD, Rochat RW, Blackmon L. Perinatal regionalization for very low-birth-weight and very preterm infants: a meta-analysis. *JAMA*, 304: 992-1000, 2010.
- Laventhal N, Spelke MB, Andrews B et al. Ethics of resuscitation at different stages of life: a survey of perinatal physicians. *Pediatrics*, 127: e1221-9, 2011.
- Leijser LM, de Bruïne FT, van der Grond J et al. Is sequential cranial ultrasound reliable for detection of white matter injury in very preterm infants? *Neuroradiology*, 52: 397-406, 2010.
- Lyon A. How should we report neonatal outcomes? *Semin Fetal Neonatal Med*, 12: 332-336, 2007.
- Madan JC, Kendrick D, Hagadorn JI, Frantz ID 3rd. Patent ductus arteriosus therapy: impact on neonatal and 18-month outcome. *Pediatrics*, 123: 674-681, 2009.
- Malviya MN, Ohlsson A, Shah SS. Surgical versus medical treatment with cyclooxygenase inhibitors for symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1.
- Manktelow BN, Draper ES, Field DJ. Predicting neonatal mortality among very preterm infants: a comparison of three versions of the CRIB score. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 95: F9-F13, 2010.

- McDonald SD, Han Z, Mulla S, and Knowledge Synthesis Group. Preterm birth and low birth weight among in vitro fertilization singletons: a systematic review and meta-analyses. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 146: 138-148, 2009.
- McDonald SD, Han Z, Mulla S and Knowledge Synthesis Group. Preterm birth and low birth weight among in vitro fertilization twins: a systematic review and meta-analyses. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 148: 105-113, 2010.
- McElrath TF, ELGAN Study Investigators. Pregnancy disorders that lead to delivery before the 28th week of gestation: an epidemiologic approach to classification. *Am J Epidemiol*, 168: 980-989, 2008.
- McLendon D, Check J, Carteaux P et al. Implementation of potentially better practices for the prevention of brain hemorrhage and ischemic brain injury in very low birth weight infants. *Pediatrics*, 111: e497-503, 2003.
- Merlo J, Gerdtam UG, Eckerlund I et al. Hospital level of care and neonatal mortality in low- and high-risk deliveries: reassessing the question in Sweden by multilevel analysis. *Med Care*, 43: 1092-1100, 2005.
- Morgan J, Young L, McGuire W. Delayed introduction of progressive enteral feeds to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011a, Issue 3.
- Morgan J, Young L, McGuire W. Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011b.
- Nadler I, Liley HG, Sanderson PM. Clinicians can accurately assign Apgar scores to video recordings of simulated neonatal resuscitations. *Simul Healthc*, 5: 204-212, 2010.
- Ohlsson A, Aher SM. Early erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. New search for studies and content updated (no change to conclusions), published in Issue 1, 2010.
- Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 4.
- Ohlsson A, Shah SS. Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 7.
- O'Keefe M, Kirwan C. Screening for retinopathy of prematurity. *Early Hum Dev*, 84: 89-94, 2008.
- Onland W, de Laat MW, Mol BW, Offringa M. Effects of antenatal corticosteroids given prior to 26 weeks' gestation: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Perinatol*, 28: 33-44, 2011.
- Orsi NM, Gopichandran N et al. Genetics of preterm labour. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 21 (5): 757-772, 2007.
- Pammi M, Abrams SA. Oral lactoferrin for the prevention of sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 5. Edited (no change to conclusions), published in Issue 1, 2011.
- Papiernik E, Zeitlin J and MOSAIC Research Group. Termination of pregnancy among very preterm births and its impact on very preterm mortality: results from ten European population-based cohorts in the MOSAIC study. *BJOG*, 115: 361-368, 2008.
- Papiernik E, Zeitlin J and MOSAIC Group. Differences in outcome between twins and singletons born very preterm: results from a population-based European cohort. *Hum Reprod*, 25: 1035-1043, 2010.
- Perlman JM, Wyllie J, Kattwinkel J et al. Neonatal resuscitation: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. *Pediatrics*, 126(5): e1319-44, 2010.

