



# Neonati prematuri crescono: una sfida per la società



*Almo Collegio Borromeo*



Stefano Ghirardello

Terapia Intensiva Neonatale e Neonatologia  
Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

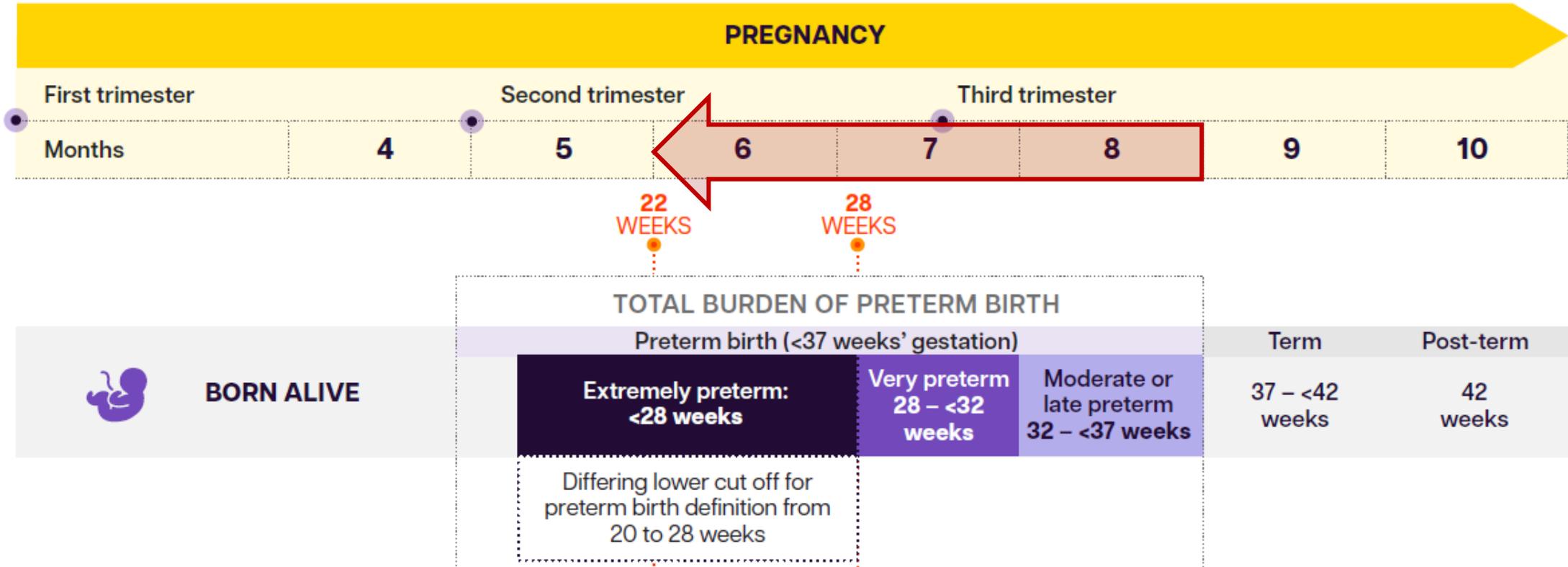


Sistema Socio Sanitario



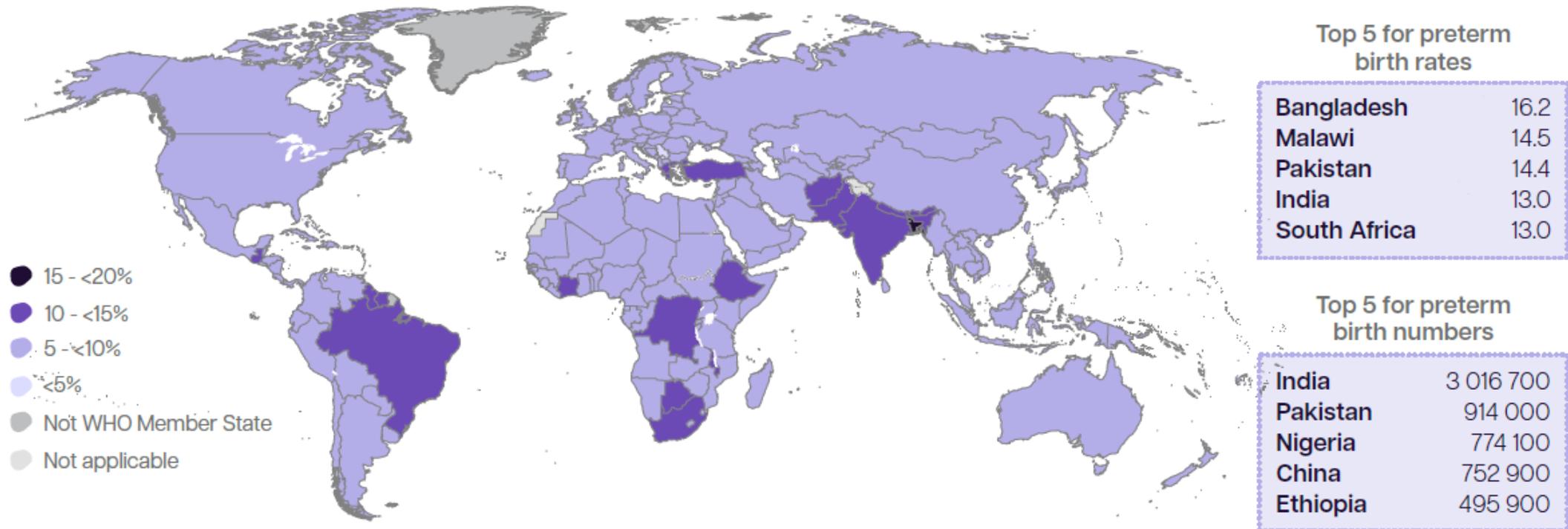
# Chi è il neonato prematuro?

Nato prima della 37 settimana completa di gestazione



# La dimensione del problema

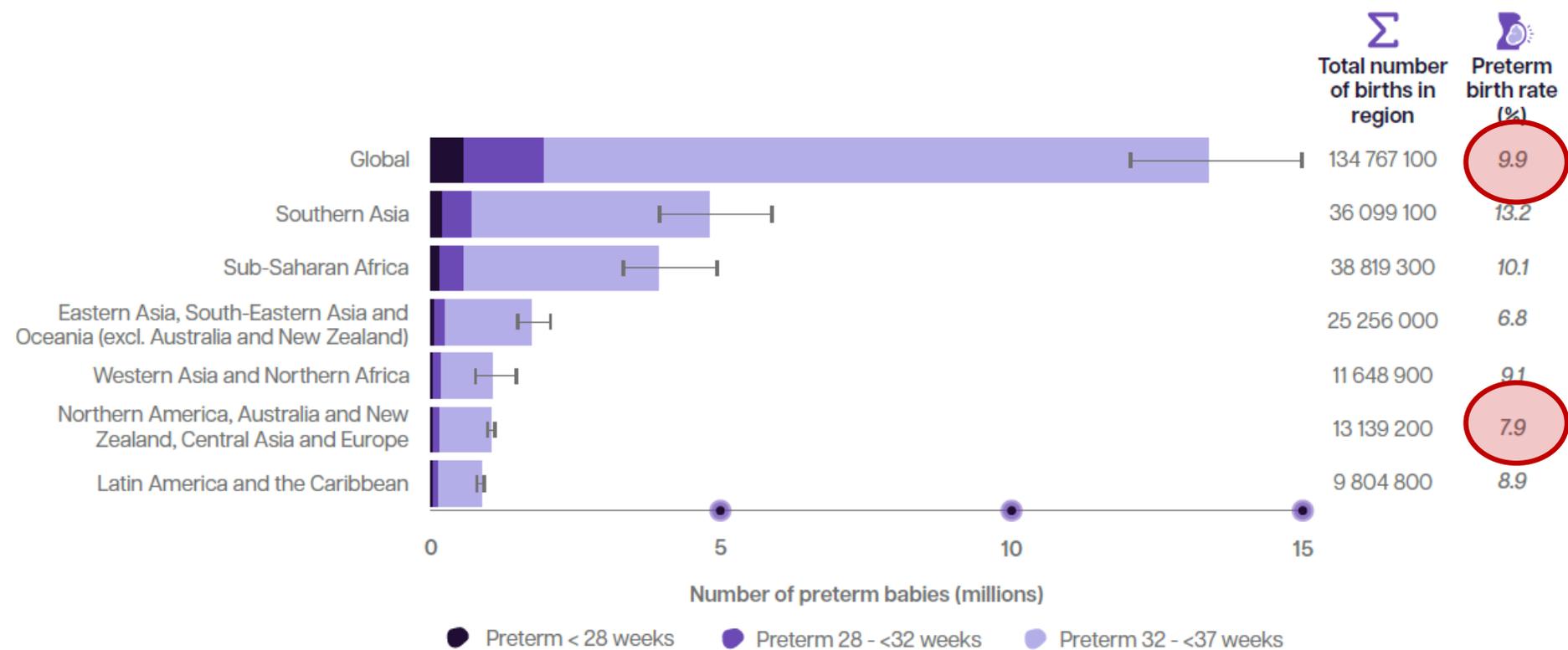
**FIGURE 2.3** Estimated national preterm birth rates and numbers in 2020



Ogni 40'' muore un neonato prematuro (> 1 milione/yr)

# La dimensione del problema

**FIGURE 2.4** Preterm birth by gestational age and region in 2020



*Preterm birth is the single largest killer of children under 5 years of age accounting for more than one in three of all neonatal deaths worldwide.*

# La dimensione del problema



*In Italia nascono ogni anno oltre **25.000** prematuri (**il 6,4% del totale**).*

*Di questi il 75,6% è rappresentato da parti pre-termine, dalla 34a alla 36a settimana gestazionale.*

(Fonte: Rapporto CeDAP 2021)

# Non solo neonati prematuri

	<b>BIRTH WEIGHT in grams</b>	<b>Corresponding Gestational Age (approx.)</b>	<b>Incidence in ITA (estimat.)</b>
<b>TERM neonate</b>	>2500 g	37 wks g.a.	93%
<b>LBW (low birth weight)</b>	>1500 <2500 g	32+0 – 37+0 wks g.a.	5.5%
<b>VLBW (very low birth weight)</b>	>1000 <1500 g	29+0 -32+0 wks g.a.	1.0%
<b>ELBW (extremely low birth weight)</b>	<1000 g	23+0 – 28+0 wks g.a.	0.5%

Ancora...

1. Appropriate for gestational age (AGA)
2. Large for gestational age (LGA)
- 3. Small for gestational age (SGA)**

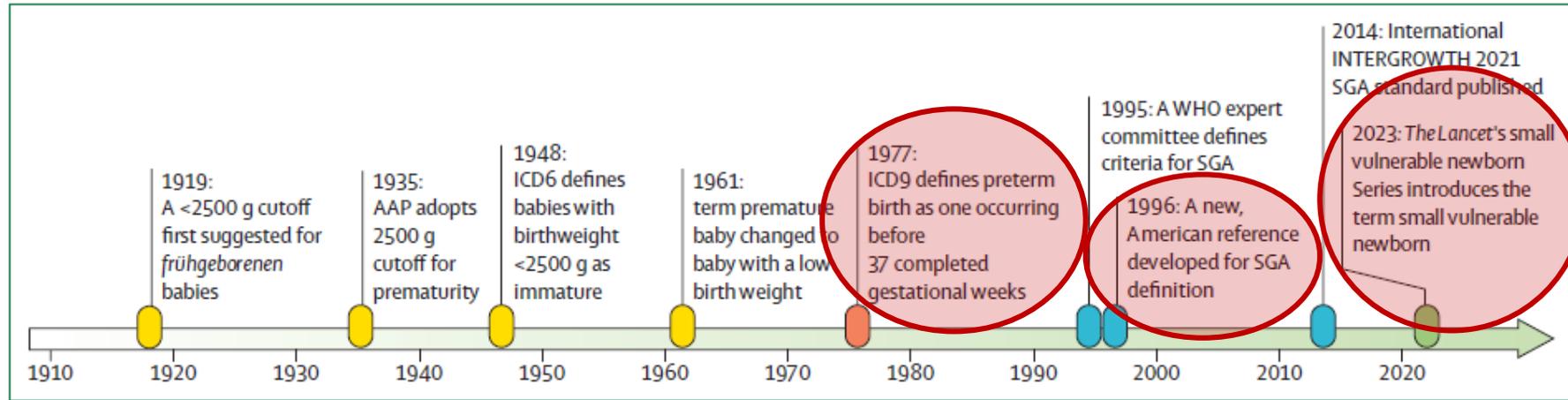


Figure 1: Key milestones in the evolution of vulnerable newborn terminology

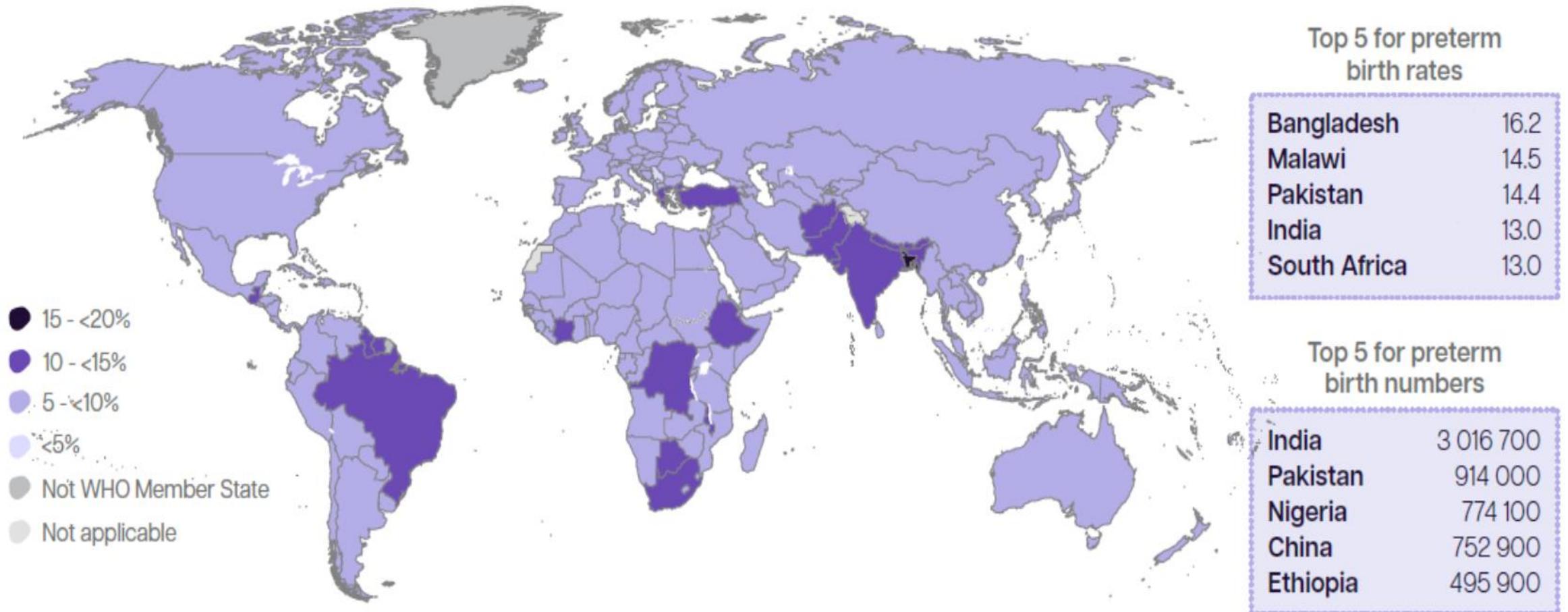
## Small Vulnerable Newborns

Any baby born preterm, or SGA or LBW (BW < 2.500 gr)

35.3 million (26.2%) of 135 million live births in 2020

# Le cause della nascita di un neonato vulnerabile

**FIGURE 2.3** Estimated national preterm birth rates and numbers in 2020



# Le cause della nascita di un neonato vulnerabile

## Unadjusted odds ratio and adjusted odds ratio for preterm births at <37 0/7, <34 0/7, and <28 0/7 weeks' gestation and composite major neonatal morbidity conferred by each 0.01 increase in the Social Vulnerability Index component

SVI component	Adjusted analyses	
	Model A aOR (95% CI)	Model B aOR (95% CI)
<b>Theme 1: socioeconomic status</b>		
Preterm birth at <37 0/7 wk	1.23 (1.06–1.43)	1.26 (1.08–1.46)
Preterm birth at <34 0/7 wk	1.33 (1.06–1.68)	1.50 (1.20–1.88)
Preterm birth at <28 0/7 wk	1.97 (1.34–2.90)	2.35 (1.61–3.42)
Composite major neonatal morbidity	1.85 (1.34–2.56)	2.22 (1.62–3.05)
<b>Theme 2: household composition and disability</b>		
Preterm birth at <37 0/7 wk	1.28 (1.10–1.48)	1.31 (1.13–1.52)
Preterm birth at <34 0/7 wk	1.30 (1.03–1.64)	1.44 (1.15–1.82)
Preterm birth at <28 0/7 wk	1.61 (1.09–2.39)	1.89 (1.29–2.78)
Composite major neonatal morbidity	1.92 (1.38–2.67)	2.24 (1.62–3.09)
<b>Theme 3: minority status and language</b>		
Preterm birth at <37 0/7 wk	1.13 (0.95–1.34)	1.18 (1.00–1.39)
Preterm birth at <34 0/7 wk	1.23 (0.94–1.60)	1.46 (1.12–1.89)
Preterm birth at <28 0/7 wk	1.47 (0.93–1.33)	1.88 (1.20–2.85)
Composite major neonatal morbidity	1.44 (0.98–2.13)	1.86 (1.28–2.71)
<b>Theme 4: housing type and transportation</b>		
Preterm birth at <37 0/7 wk	1.22 (1.04–1.42)	1.25 (1.07–1.45)
Preterm birth at <34 0/7 wk	1.28 (1.01–1.63)	1.44 (1.14–1.82)
Preterm birth at <28 0/7 wk	1.40 (0.93–2.10)	1.64 (1.11–2.44)
Composite major neonatal morbidity	1.47 (1.05–2.07)	1.74 (1.25–2.43)

Preterm birth among pregnant women living in areas with high social vulnerability. Am J Obstet Gynecol MFM 2021;3:100414.