- Phibbs CS, Baker LC, Caughey AB et al. Level and volume of neonatal intensive care and mortality in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med*, 356: 2165-2175, 2007.
- Philip AG. Chronic lung disease of prematurity: a short history. *Semin Fetal Neonatal Med*, 14: 333-338, 2009.
- Pilkington H, Blondel B and MOSAIC group. Distribution of maternity units and spatial access to specialised care for women delivering before 32 weeks of gestation in Europe. *Health Place*, 16: 531-538, 2010.
- Pinelli J, Symington AJ. Non-nutritive sucking for promoting physiologic stability and nutrition in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 4. New search for studies and content updated (no change to conclusions), published in Issue 6, 2010.
- Potter J, Fuller C, Ferris M. Local clinical audit: handbook for physicians. Healthcare Quality Improvement Partnership. Royal College of Physicians; August 2010. <http://www.hqip.org.uk> (ultimo accesso gennaio 2013)
- Rabe H, Reynolds G, Diaz-Rossello J. A systematic review and meta-analysis of a brief delay in clamping the umbilical cord of preterm infants. *Neonatology*, 93: 138-144, 2008.
- Ramenghi LA, Rutherford M, Fumagalli M et al. Neonatal neuroimaging: going beyond the pictures. *Early Hum Dev*, 85: S75-S77, 2009.
- Regione Emilia-Romagna. La nascita in Emilia-Romagna. 7° Rapporto sui dati del Certificato di assistenza al parto (CedAP) - anno 2009. Bologna, Regione Emilia-Romagna, 2010. <http://www.regione.emilia-romagna.it/sas/cedap/publicazioni.htm> (ultimo accesso gennaio 2013)
- Regione Emilia-Romagna. La nascita in Emilia-Romagna. 8° Rapporto sui dati del Certificato di assistenza al parto (CedAP) - anno 2010. Bologna, Regione Emilia-Romagna, 2011. <http://www.regione.emilia-romagna.it/sas/cedap/publicazioni.htm> (ultimo accesso gennaio 2013)
- Regione Emilia-Romagna. Audit perinatale in Emilia-Romagna - Rapporto 2011. Direzione generale Sanità e Politiche Sociali. (in corso di elaborazione)
- Renfrew MJ, Craig D, Dyson L et al. Breastfeeding promotion for infants in neonatal units: a systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess*, 13: 1-146, 2009.
- Rice SJ, Craig D, McCormick F et al. Economic evaluation of enhanced staff contact for the promotion of breastfeeding for low birth weight infants. *Int J Technol Assess Health Care*, 26: 133-140, 2010.
- Roberts D. Antenatal corticosteroids in late preterm infants. *BMJ*, 342: d1614, 2011.
- Roberts D, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Edited (no change to conclusions), published in Issue 9, 2010.
- Rogowski JA, Horbar JD, Staiger DO et al. Indirect vs direct hospital quality indicators for very low-birth-weight infants. *JAMA*, 291: 202-209, 2004.
- Rüdiger M, Küster H, Herting E et al. Variations of Apgar score of very low birth weight infants in different neonatal intensive care units. *Acta Paediatr*, 98: 1433-1436, 2009.
- Rüdiger M, Braun N, Gurth H et al. Preterm resuscitation I: clinical approaches to improve management in delivery room. *Early Hum Dev*, 87: 749-753, 2011.
- Rutherford MA, Supramaniam V, Ederies A et al. Magnetic resonance imaging of white matter diseases of prematurity. *Neuroradiology*, 52: 505-521, 2010.
- Salcone EM, Johnston S, VanderVeen D. Review of the use of digital imaging in retinopathy of prematurity screening. *Semin Ophthalmol*, 25: 214-217, 2010.

- Sandri F, and CURPAP Study Group. Prophylactic or early selective surfactant combined with nCPAP in very preterm infants. *Pediatrics*, 125: e1402-9, 2010.
- Sarkar S, Bhagat I, Dechert R et al. Severe intraventricular hemorrhage in preterm infants: comparison of risk factors and short-term neonatal morbidities between grade 3 and grade 4 intraventricular hemorrhage. *Am J Perinatol*, 26: 419-424, 2009.
- Saugstad OD; International Liaison Committee on Resuscitation. New guidelines for newborn resuscitation - a critical evaluation. *Acta Paediatr*, 100: 1058-1062, 2011.
- Section on Ophthalmology American Academy of Pediatrics, American Academy of Ophthalmology, American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity *Pediatrics*, 117: 572-576, 2006 [published erratum appears in *Pediatrics*, 118 (3): 1324, 2006].
- Shah PS. Extensive cardiopulmonary resuscitation for VLBW and ELBW infants: a systematic review and meta-analyses. *J Perinatol*, 29: 655-661, 2009.
- Shah SS, Ohlsson A, Halliday HL, Shah VS. Inhaled versus systemic corticosteroids for preventing chronic lung disease in ventilated very low birth weight preterm neonates. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 1. Edited (no change to conclusions), published in Issue 4, 2008b.
- Shah SS, Ohlsson A, Halliday HL, Shah VS. Inhaled versus systemic corticosteroids for the treatment of chronic lung disease in ventilated very low birth weight preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. Edited (no change to conclusions), published in Issue 4, 2008c.
- Shah VS, Ohlsson A, Halliday HL, Dunn M. Early administration of inhaled corticosteroids for preventing chronic lung disease in ventilated very lowbirth weight pretermneonates. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. Edited (no change to conclusions), published in Issue 4, 2008a
- Shah PS; Knowledge Synthesis Group on Determinants of LBW/PT births. Parity and low birth weight and preterm birth: a systematic review and meta-analyses. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 89: 862-875, 2010.
- Shatrov JG, Birch SC, Lam LT et al. Chorioamnionitis and cerebral palsy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*, 116: 387-392, 2010.
- Simmer K, Hartmann B. The knowns and unknowns of human milk banking. *Early Hum Dev*, 85: 701-704, 2009.
- Simmer K, Rao SC. Early introduction of lipids to parenterally-fed preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2. Edited (no change to conclusions), published in Issue 1, 2009.
- Smith LK, Draper ES, Manktelow BN, Field DJ. Socioeconomic inequalities in survival and provision of neonatal care: population based study of very preterm infants. *BMJ*, 339: b4702, 2009.
- SNLG Sistema nazionale per le linee guida. Manuale metodologico - Come organizzare una conferenza di consenso. Novembre 2009.
http://www.snlg-iss.it/manuale_metodologico_consensus (ultimo accesso gennaio 2013)
- Soll R. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1999, Issue 4. Edited (no change to conclusions), published in Issue 1, 2009.
- Soll R, Morley CJ. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 2. Edited (no change to conclusions), published in Issue 1, 2009.
- Sood BG, Lulic-Botica M, Holzhausen KA et al. The risk of necrotizing enterocolitis after indomethacin tocolysis. *Pediatrics*, 128: e54-62, 2011.