North Carolina (2014-2020)

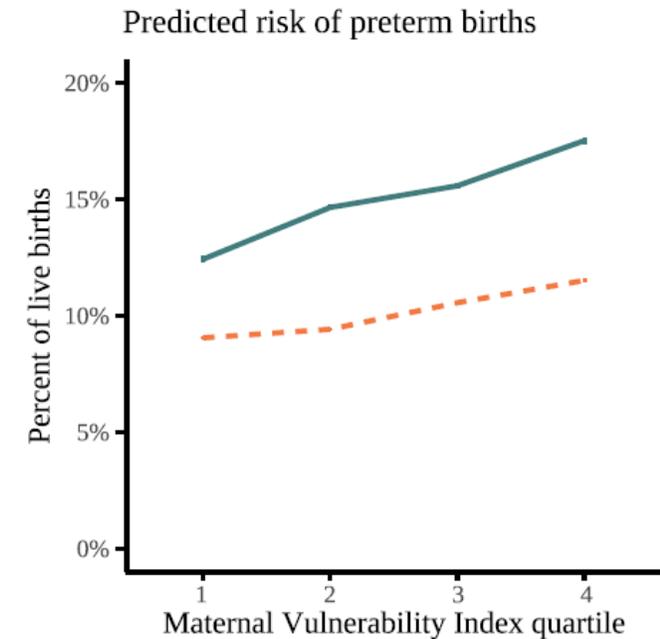
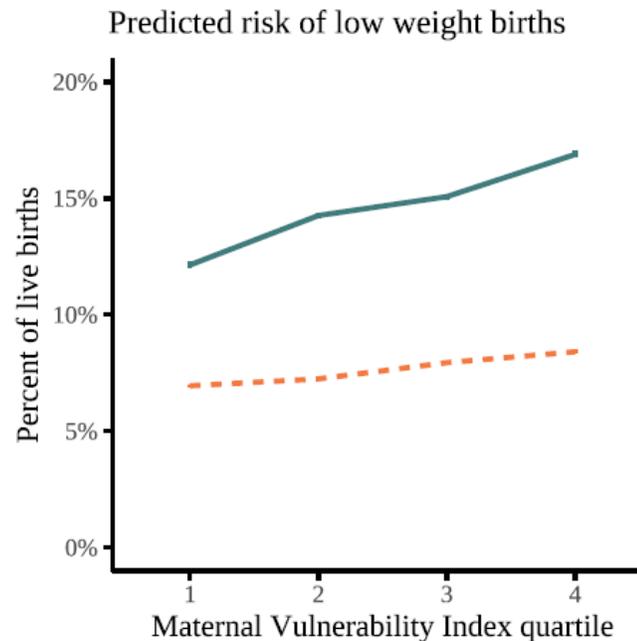
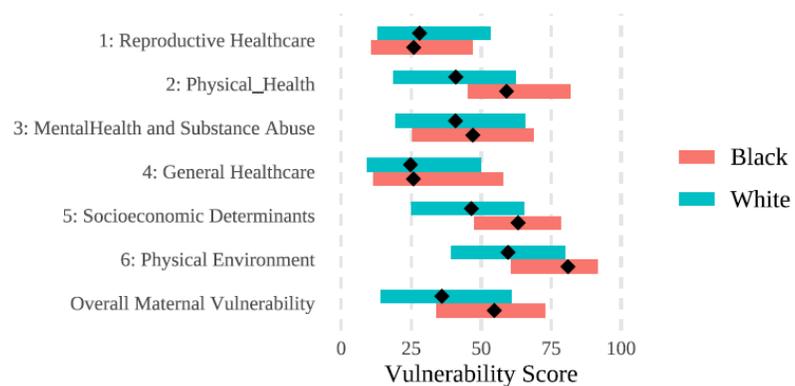
15.364 donne

# Le cause della nascita di un neonato vulnerabile

Black-White disparities in maternal vulnerability and adverse pregnancy outcomes: an ecological population study in the United States, 2014–2018

The Lancet Regional Health - Americas  
2023;20: 100456

mothers in the United States. Black mothers are at 3–4 times the risk of maternal death as their White counterparts, whereas the percentage of low weight births and preterm birth of Black mothers doubles that of White mothers.



# Chi è il neonato prematuro?

Nato prima della 37 settimana completa di gestazione

Classification of neonates at birth based on GA or weight.

## Gestational Age (GA)

- Preterm: < 37 completed weeks or 259 days from onset of LMP
  - o Extreme preterm: < 28 weeks
  - o Very preterm: 28<sup>0/7</sup> - 31<sup>6/7</sup>
  - o Moderate preterm: 32<sup>0/7</sup> - 33<sup>6/7</sup>
  - o Late preterm: 34<sup>0/7</sup> - 36<sup>6/7</sup>
- Term: 37<sup>0/7</sup> - 41<sup>6/7</sup> weeks
  - o Early term - 37<sup>0/7</sup> - 38<sup>6/7</sup>
  - o Full term - 39<sup>0/7</sup> - 40<sup>6/7</sup>
  - o Late term - 40<sup>6/7</sup> - 41<sup>6/7</sup>
- Post term: > 42<sup>0/7</sup> weeks



28 settimane, 200 grammi

# Chi è il neonato prematuro?

Nato prima della 37 settimana completa di gestazione

Classification of neonates at birth based on GA or weight.

---

## Gestational Age (GA)

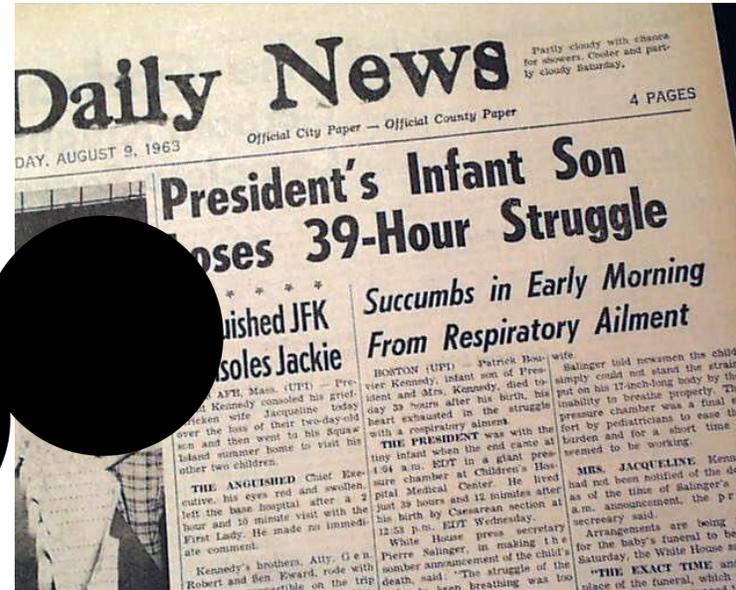
---

- Preterm: < 37 completed weeks or 259 days from onset of LMP
  - o Extreme preterm: < 28 weeks
  - o Very preterm: 28<sup>0/7</sup> - 31<sup>6/7</sup>
  - o Moderate preterm: 32<sup>0/7</sup> - 33<sup>6/7</sup>
  - o Late preterm: 34<sup>0/7</sup> - 36<sup>6/7</sup>
- Term: 37<sup>0/7</sup> - 41<sup>6/7</sup> weeks
  - o Early term - 37<sup>0/7</sup> - 38<sup>6/7</sup>
  - o Full term - 39<sup>0/7</sup> - 40<sup>6/7</sup>
  - o Late term - 40<sup>6/7</sup> - 41<sup>6/7</sup>
- Post term: > 42<sup>0/7</sup> weeks

Circa 20.000/anno in Italia



# Neonatologia scienza recente

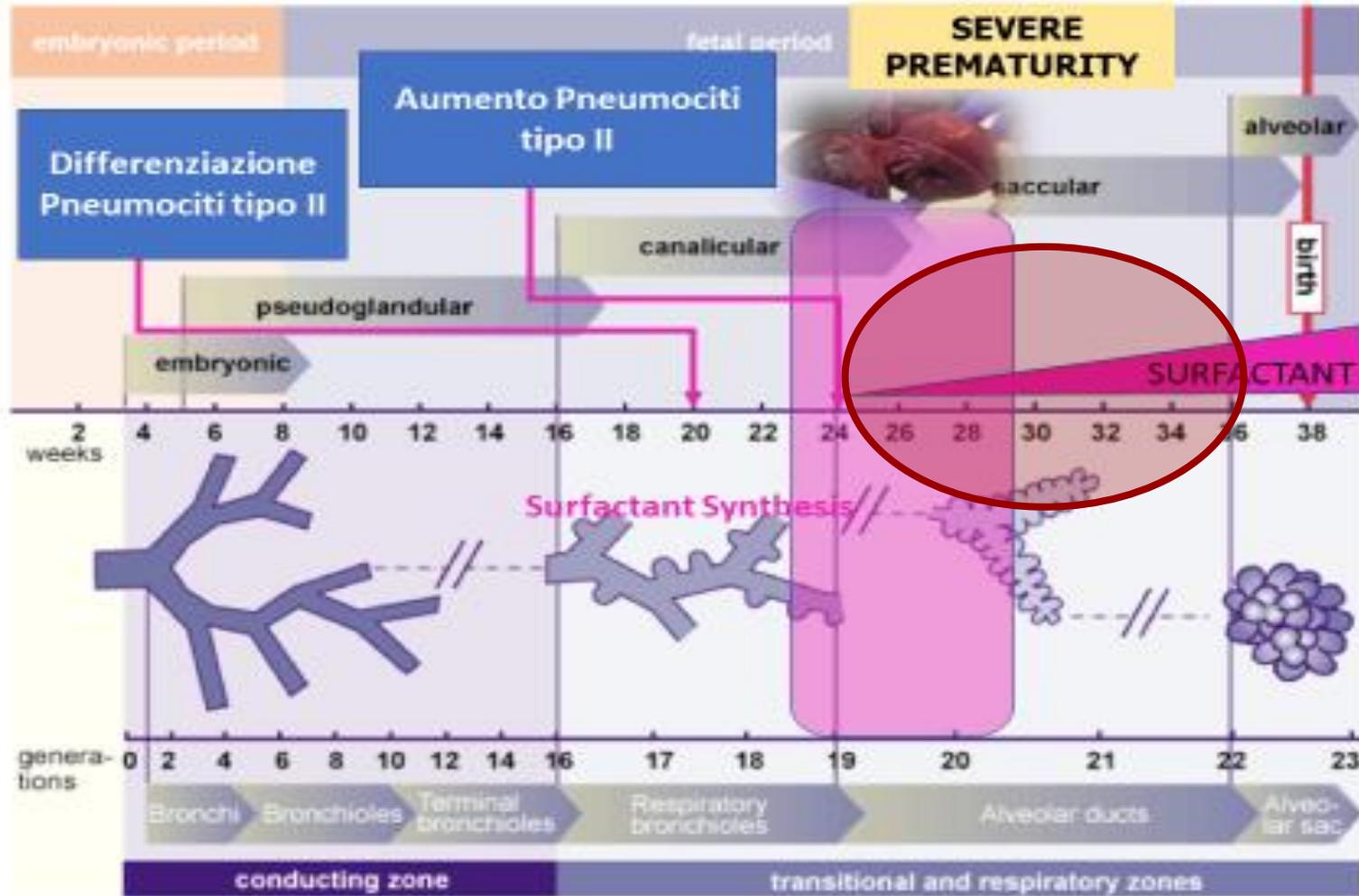


## Kennedy baby, 1963

- Gestational age 34 weeks
- Birth weight 2100 grams
- A white male
- Treated with hyperbaric oxygen
- Died at 39 hours of life
- Buried at Arlington National Cemetery

■ "...About all that can be done for a victim of HMD is to monitor the infant's blood chemistry and try to keep it near normal levels. Thus, the battle for the Kennedy baby was lost only because medical science has not yet advanced far enough to accomplish as quickly as necessary what the body can do by itself in its own time."

# Neonatologia scienza recente



## SURFATTANTE

- Impedisce il collasso degli alveoli
- Aumenta la compliance polmonare
- Facilita reclutamento

# Neonatologia scienza recente

**Bengt Robertson and Tore Curstedt**

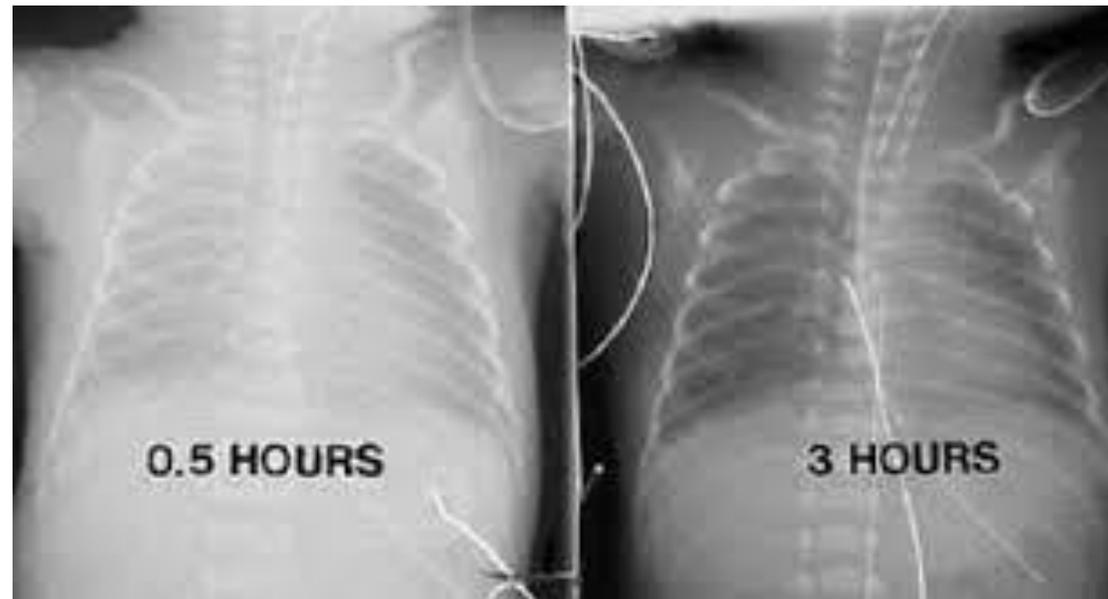
Curstedt – Robertson SURfactant

Severe Neonatal Respiratory Distress Syndrome Treated with the Isolated Phospholipid Fraction of Natural Surfactant.

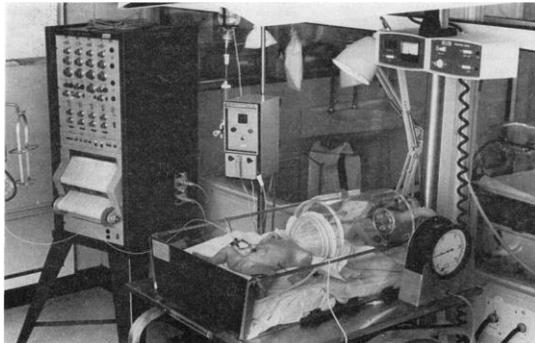
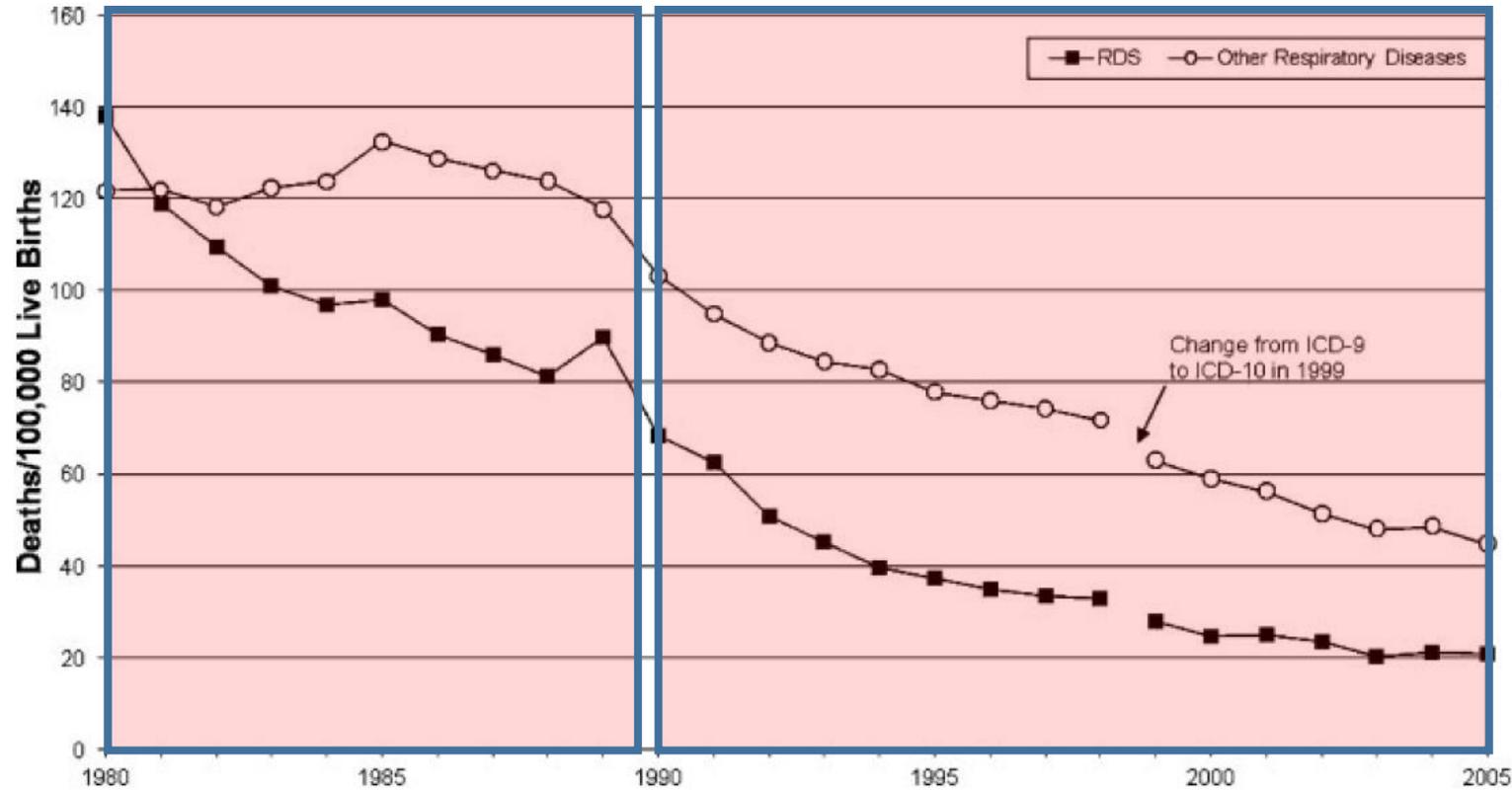
*Acta Paediatrica* 1987

Collaborative European Multicenter Study Group. Surfactant replacement therapy for severe neonatal respiratory distress syndrome: An international randomized clinical trial.

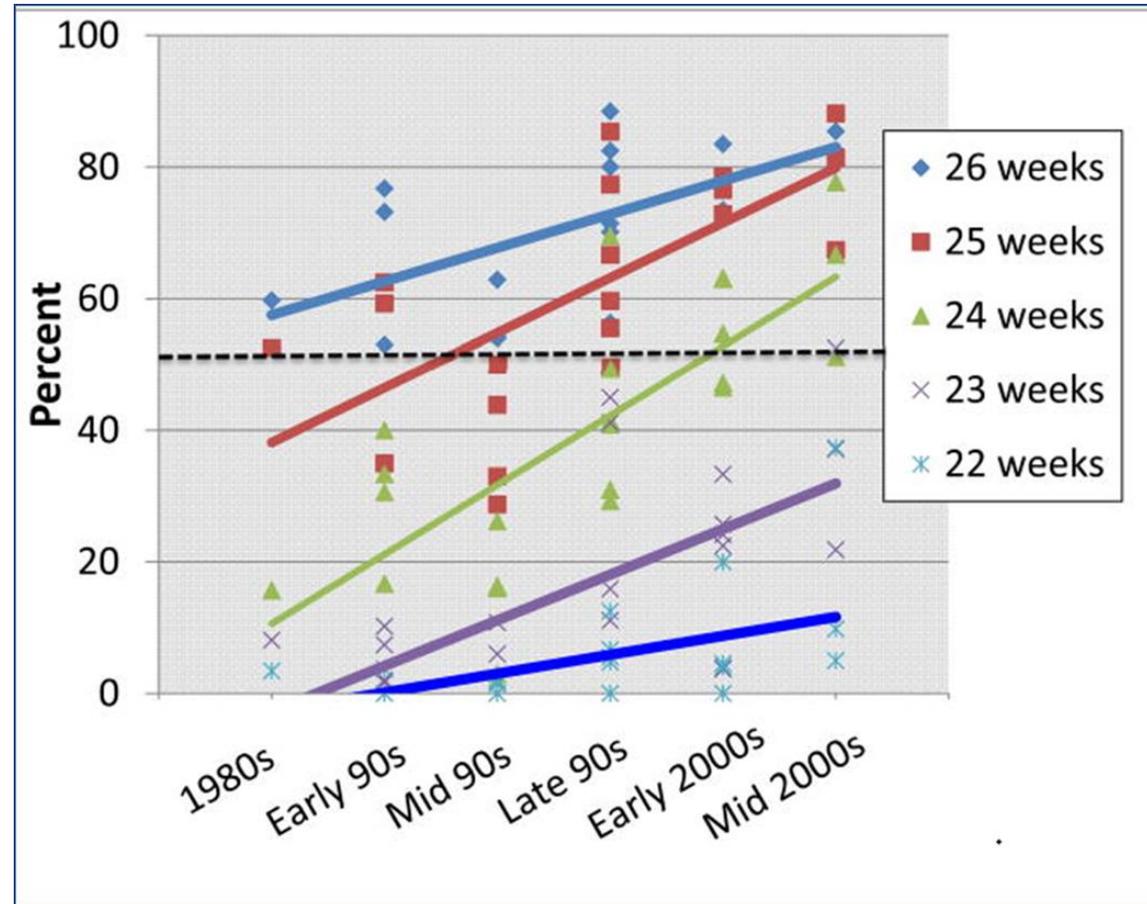
*Pediatrics* 1988;



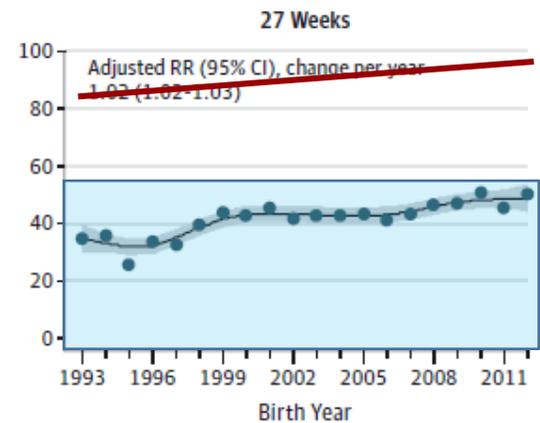
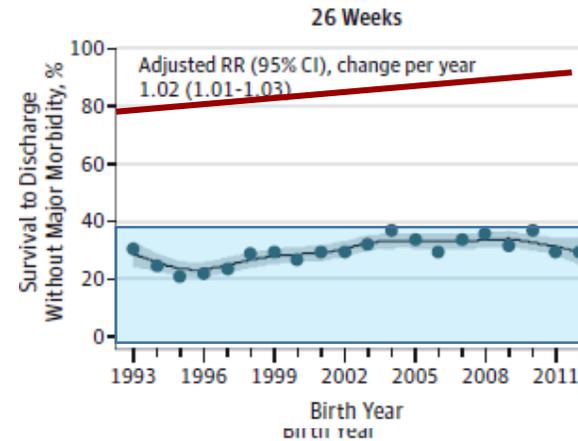
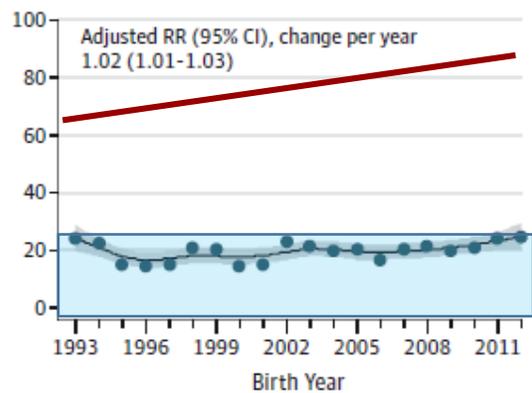
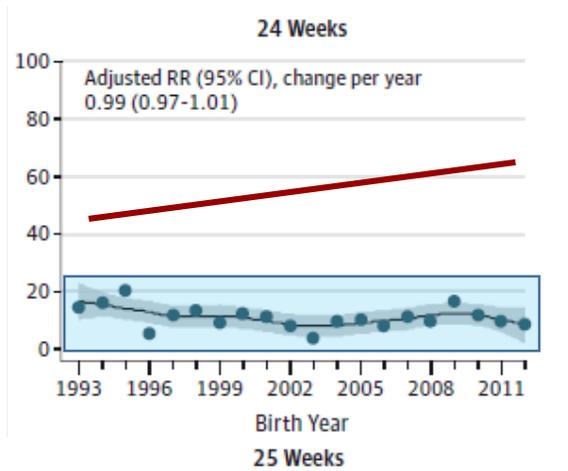
# Neonatologia scienza recente



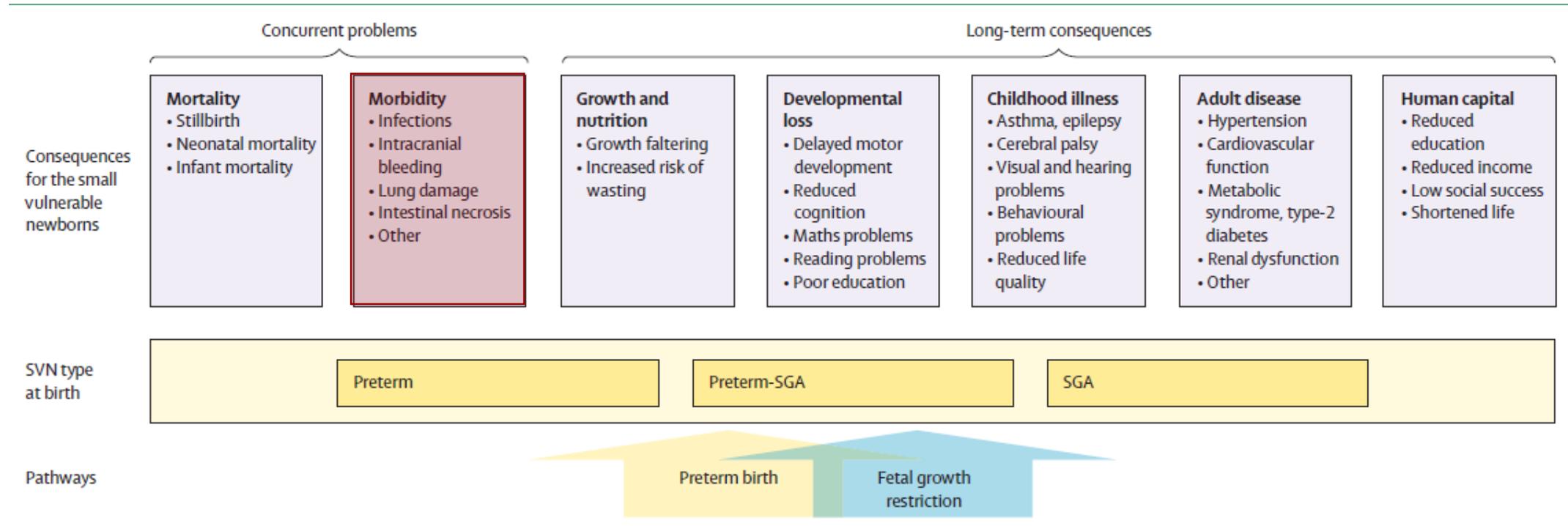
# Sopravvivenza negli anni



# Come si sopravvive?

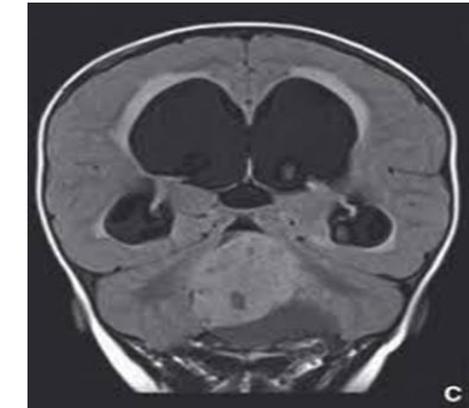
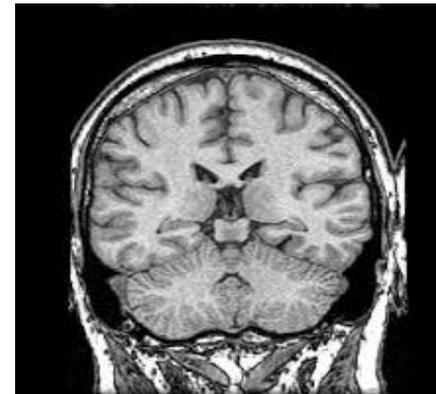
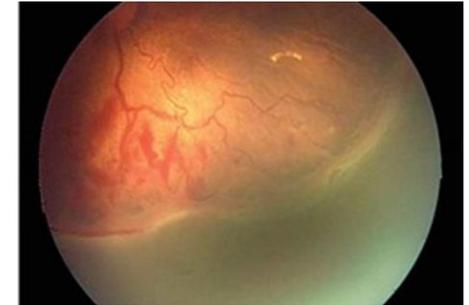
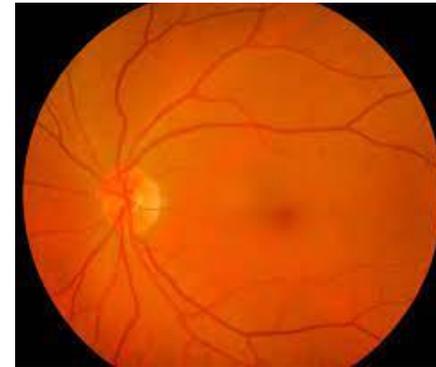
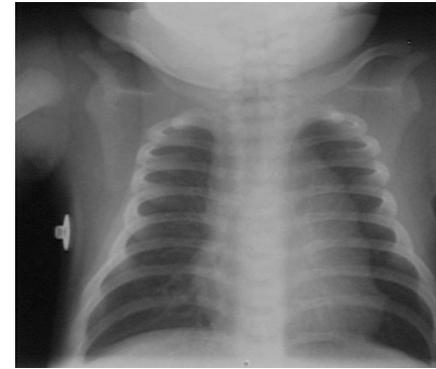


# Le conseguenze della vulnerabilità



# Complicanze a breve termine

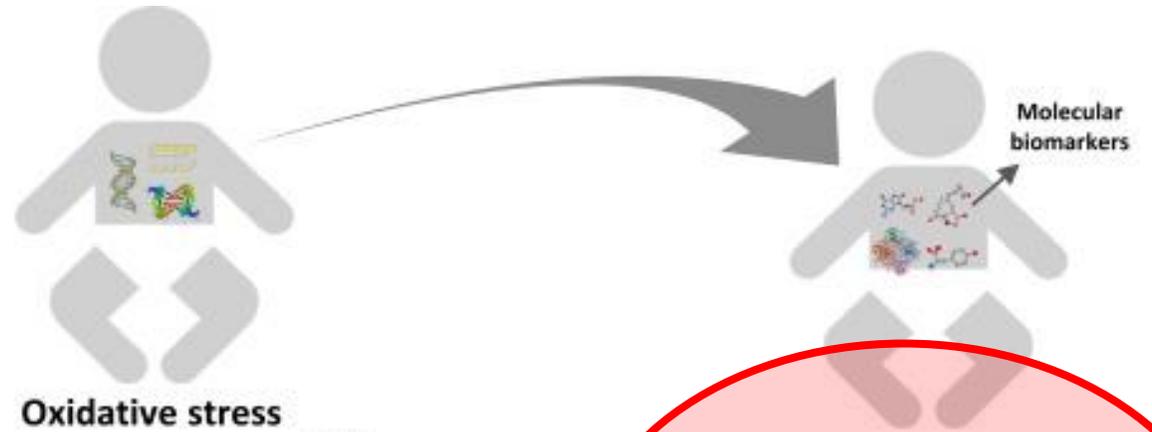
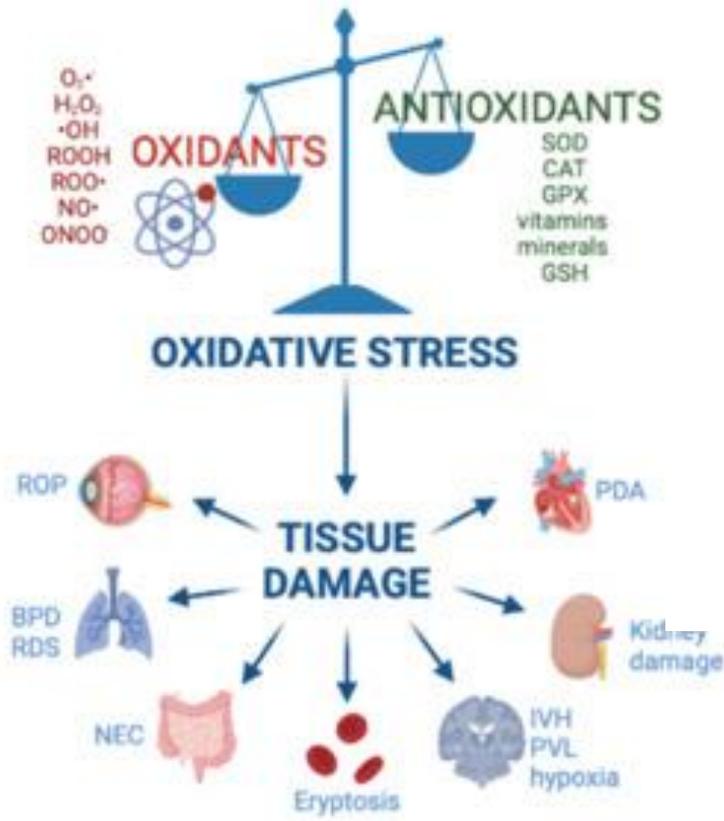
- Malattia polmonare cronica
- Retinopatia prematuro
- Enterocolite necrotizzante
- Infezioni ospedaliere
- Emorragia intracranica
- Leucomalacia periventricolare