- Spong CY, Iams J, Goldenberg R et al. Disparities in perinatal medicine: preterm birth, stillbirth, and infant mortality. *Obstet Gynecol*, 117: 948-955, 2011.
- Steer P. The epidemiology of preterm labour. *BJOG*, 112 (Suppl. 1): 1-3, 2005.
- SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network, Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. *N Engl J Med*, 362: 1970-1979, 2010.
- Sweet DG, Carnielli V and European Association of Perinatal Medicine. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants - 2010 update. *Neonatology*, 97 (4): 402-417, 2010.
- Swingle HM, Colaizy TT, Zimmerman MB, Morriss FH Jr. Abortion and the risk of subsequent preterm birth: a systematic review with meta-analyses. *J Reprod Med*, 54: 95-108, 2009.
- The International Neonatal Network. The CRIB (Clinical Risk Index For Babies) score: a tool for assessing initial neonatal risk and comparing performance of neonatal intensive care units. *Lancet*, 342: 3-198, 1993.
- Torrance HL, Derks JB, Scherjon SA et al. Is antenatal steroid treatment effective in preterm IUGR fetuses? *Acta Obstet Gynecol Scand*, 88: 1068-1073, 2009.
- Tyson JE, Parikh NA, Langer J et al. Intensive care for extreme prematurity - moving beyond gestational age. *N Engl J Med*, 358 (16): 1672-1681, 2008.
- UK Neonatal Staffing Study Collaborative Group. CRIB-II: an update of the Clinical Risk Index For Babies score. *Lancet*, 361: 1789-1791, 2003.
- Van Reempts P, Gortner L and MOSAIC Research Group. Characteristics of neonatal units that care for very preterm infants in Europe: results from the MOSAIC study. *Pediatrics*, 120: e815-25, 2007.
- VanStone W. Retinopathy of prematurity: an example of a successful screening program. *Neonatal Netw*, 29: 15-21, 2010.
- Vento M, Cheung PY, Aguar M. The first golden minutes of the extremely-low-gestational-age neonate: a gentle approach. *Neonatology*, 95: 286-298, 2009.
- Volpe JJ. Neurobiology of periventricular leukomalacia in the premature infant. *Pediatr Res*, 50: 553-562, 2001.
- Wadhwa PD, Culhane JF, Rauh V, Barve SS. Stress and preterm birth: neuroendocrine, immune/inflammatory, and vascular mechanisms. *Matern Child Health J*, 5: 119-125, 2001.
- Westra S, Adler I, Batton D et al. Reader variability in the use of diagnostic terms to describe white matter lesions seen on cranial scans of severely premature infants: the ELGAN study. *J Clin Ultrasound*, 38: 409-419, 2010.
- Zeitlin J, Draper ES, and MOSAIC research group. Differences in rates and short-term outcome of live births before 32 weeks of gestation in Europe in 2003: results from the MOSAIC cohort. *Pediatrics*, 121: e936-44, 2008.
- Zeitlin J, Di Lallo and MOSAIC Research group. Variability in caesarean section rates for very preterm births at 28-31 weeks of gestation in 10 European regions: results of the MOSAIC project. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 149: 147-152, 2010a.
- Zeitlin J, El Ayoubi M and MOSAIC Research Group. Impact of fetal growth restriction on mortality and morbidity in a very preterm birth cohort. *J Pediatr*, 157: 733-739, 2010b.
- Ziegler EE. Meeting the nutritional needs of the low-birth-weight infant. *Ann Nutr Metab*, 58 (Suppl 1): 8-18, 2011.

- Zotti C, Moro ML. (a cura di). Compendio delle principali misure per la prevenzione e il controllo delle infezioni correlate all'assistenza. Agenzia sanitaria e sociale regionale Emilia-Romagna. 2010.
<http://assr.regione.emilia-romagna.it/servizi/pubblicazioni/rapporti-documenti/compendio-infoss>
(ultimo accesso febbraio 2013)