# Cosa abbiamo imparato: danno iatrogeno

1. Ventilazione meccanica
2. Ossigeno
3. Cateteri venosi ed arteriosi
4. Terapia antibiotica
5. Scarsa crescita di peso
6. Trasfusione di emocomponenti
7. Interventi chirurgici
8. Farmaci sedativi ed analgesici
9. Ambiente terapia intensiva

# Cosa abbiamo imparato: cause di danno



- 
- A tilted scale diagram where the 'Pro-oxidant events' side is significantly heavier than the 'Antioxidants' side.
- Pro-oxidant events**
    - Immature tissues
    - $O_2$  therapy
    - Hypoxia/reperfusion
    - Formula feeding
    - Parenteral nutrition
    - Infections
  - Antioxidants**
    - Enzymatic & non-enzymatic antioxidants
    - Antenatal & postnatal therapeutic interventions

- 
- A red oval containing a list of oxidative stress-related diseases.
- Oxidative stress-related diseases**
    - Neonatal pulmonary vascular disease
    - Retinopathy of prematurity
    - Hypoxic-ischemic encephalopathy
    - Intraventricular hemorrhage
    - Necrotizing enterocolitis

# Cosa abbiamo imparato: *less is more*

**Gestione dell'insufficienza respiratoria: ridurre incidenza e mitigare danni**

1. Intubazione selettiva

**(2015)**

2. Percentuale O2 durante rianimazione

**(2010)**

3. Saturazione ottimale

**(2015)**

4. Ventilazione «gentile» e ipercapnia permissiva

**(2008)**

5. Somministrazione precoce surfattante

**(2014)**

6. Tecnica di somministrazione surfattante meno invasive

**(2015)**

# Cosa abbiamo imparato: *less is more*

## Gestione del clampaggio del cordone ombelicale in sala parto

Fino agli anni '60 il cordone ombelicale veniva reciso alcuni minuti dopo il parto

*“Another thing very injurious to the child, is the tying and cutting of the navel string too soon; which should always be left till the child has not only repeatedly breathed.*

*As otherwise the child is much weaker than it ought to be...”*

Dr. Erasmus Darwin (1731–1802)

**Ritardato clampaggio del cordone ombelicale**

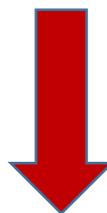
# Cosa abbiamo imparato: *less is more*

## Gestione del clampaggio del cordone ombelicale in sala parto

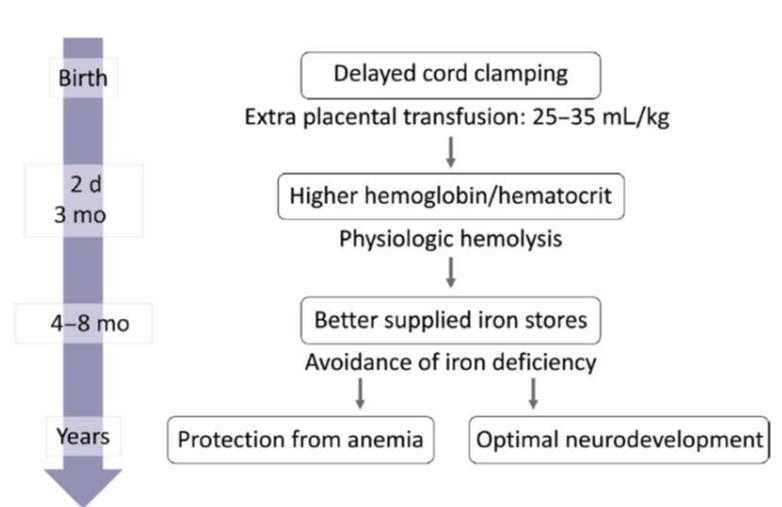
A partire dai primi anni '70 il cordone ombelicale veniva reciso immediatamente dopo il parto

### **Clampaggio immediato del cordone ombelicale**

Dal 2000 nuovi studi



# Cosa abbiamo imparato: *less is more*



***Miglior neurosviluppo a 1 anno di vita nei neonati a termine sani da madri anemiche (paesi a basse risorse)***

***Miglior abilità motoria e funzionamento sociale a 4 anni nei neonati a termine sani (paesi ad alte risorse)***

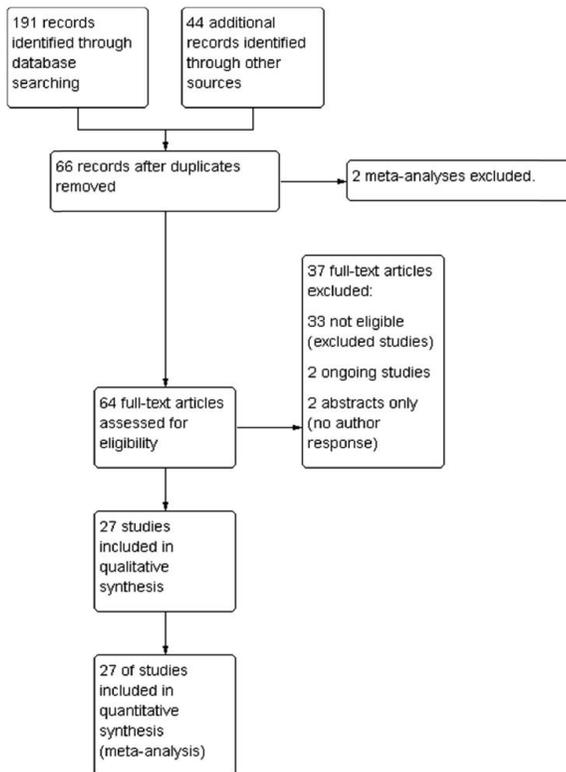
# Cosa abbiamo imparato: *less is more*

## Delayed vs early umbilical cord clamping for preterm infants: a systematic review and meta-analysis

Michael Fogarty; David A. Osborn; Lisa Askie; Anna Lene Seidler; Kylie Hunter; Kei Lui; John Simes; William Tarnow-Mordi

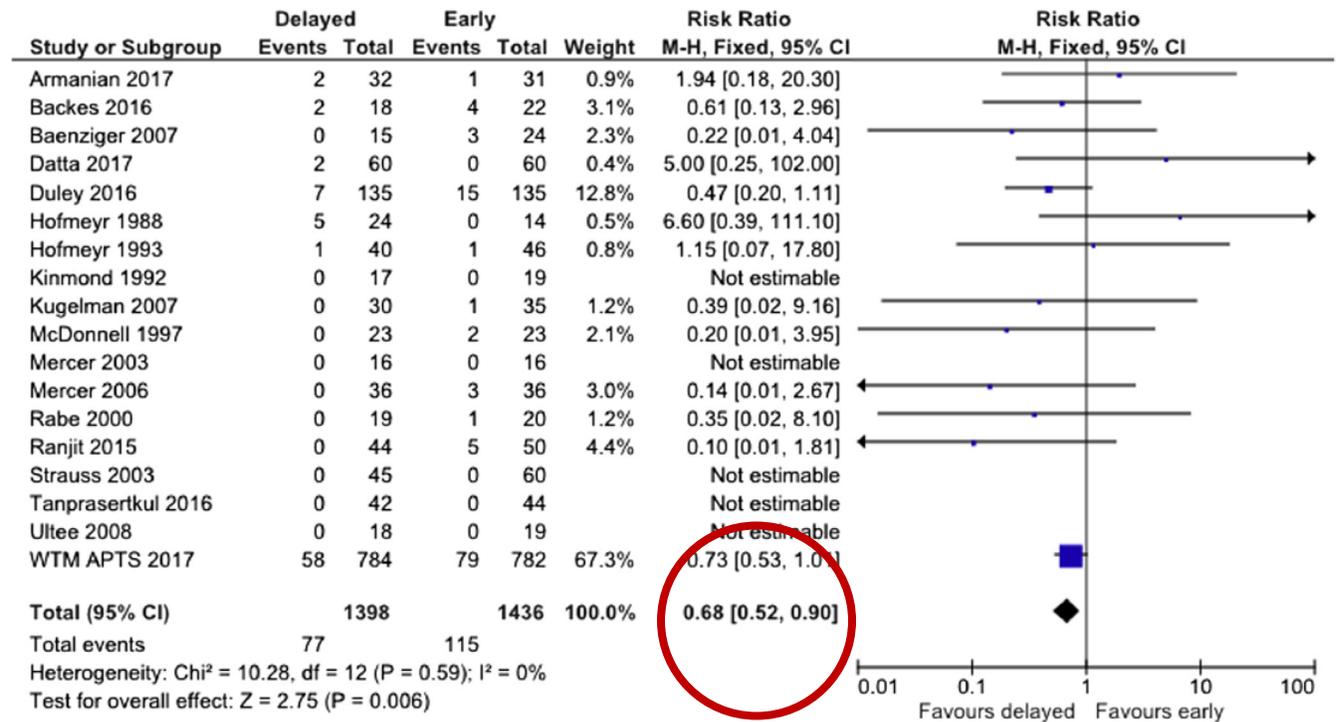


JANUARY 2018 American Journal of Obstetrics & Gynecology



Neonati < 28 settimane, HIGH QUALITY of EVIDENCE: **Mortalità 30%**

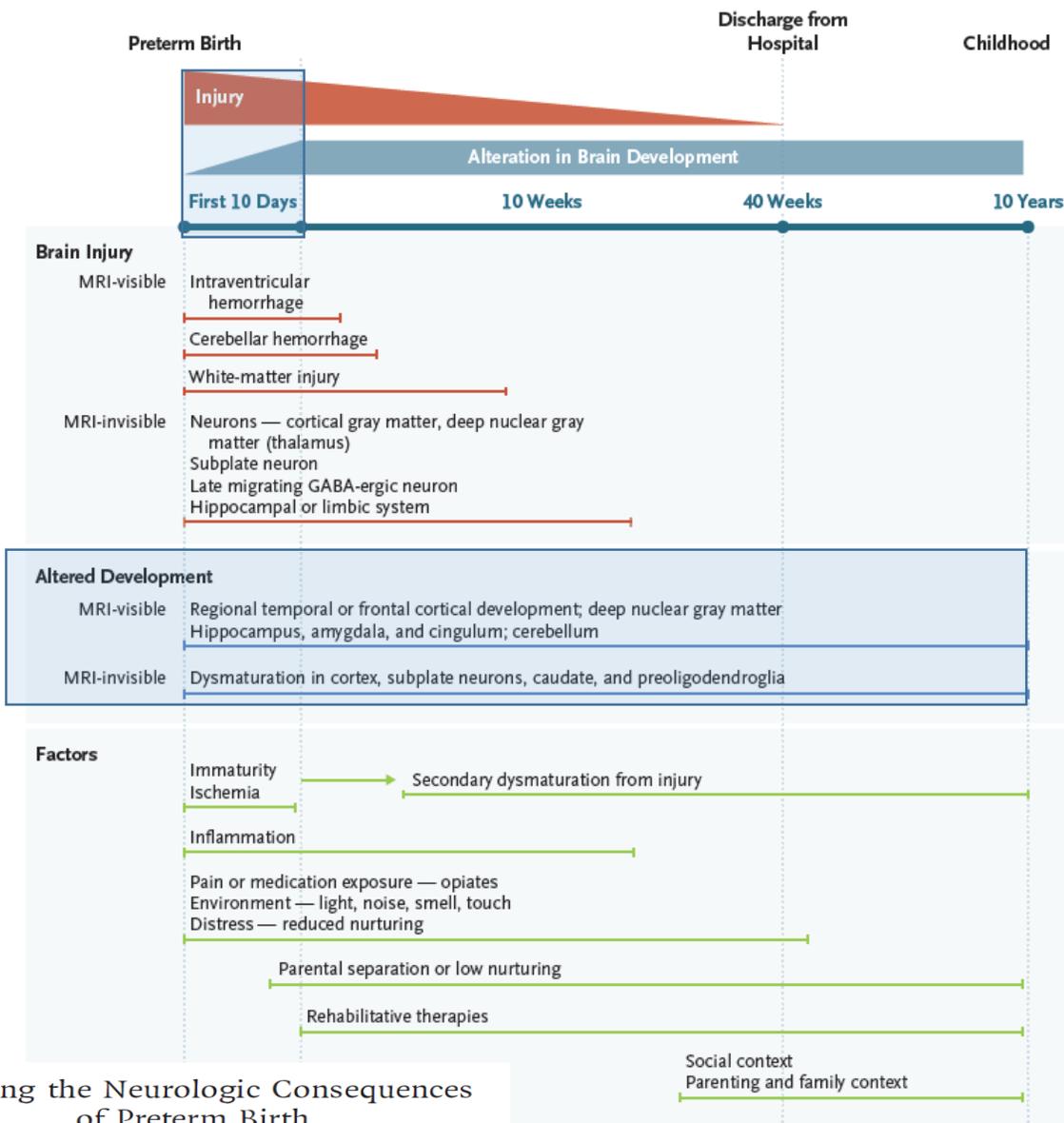
**FIGURE 3**  
Meta-analyses showing effect of delayed clamping on mortality



Meta-analyses showing effect of delayed vs early cord clamping on risk ratio for hospital mortality in 18 trials in 2834 infants <37 weeks' gestation (top) and 3 trials in 996 infants ≤28 weeks' gestation (bottom).

2834 neonati DCC vs ICC infants <37 weeks' gestation.

# Non tutto è iatrogeno: l'alterazione dello sviluppo



A Term Infant



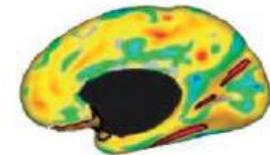
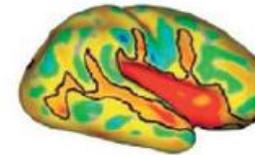
B Preterm Infant at Term-Equivalent Age



C Preterm Infants at Term-Equivalent Age vs. Term Infants

Lateral

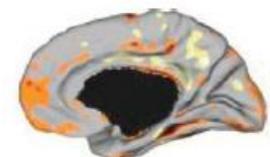
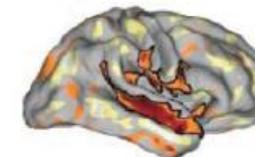
Medial



D Preterm Infants vs. Term Infants, Both at 7 Yr of Age

Lateral

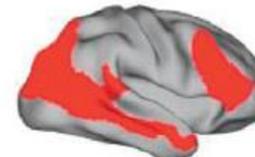
Medial



E Preterm Infants vs. Term Infants, Both at 7 Yr of Age

Lateral

Medial



## Defining the Neurologic Consequences of Preterm Birth

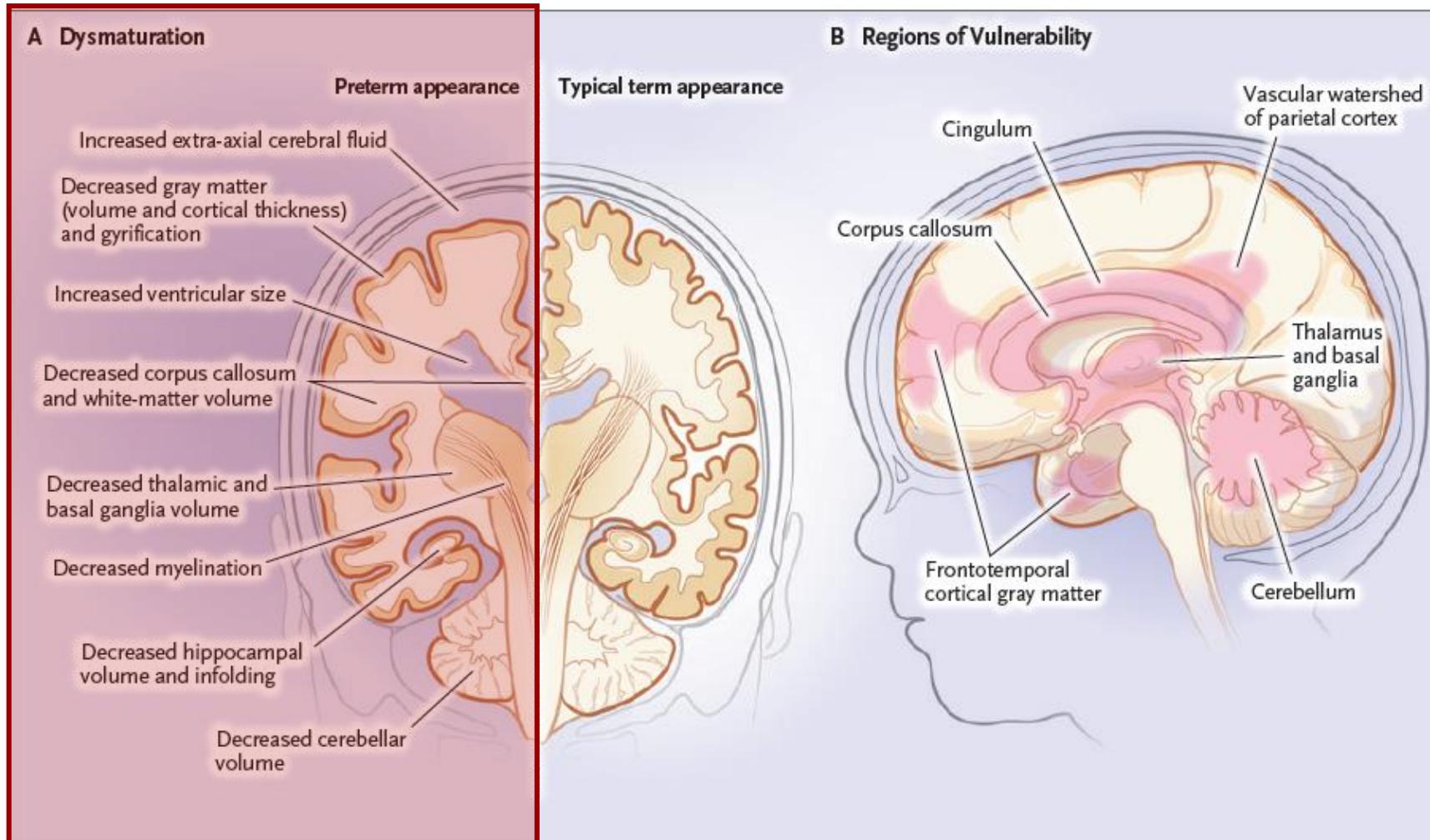
Terrie E. Inder, M.B., Ch.B., M.D., Joseph J. Volpe, M.D., and Peter J. Anderson, Ph.D.

N ENGL J MED 389;5 NEJM.ORG AUGUST 3, 2023

# Defining the Neurologic Consequences of Preterm Birth

Terrie E. Inder, M.B., Ch.B., M.D., Joseph J. Volpe, M.D., and Peter J. Anderson, Ph.D.

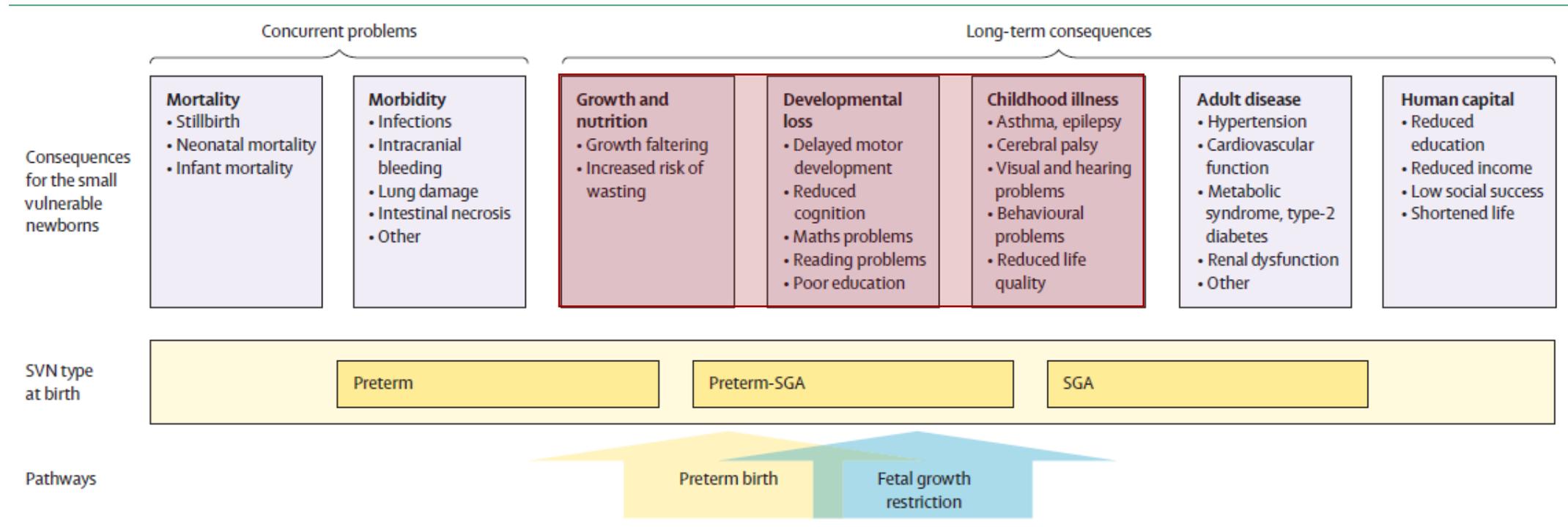
N ENGL J MED 389;5 NEJM.ORG AUGUST 3, 2023



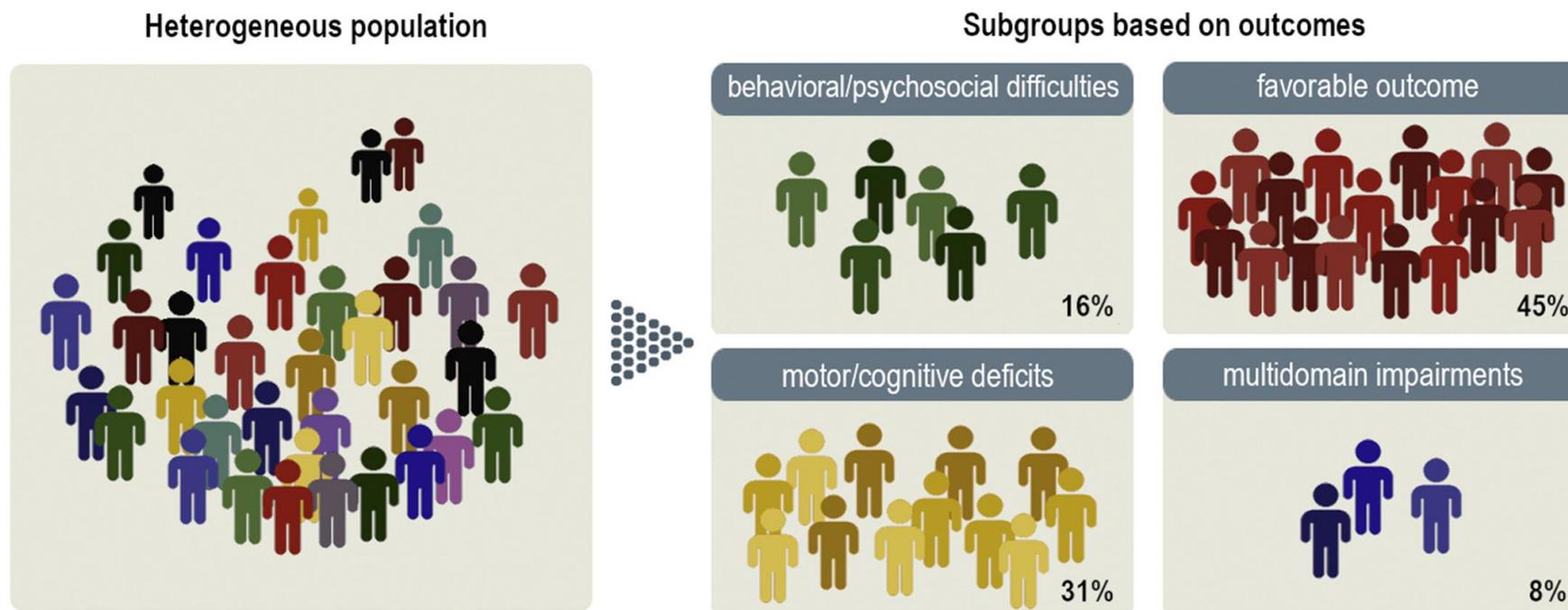
**Figure 3.** Dysmaturation of the Premature Brain as Seen on MRI.

Panel A shows the brain in a preterm infant as compared with the brain in an infant born at term. Regions of vulnerability are shown in Panel B.

# Le conseguenze della vulnerabilità

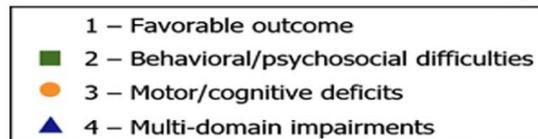
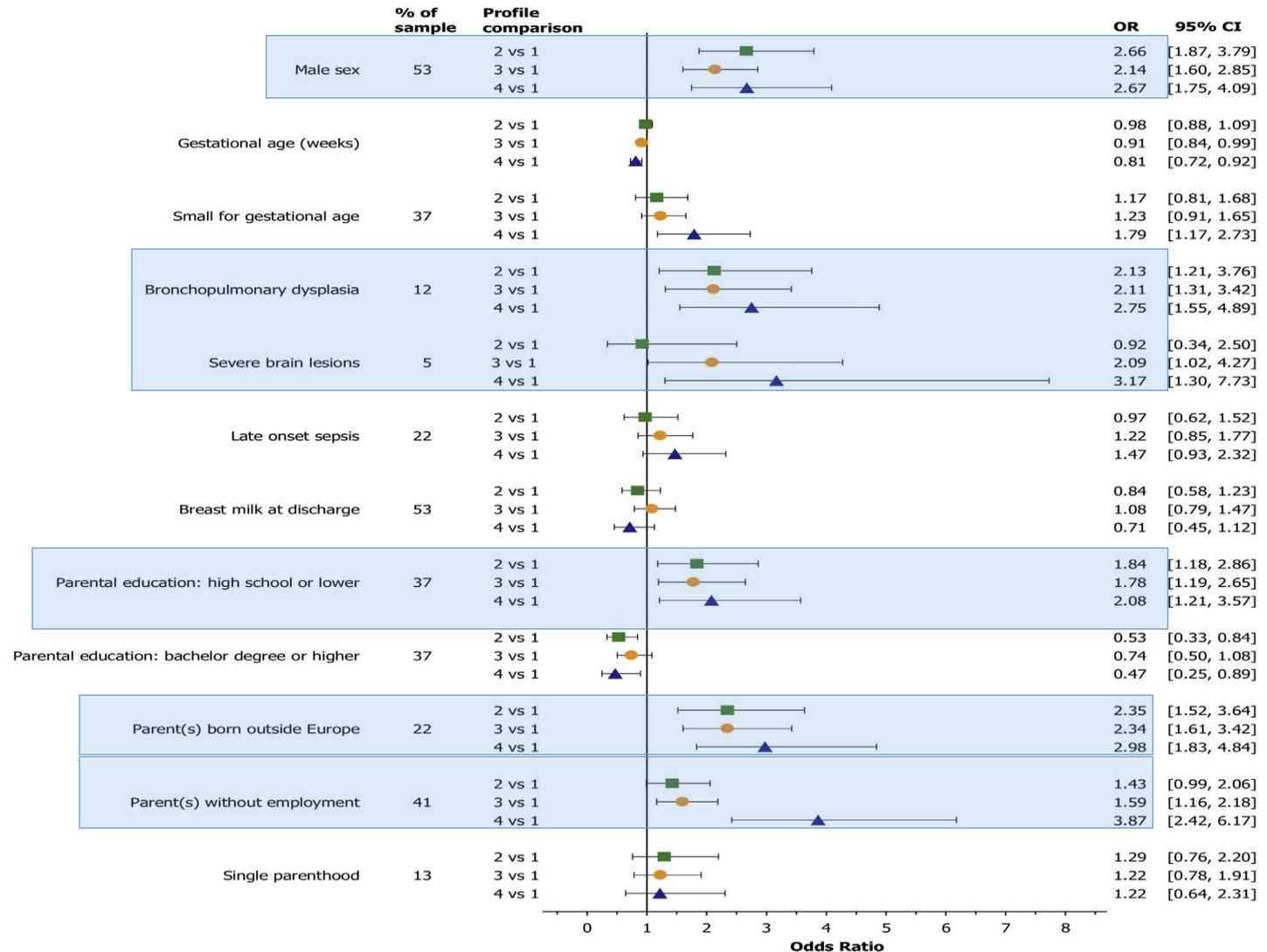
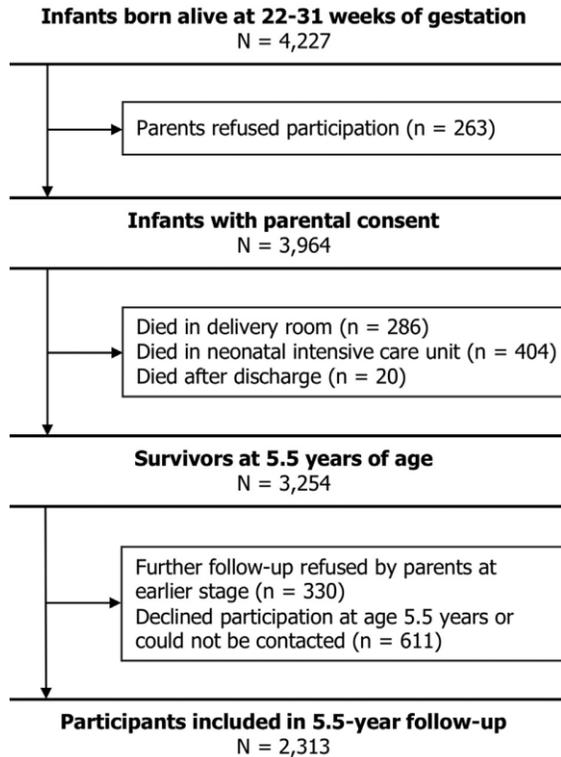


# L'impatto della prematurità nelle epoche successive



Profiles of Functioning in 5.5-Year-Old Very Preterm Born Children in France: The EIPAGE-2 Study

# L'impatto della prematurità nelle epoche successive



# La neuro-protezione: quali strumenti?



**milk intake in**

**ANNALS IN PERINATOLOGY 45 (2021)**

**ent for hospitalised newborn infants  
ationale, methods and first  
sive care unit design**

**ACTA PÆDIATRICA**  
NURTURING THE CHILD



# La neuro-protezione

**COVID-19**

## Zero separation. Together for better care!

Keep preterm and sick babies close to their parents.

#TogetherForBetterCare  
#ZeroSeparation

Increased ingestion of breastmilk in preterm babies is associated with **better mental outcome and movement development** at 30 months of age.<sup>3</sup>

Exclusive breastfeeding in the first 5 months of life, **decreases infant mortality** up to 14 fold versus no breastfeeding.<sup>1</sup>

**FIRST 5 MONTHS OF LIFE**

**THE BENEFITS OF BREASTFEEDING**

Feeding mother's own milk **decreases the risk for Necrotising Enterocolitis (NEC), sepsis or infant mortality by 50%** in preterm babies.<sup>2</sup>

**50%**  
↓  
NECROTISING ENTEROCOLITIS (NEC)  
SEPSIS  
INFANT MORTALITY

1. Sankar MJ. Acta Paediatr 104, 3-13 (2015)  
2. Corpeleijn WE. Neonatology 102, 276-281 (2012)  
3. Vohr BR. Pediatr 120, e953-e959 (2007)



L'Individualized Infant and Family-Centred Developmental Care è un insieme di interventi il cui obiettivo primario è quello di **ridurre lo stress del neonato prematuro** durante il periodo di degenza in TIN. Prevede il **coinvolgimento precoce dei genitori** nell'assistenza, la **regolazione del macro e micro-ambiente** (luce, temperatura, rumore, contenimento del neonato), la **cura posturale**, il metodo **marsupio**. Queste procedure sono molto importanti al fine di ridurre lo stress del neonato e **favorirne lo sviluppo neuromotorio**.

# La neuro-protezione

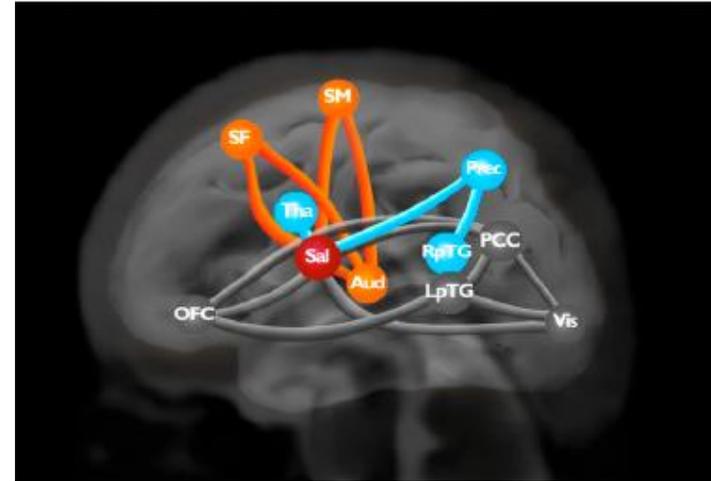


## Kangaroo-mother care



Summary of findings table 1. Kangaroo mother care compared with conventional newborn care in preterm or low birth weight infants					
<i>Patient or population:</i> preterm or low birth weight infants					
<i>Setting:</i> Hospital or community/home					
<i>Intervention:</i> Kangaroo mother care					
<i>Comparison:</i> Conventional newborn care					
Outcomes	No of participants (studies) Follow-up	Certainty of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
				Risk with conventional neonatal care	Risk difference with Kangaroo mother care
Mortality during birth hospitalisation or 28 days of age or 40 weeks' PMA	10 505 (12 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH*	<b>RR 0.68</b> (0.53 to 0.87)	28 per 1000	nine fewer per 1000 (from 13 fewer to four fewer)
Severe infection or sepsis until latest follow-up	9847 (9 RCTs)	⊕⊕⊕O MODERATE†	<b>RR 0.85</b> (0.79 to 0.92)	215 per 1000	32 fewer per 1000 (45 fewer to 17 fewer)
Hypothermia by discharge or 40 weeks' PMA or 28 days after birth	1169 (11 RCTs)	⊕⊕⊕O MODERATE‡§	<b>RR 0.32</b> (0.19 to 0.53)	257 per 1000	175 fewer per 1000 (from 208 fewer to 121 fewer)
Weight gain at latest follow-up (g/d)	1198 (11 RCTs)	⊕⊕OO LOW§¶	–	Mean weight gain at latest follow-up was 17 grams/day	MD 4.08 g/day higher (2.3 higher to 5.86 higher)
Exclusive breastfeeding at discharge or at 40 to 41 weeks' PMA or at 28 days of age	9983 (9 RCTs)	⊕OOO VERY LOW§**	<b>RR 1.48</b> (1.44 to 1.52)	546 per 1000	262 more per 1000 (from 240 more to 284 more)
Neurodevelopmental outcome at 12 months' using BSID-III (stable LBW infants)	516 (1 RCT)	⊕⊕OO LOW†††§§	<i>Post-hoc equivalence testing using two one-sided tests of equivalence (TOST) demonstrated that composite scores for cognitive, language, and motor domains at 12 months among the study arms were statistically equivalent</i>		

# La neuro-protezione



## Music in premature infants enhances high-level cognitive brain networks

PNAS | June 11, 2019 | vol. 116 | no. 24 | 12103-12108

L: Lara Lordier<sup>a,b,1</sup>, Djalel-Eddine Meskaldji<sup>a,c,1</sup>, Frédéric Grouiller<sup>d</sup>, Marie P. Pittet<sup>a</sup>, Andreas Vollenweider<sup>a</sup>, Lana Vasung<sup>a</sup>, Ci Cristina Borradori-Tolsa<sup>a</sup>, François Lazeyras<sup>e</sup>, Didier Grandjean<sup>b,d</sup>, Dimitri Van De Ville<sup>e,f</sup>, and Petra S. Hüppi<sup>a,2</sup>

La musica ha migliorato la connettività all'interno di aree cerebrali implicate in funzioni cognitive di ordine superiore, abitualmente alterate nei neonati prematuri.

# E gli altri neonati prematuri?

Classification of neonates at birth based on GA or weight.

---

## Gestational Age (GA)

---

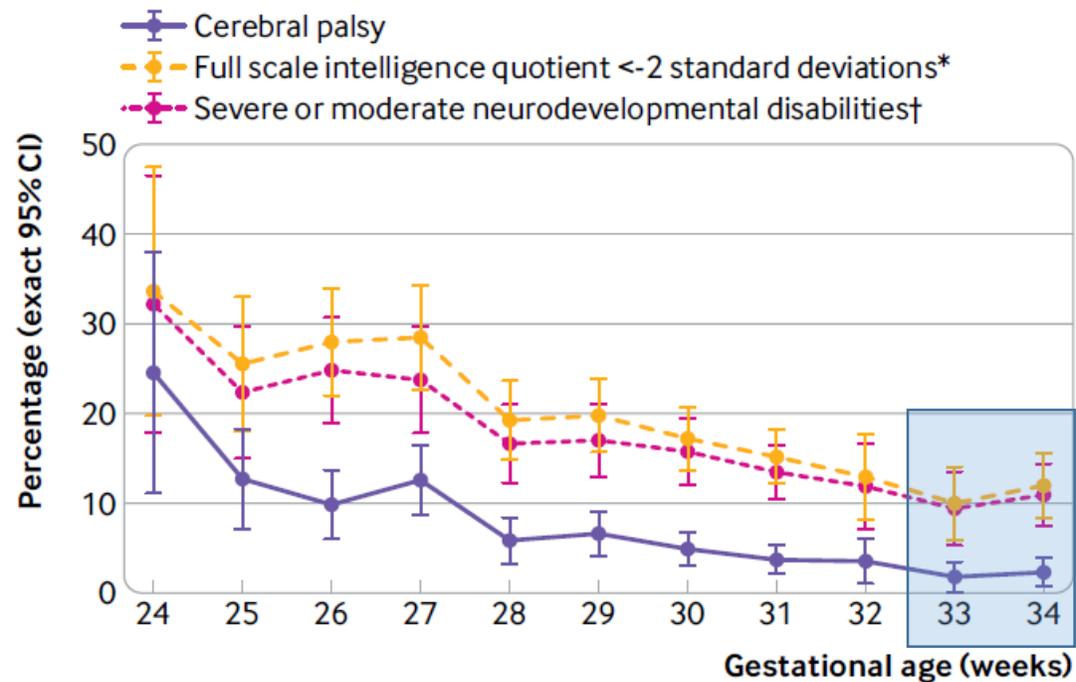
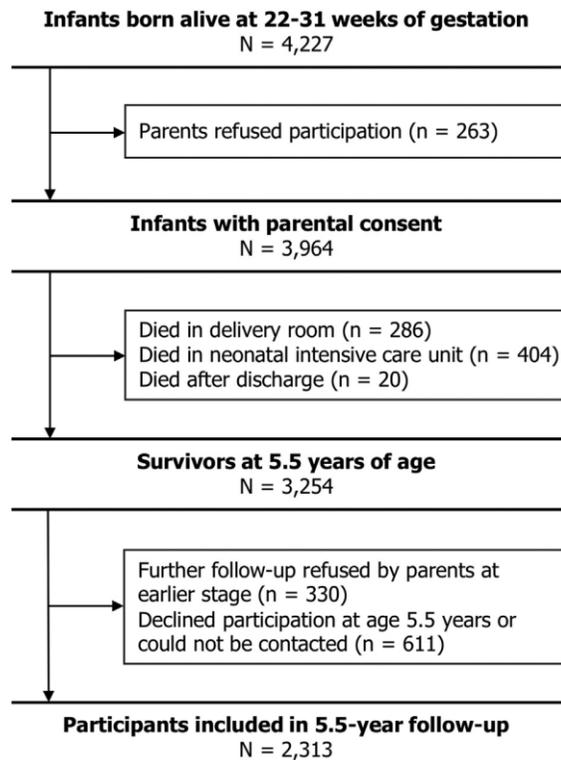
- Preterm: < 37 completed weeks or 259 days from onset of LMP
  - Extreme preterm: < 28 weeks
  - Very preterm: 28<sup>0/7</sup> - 31<sup>6/7</sup>
  - Moderate preterm: 32<sup>0/7</sup> - 33<sup>6/7</sup>
  - Late preterm: 34<sup>0/7</sup> - 36<sup>6/7</sup>
- Term: 37<sup>0/7</sup> - 41<sup>6/7</sup> weeks
  - Early term - 37<sup>0/7</sup> - 38<sup>6/7</sup>
  - Full term - 39<sup>0/7</sup> - 40<sup>6/7</sup>
  - Late term - 40<sup>6/7</sup> - 41<sup>6/7</sup>
- Post term: > 42<sup>0/7</sup> weeks



Circa 20.000/anno in Italia

# E gli altri neonati prematuri?

## Disordini neuro-evolutivi del neonato prematuro



# E gli altri neonati prematuri?

---

## Late preterm a scuola

### *School testing results*

increased needs for an individualized education plan and special education enrollment. This demonstrates that LPI have academic challenges that persist through elementary school.

### *Intelligence quotient (IQ) scores*

exhibited lower levels of cognitive performance and higher levels of behavioral problems. With respect to cognitive performance, LPI had two to three times the risk of exhibiting full-scale IQ and performance IQ scores < 85, a threshold that marks borderline intellectual func-

### *Social/behavioral outcomes*

that children born at 32–35 weeks gestation (70% were 34 and 35 weeks gestation) had higher scores on all syndrome scales, including internalizing, externalizing, and total problems than term-born con-

Le aree cognitive interessate includono le funzioni esecutive, le capacità di alfabetizzazione, la memoria verbale, l'attenzione, l'elaborazione, la velocità e il rendimento scolastico complessivo.

# I costi economici della prematurità

Gestational age and hospital admission costs from birth to childhood: a population-based record linkage study in England *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2023*

**Rimborso regionale**

< 1000 gr: 55.000 euro

**Objective** To examine the association between gestational age at birth and hospital admission costs from birth to 8 years of age.

**Setting** National Health Service (NHS) hospitals in England, UK.

**Participants** 1 018 136 live, singleton births in NHS hospitals in England between 1 January 2005 and 31 December 2006.

200-300 milioni/euro anno in Italia

	1-year total			5-year total			8-year total		
	Mean	95% CI	P value	Mean	95% CI	P value	Mean	95% CI	P value
<28	71 997	70 866 to 73 097	<0.0001	78 432	77 164 to 79 818	<0.0001	80 559	79 238 to 82 019	<0.0001
28–29	41 484	40 843, 42 135	<0.0001	44 846	44 097 to 45 584	<0.0001	46 499	45 705, 47 291	<0.0001
30–31	26 663	26 310 to 26 989	<0.0001	28 991	28 551 to 29 440	<0.0001	30 126	29 612 to 30 605	<0.0001
32	18 609	18 313 to 18 899	<0.0001	21 013	20 613 to 21 447	<0.0001	21 961	21 550 to 22 409	<0.0001
39	955	940 to 970	<0.0001	1689	1669 to 1710	<0.0001	2085	2061 to 2107	<0.0001
40	848	837 to 861	Reference	1530	1512 to 1547	Reference	1894	1874 to 1912	Reference

## Cosa possiamo fare?

---

Prevenzione terziaria: prevenzione degli esiti di una malattia, delle complicanze e delle probabilità di morte.

Con prevenzione terziaria si intende anche la gestione dei deficit e delle disabilità funzionali conseguenziali ad uno stato patologico o disfunzionale.



# Follow-up

# I neonati prematuri: il follow-up a chi è rivolto?

---

**1. Indispensabile** per neonati < 1000 grammi e/o EG < 28 settimane

Vohr Rb et al. J Ped 2012

**2. Raccomandabile** per neonati < 1500 grammi e/o EG < 30 settimane

Vermont Oxford network 2015

**Idealmente tutti i vulnerabili!**

# I neonati prematuri: perchè il follow-up?

---

## *Carta dei diritti del bambino nato prematuro*

Art. 6

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

Art. 7

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

Art. 8

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

Art. 9

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

Art. 10

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

# I neonati prematuri: perchè il follow-up?

---

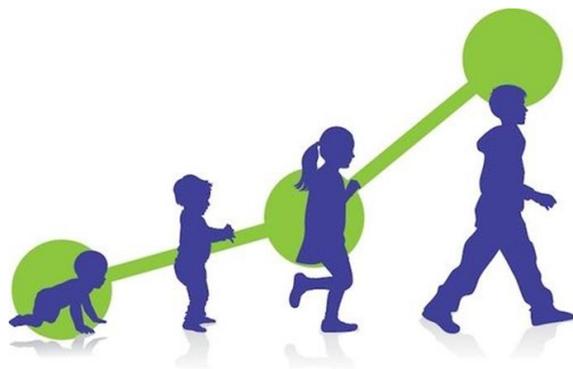
Problematiche associate alla prematurità:

1. Cognitive
2. Neurosensoriali
3. Comportamentali
4. Motorie
5. Respiratorie
6. Nutrizionali
7. Cardio-circolatorie
8. Renali



## Approccio multidisciplinare

Neonatologo  
Neurologo  
Fisiatra  
Dietista  
Psicomotricista  
Oculista  
Chirurgo  
Pneumologo  
Cardiologo  
Otorino  
PEDIATRA LIBERA SCELTA



### Follow up Sequele maggiori

- DEFICIT GRAVI DI CRESCITA
- PNEUMOPATIA CRONICA
- PCI paralisi cerebrale moderata o severa con GMFCS (gross motor function classification system)  $\geq 2$
- DISABILITA' INTELLETTIVA score cognitivi alla Bayley III  $<70$  e GMFCS  $\geq 2$
- ESITI NEUROSENSORIALI GRAVI (visione con deficit  $<1/10$  bilaterale, deficit uditivo permanente che non permette al bambino di comunicare nonostante protesi o impianto cocleare)

## I neonati prematuri: le tappe del follow-up?

---

### Follow up Sequele minori

Davvero minori?

- AUMENTATA MORBILITA' (ri-ospedalizzazione)
- DISTURBI DELLE FUNZIONI ADATTIVE (disturbi del sonno, dell'alimentazione e del controllo sfinterico)
- DISTURBI DELLA SFERA MOTORIA E POSTURALE (clamsiness): goffaggine, problemi di coordinazione, problemi organizzativi del movimento e del gesto, anomalie posturali e morfologiche, plagiocefalia
- DISTURBI DEL COMPORTAMENTO (behavoiural disturbances): disordini della sfera tonico-emozionale, iperattività o inibizione
- DIFFICOLTA' DI APPRENDIMENTO (learning disabilities): difficoltà di apprendimento, di organizzazione visuo-spaziale e percettiva

# I neonati prematuri: il follow-up ideale



Sistema Socio Sanitario



Regione  
Lombardia

ATS Pavia



doctor



Pediatra

Fisiatra

Cardiologo

Pneumologo

Psicologo

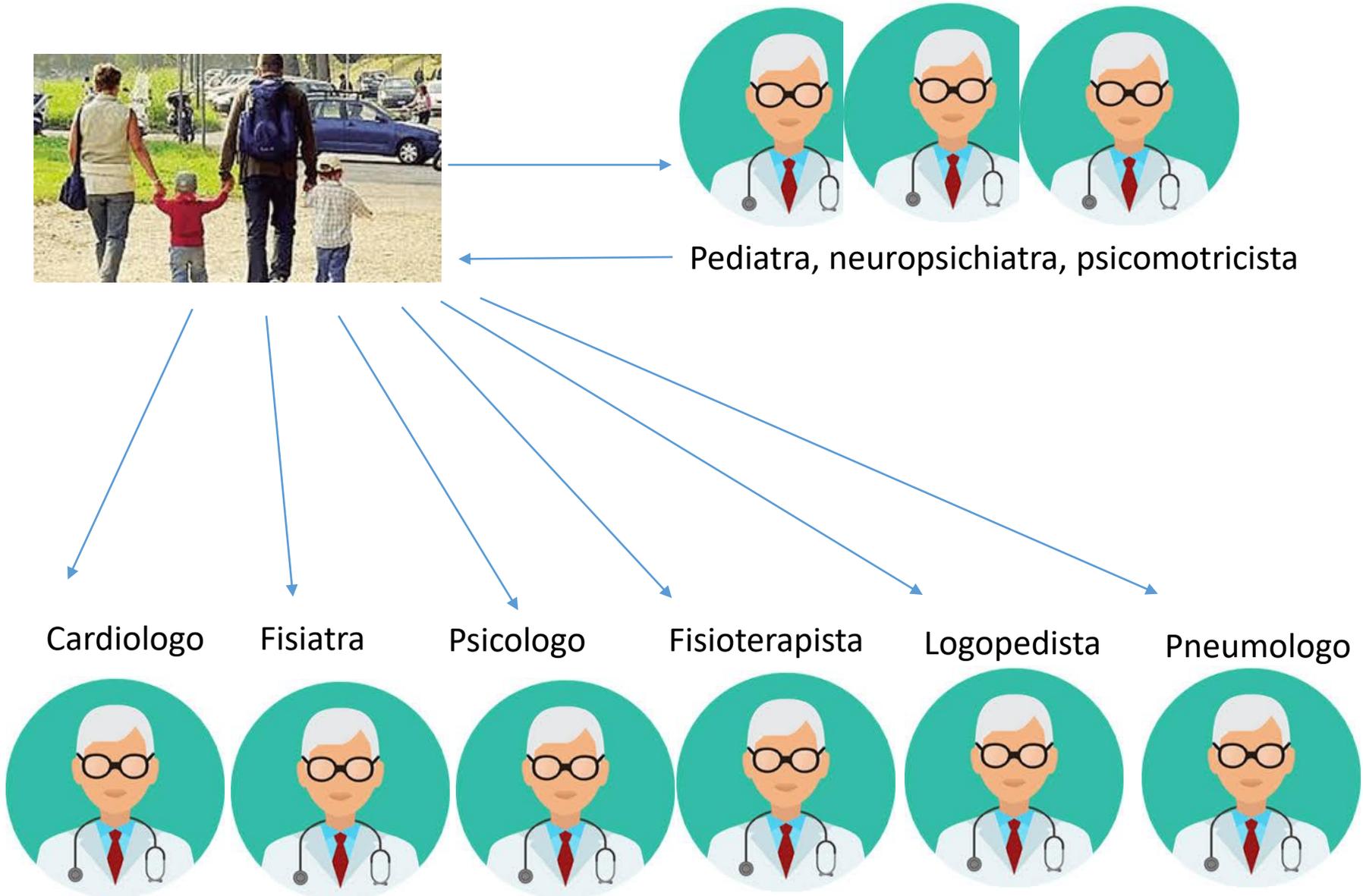
Infermiere pediatrico

Psicomotricista

Logopedista

Fisioterapista

# I neonati prematuri: il follow-up reale



# I neonati prematuri: il follow-up reale

---



Fisioterapista sul territorio  
Psicomotricista sul territorio  
Logopedista sul territorio  
Infermiere a domicilio



**Strutture sotto-dimensionate o assenti**  
**Personale non formato**

**Difficoltà socio-economiche famiglia**



Disparità di trattamento  
Impatto sulla famiglia  
Presa in carico ospedaliera ove possibile

## I neonati prematuri: cambiare il paradigma

---

Fisioterapista a domicilio  
Psicomotricista a domicilio  
Logopedista a domicilio  
Infermiere a domicilio



Cost-benefit analysis of home visiting to reduce infant mortality among preterm infants

Il programma ha ridotto il rischio di mortalità infantile nel primo anno di vita

Benefici superiori ai costi del programma

## I neonati prematuri: la situazione italiana (2019)

---

Indagine Nazionale sui Servizi di Follow-up del neonato pretermine e/o a rischio

Response rate: 85% (106 TIN su 124)

Quasi la totalità dei centri risulta avere attivo un servizio per il Follow-up del neonato pretermine da più di cinque anni (93%). Tali servizi vengono per lo più finanziati dal Sistema Sanitario Nazionale (SSN) (80%). In misura minore ricevono risorse dal SSN e da enti privati/associazioni in maniera combinata (20%). Le Delibere Regionali non regolano quasi mai le attività dei Servizi di Follow-up (87%).

Si conferma il ruolo centrale dell'equipe multidisciplinare. Infatti, per più della metà dei casi il team di Follow-up è composto da neonatologo, infermiere e neuropsichiatra infantile. Per più del 20% dei centri, ne fanno parte anche il fisioterapista, lo psicologo e il neuropsicomotricista. Meno frequentemente (<20%) fanno parte del team di Follow-up il logopedista, il fisiatra, il pediatra e la segreteria. I responsabili dei servizi di Follow-up sono generalmente neonatologi (88%). Per quasi la totalità dei centri, il contatto con il Pediatra di Famiglia avviene in maniera occasionale o non strutturata, nel 30% dei casi alla dimissione.

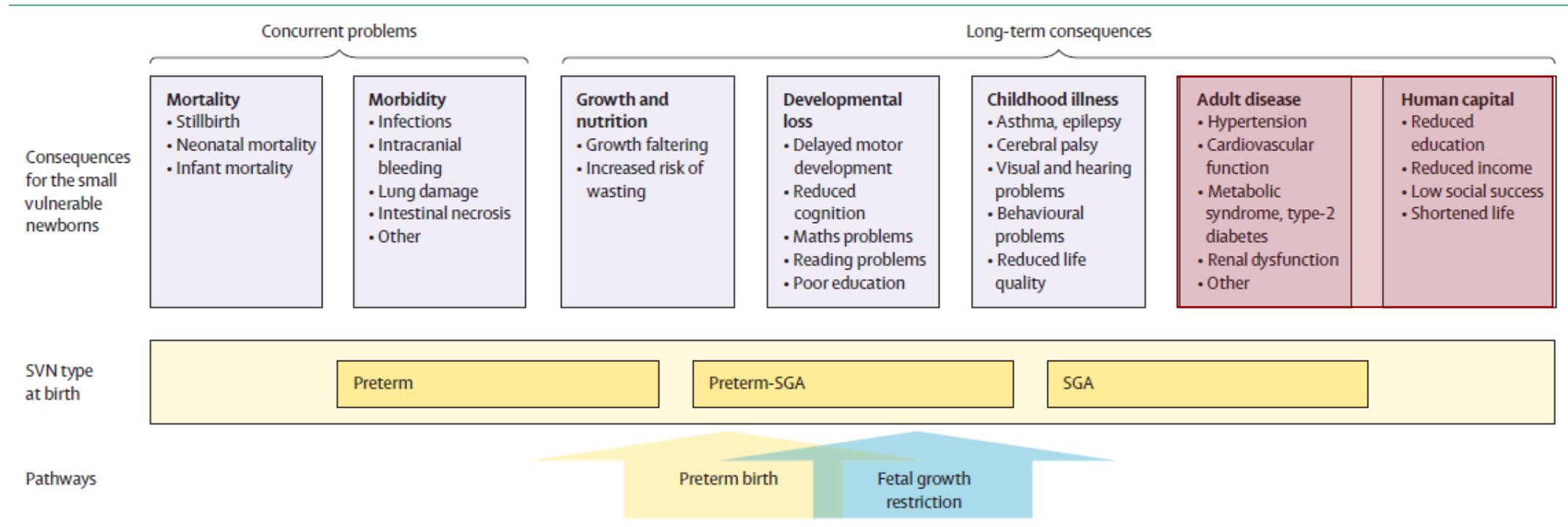
## I neonati prematuri: la situazione italiana (2019)

---

Nel 2018, il 25% delle TIN ha arruolato più di 100 neonati, il 37% tra i 50 ed i 100 ed il 33% tra i 20 ed i 50. Il servizio di Follow-up è stato garantito nella maggior parte dei centri fino ai 2-3 anni di età del bambino. Solo il 15% prolunga il Follow-up fino ai 4-6 anni ed il 5% anche dopo i 6 anni di età.



# Le conseguenze della vulnerabilità



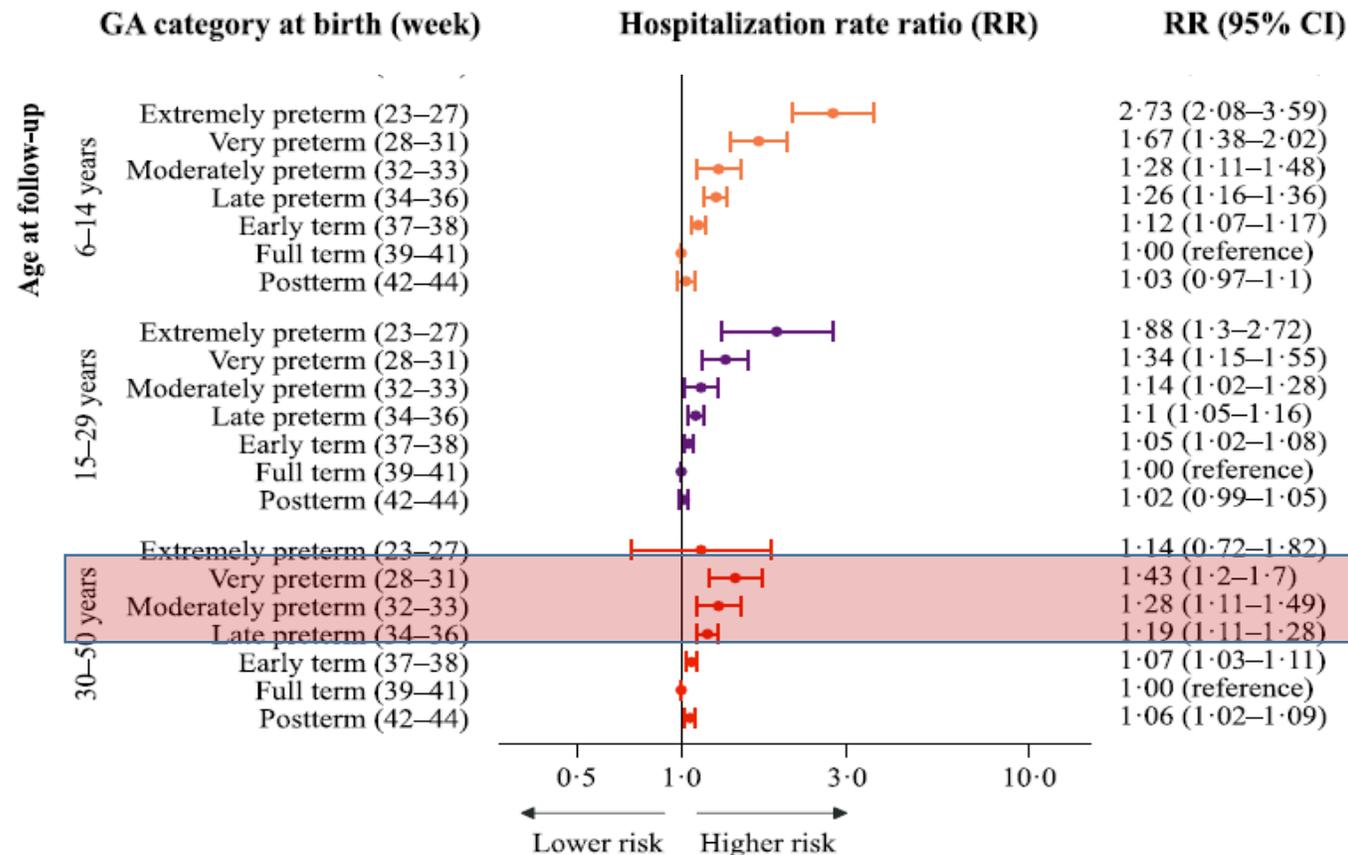
### Preterm birth and the risk of chronic disease multimorbidity in adolescence and early adulthood: A population-based cohort study PLOS ONE 2021

Our findings, based on nationwide register data in Finland, suggest that compared to individuals born full-term, preterm born individuals have ~1.5- to 7-fold increased risks of chronic disease multimorbidity in adolescence and 1.2- to 3-fold increased risk of multimorbidity in early adulthood, with the estimated risks increasing in a dose-response manner with increasing prematurity. The risk patterns were broadly similar in males and females. There was also some

# Gli adulti nati pretermine

## Gestational age at birth and hospitalisations for infections among individuals aged 0–50 years in Norway: a longitudinal, register-based, cohort study

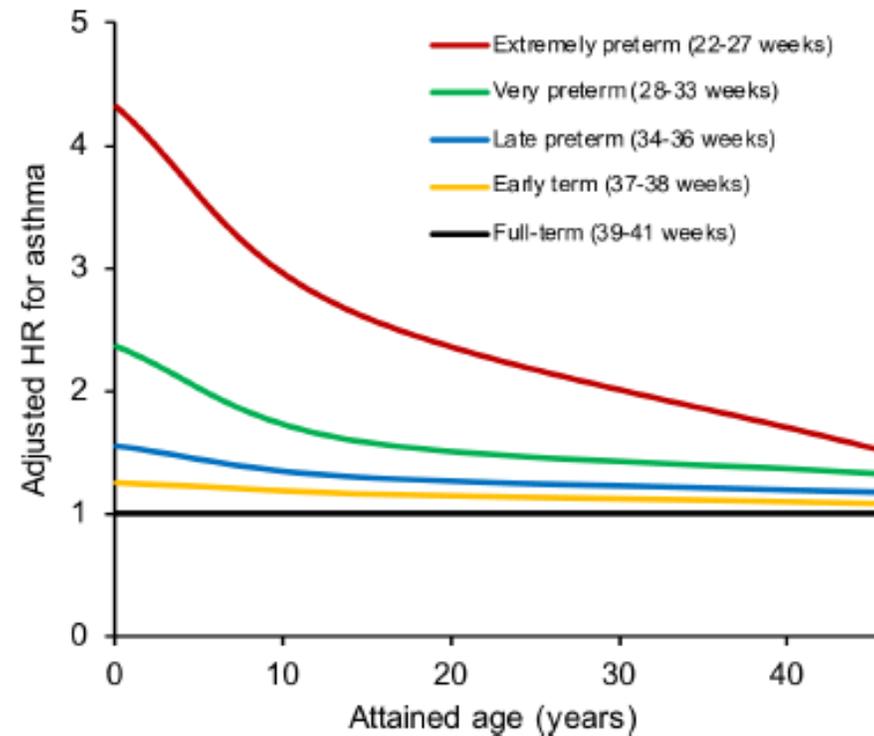
eClinicalMedicine  
2023;62: 102108



# Gli adulti nati pretermine

Preterm or early term birth and long-term risk of asthma into midadulthood: a national cohort and cosibling study

Crump C, et al. *Thorax* 2023,



**Figure 1** Adjusted HRs for asthma by gestational age at birth compared with full-term birth, Sweden, 1973–2018.

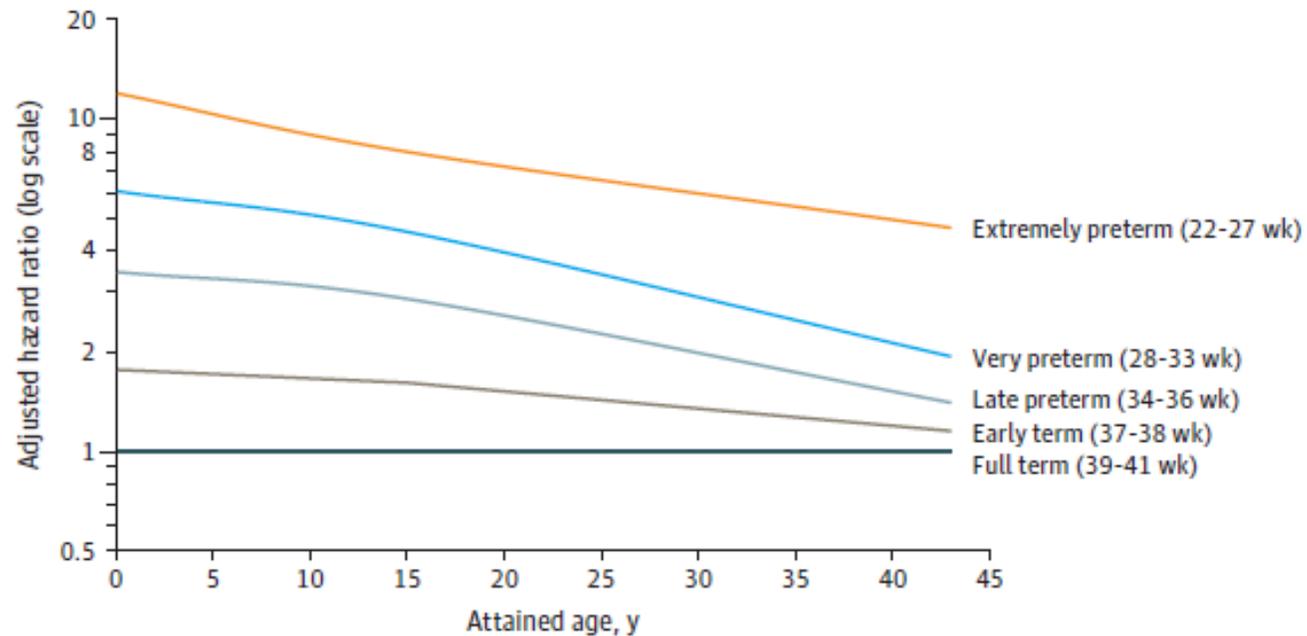
# Gli adulti nati pretermine

JAMA Pediatrics | Original Investigation

## Association of Preterm Birth With Long-term Risk of Heart Failure Into Adulthood



Figure 1. Adjusted Hazard Ratios for Heart Failure by Gestational Age at Birth Compared with Full-term Birth, Sweden, 1973 Through 2015



## Stroke Risks in Adult Survivors of Preterm Birth

National Cohort and Cosibling Study

*Stroke*. 2021;



**Table 3. Associations Between Gestational Age at Birth (1973–1994) and Risk of Hemorrhagic or Ischemic Stroke (1991–2015), Sweden**

	Cases	Rate†	Unadjusted	Adjusted*	
			HR (95% CI)	HR (95% CI)	P value
<b>Hemorrhagic stroke</b>					
Preterm (<37 wk)	156	12.1	1.20 (1.02–1.42)	1.15 (0.97–1.35)	0.10
Early preterm (<34 wk)	40	15.0	1.51 (1.10–2.06)	1.42 (1.04–1.94)	0.03
Late preterm (34–36 wk)	116	11.3	1.13 (0.93–1.36)	1.08 (0.89–1.30)	0.44
Early term (37–38 wk)	469	10.5	1.05 (0.95–1.17)	1.02 (0.92–1.13)	0.73
Full-term (39–41 wk)	1199	10.2	Reference	Reference	
<b>Ischemic stroke</b>					
Preterm (<37 wk)	104	8.0	1.35 (1.11–1.66)	1.31 (1.07–1.60)	0.009
Early preterm (<34 wk)	22	8.2	1.40 (0.92–2.14)	1.33 (0.87–2.03)	0.18
Late preterm (34–36 wk)	82	8.0	1.34 (1.07–1.68)	1.30 (1.04–1.63)	0.02
Early term (37–38 wk)	271	6.0	1.04 (0.91–1.19)	1.02 (0.89–1.16)	0.78
Full-term (39–41 wk)	1180	6.1	Reference	Reference	
Post-term (≥42 wk)	174	5.9	0.89 (0.76–1.04)	0.90 (0.76–1.05)	0.18

# Gli adulti nati pretermine

## Preterm birth and risk of chronic kidney disease from childhood into mid-adulthood: national cohort study

Casey Crump,<sup>1</sup> Jan Sundquist,<sup>2</sup> Marilyn A Winkleby,<sup>3</sup> Kristina Sundquist<sup>2</sup>

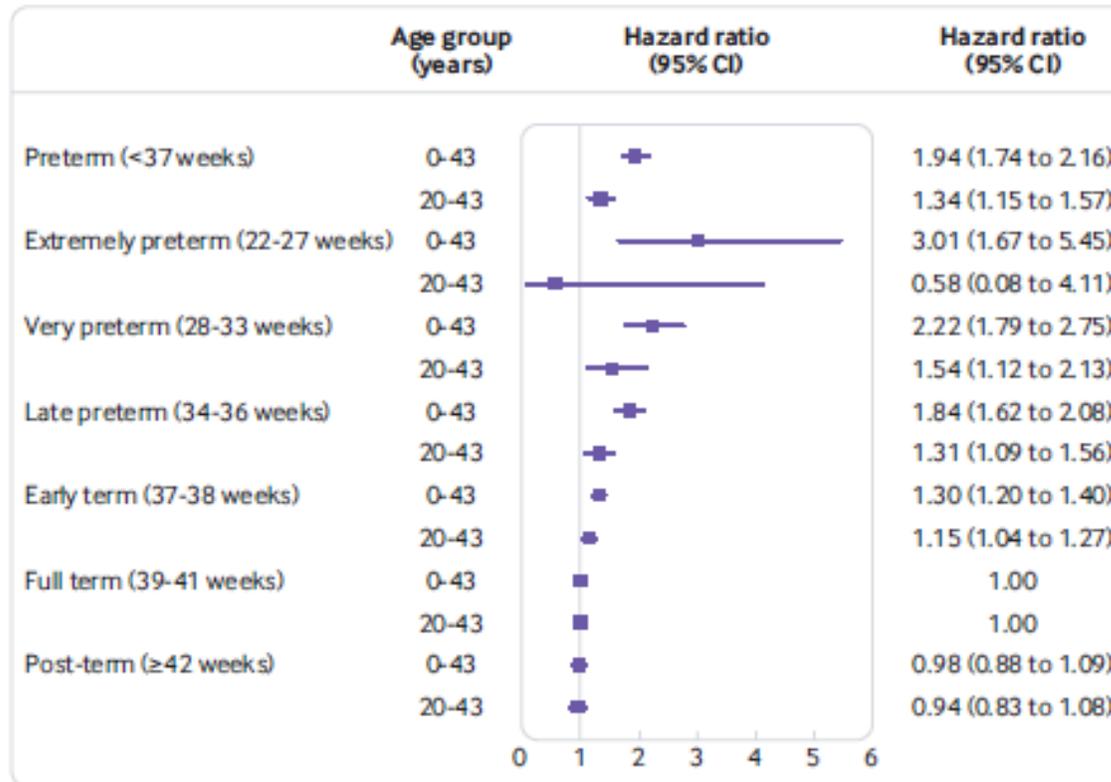
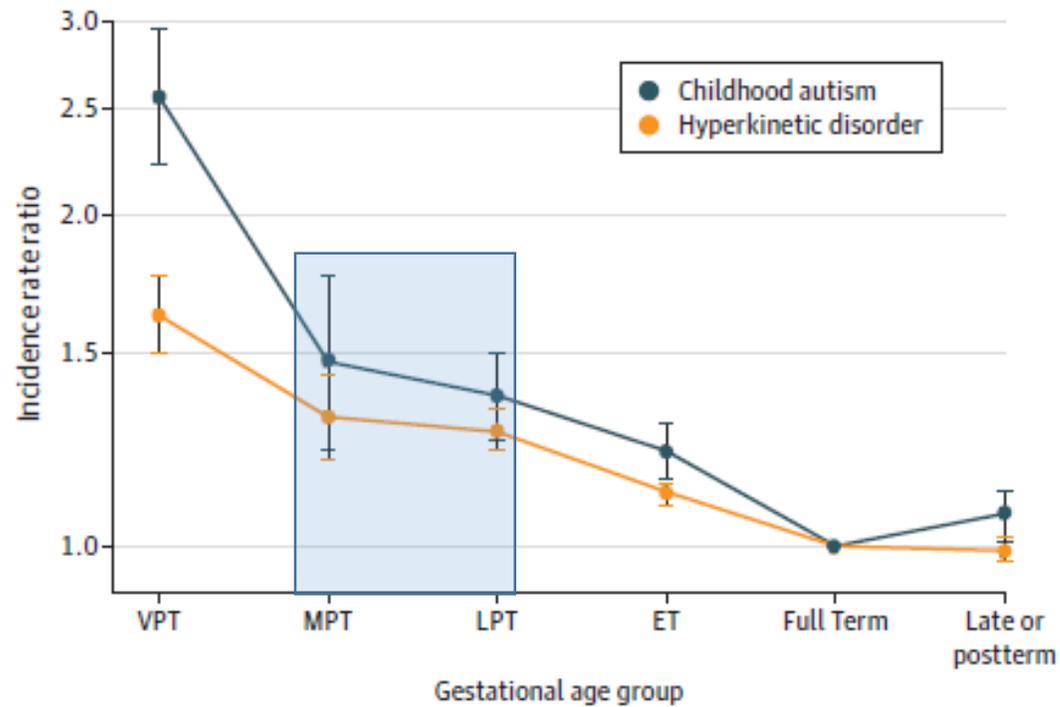


Fig 2 | Adjusted hazard ratios for chronic kidney disease at ages 0-43 and 20-43 years by gestational age at birth compared with full term birth, Sweden, 1973-2015. Whiskers are 95% confidence intervals

## Preterm or Early Term Birth and Risk of Autism

PEDIATRICS Volume 148, number 3, September 2021

**A** Childhood autism and hyperkinetic disorder (median age at first diagnosis, younger than 13 y)

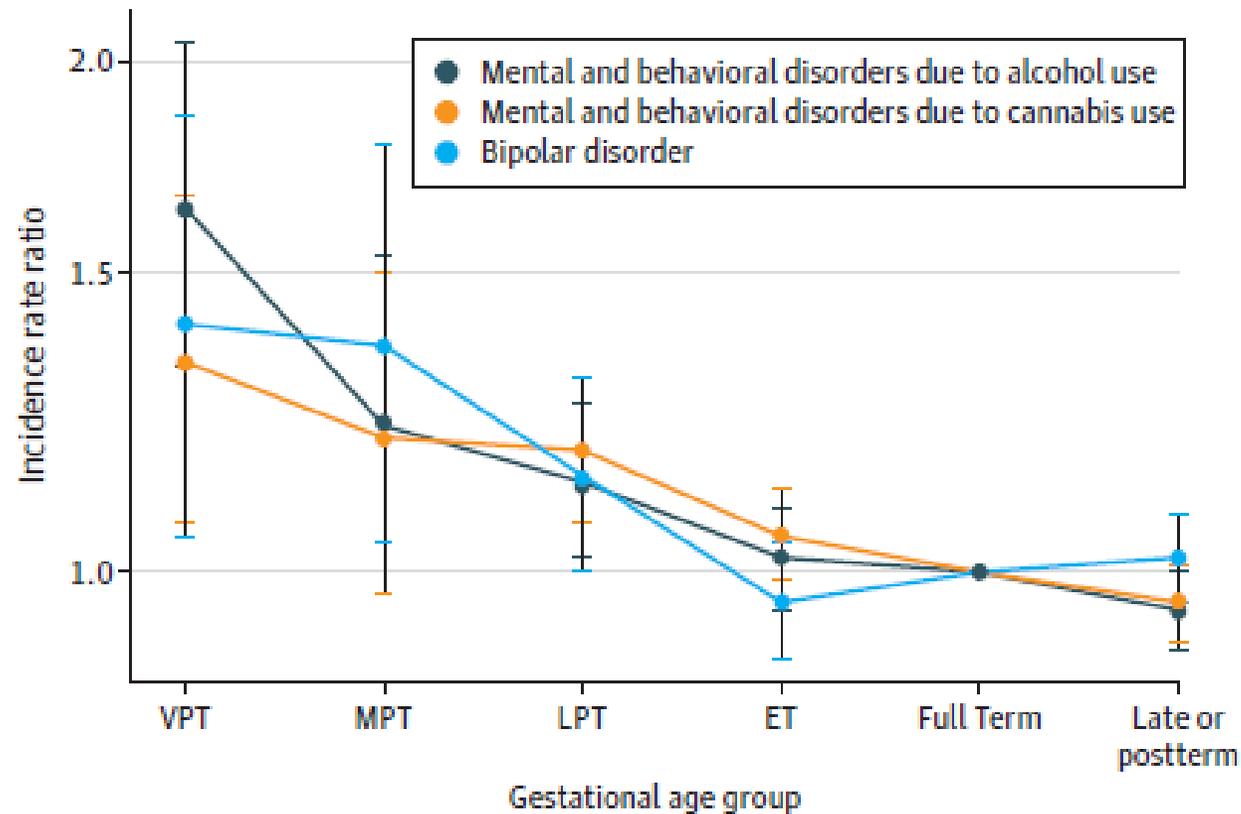


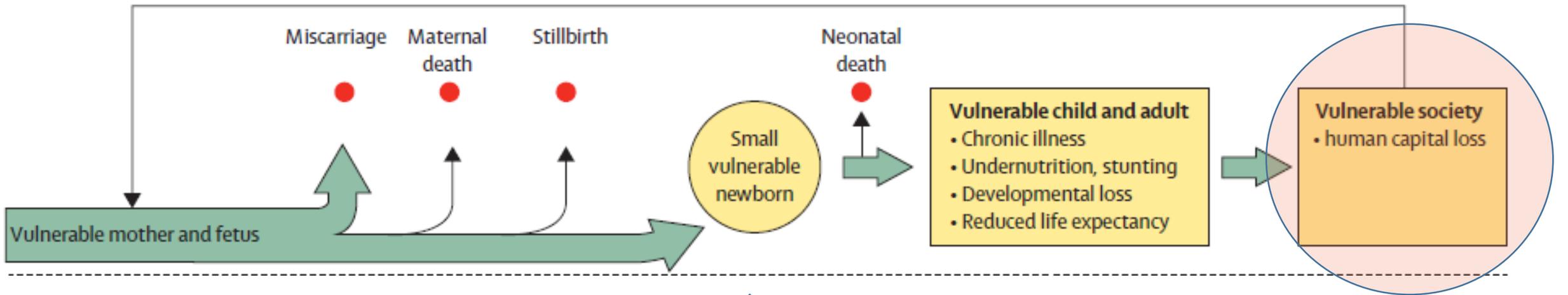
# Gli adulti nati pretermine

Original Investigation | Obstetrics and Gynecology

## Rates of Neuropsychiatric Disorders and Gestational Age at Birth in a Danish Population JAMA Network Open. 2021;

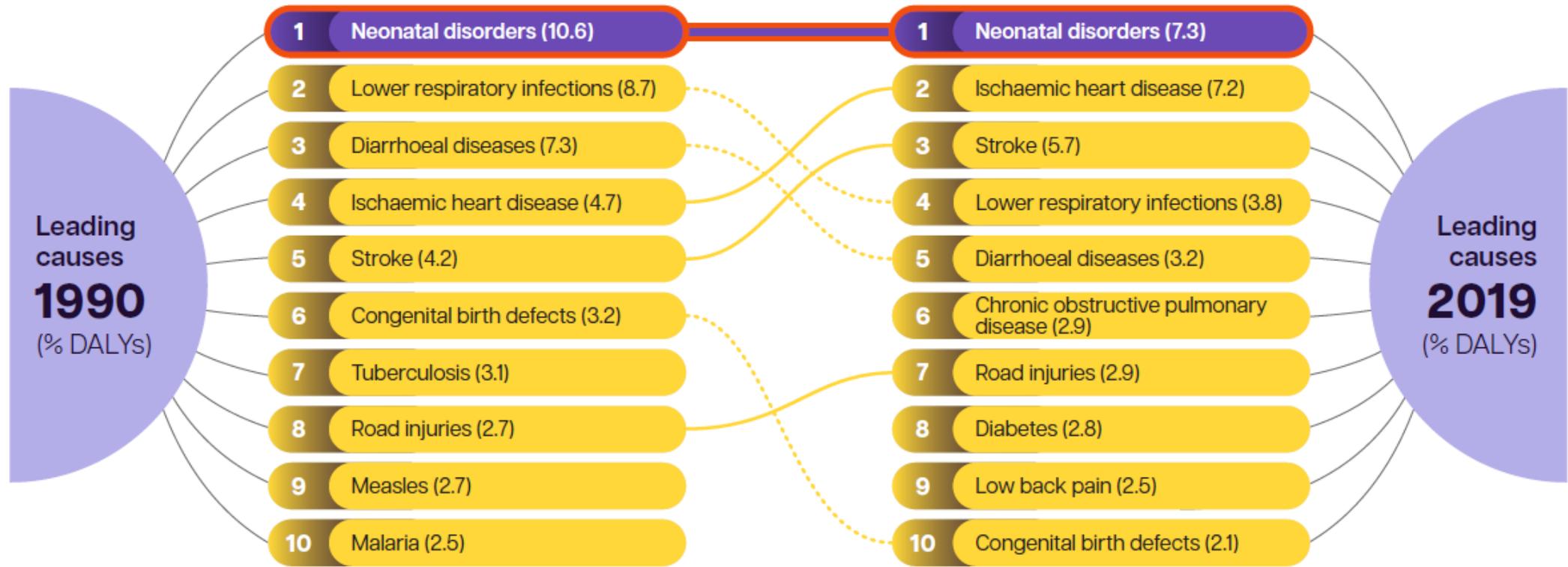
C Mental and behavioral disorders due to alcohol use, due to cannabis use, and bipolar disorder (median age at first diagnosis, older than 21 y)





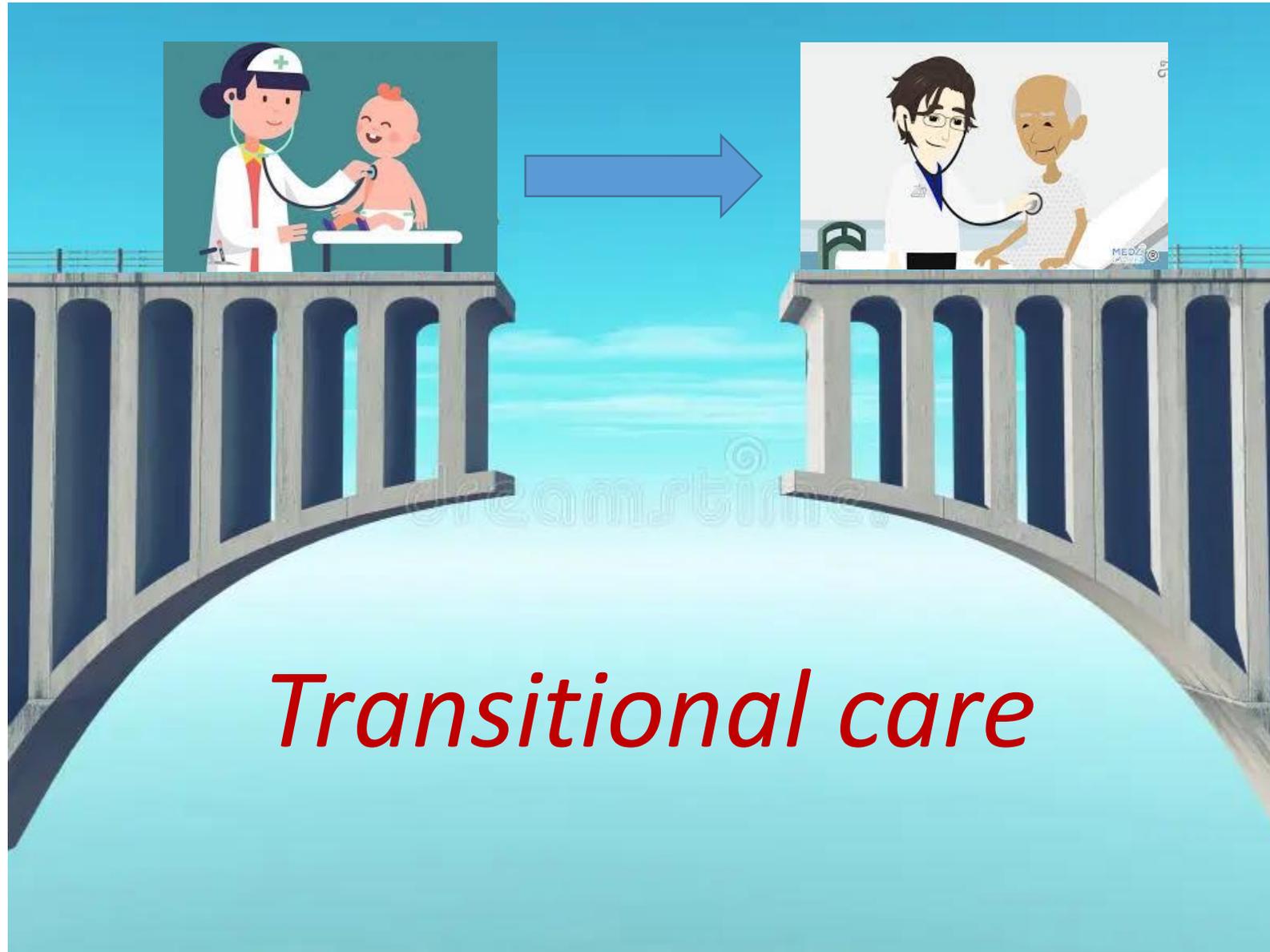
**Minor reddito**  
**Minore educazione**  
**Minor aspettativa di vita**  
**Minor successo**

**FIGURE 1.1** Neonatal disorders: the leading cause of burden of disease, 1990 and 2019



The sum of mortality + morbidity : **‘burden of disease’** measured by the ‘Disability Adjusted Life Years’ (DALYs). One DALY is the equivalent of losing 1 yr in good health because of either premature death or disease or disability.

Come possiamo fare?



*Transitionnal care*

# *Transitional care*

---

**Transizione** mirata e pianificata di **adolescenti e giovani adulti con condizioni fisiche e mediche croniche** da sistemi sanitari centrati sul bambino a sistemi sanitari orientati agli adulti, importante per tutti gli adolescenti, sani o malati.

L'obiettivo è fornire un'assistenza sanitaria ininterrotta, coordinata, appropriata allo sviluppo, psico-socialmente adeguata e completa.

# *Transitional care: i principi*

---

1. Garantire un “fornitore” di assistenza sanitaria che si assuma la responsabilità specifica della transizione con funzione di coordinamento e pianificazione dell'assistenza stessa.
2. Identificare le competenze necessarie per rendere la transizione di assistenza sanitaria adeguata
3. Garantire che queste competenze siano insegnate agli operatori sanitari che forniscono cure primarie.
4. Sviluppare una cartella clinica accessibile per facilitare collaborazione e trasferimento di cure tra operatori sanitari.
5. Sviluppare piani di transizione scritti dettagliati e aggiornati, in collaborazione con i giovani e le loro famiglie.
6. Garantire che gli stessi standard per l'assistenza sanitaria primaria e preventiva siano applicati ai giovani con condizioni croniche come ai loro coetanei.

2001

American Academy of Pediatrics,  
American Academy of Family Physicians  
American College of Physicians  
American Society of Internal Medicine

# *Transitional care*

---

“Regole di gestione del servizio sanitario e socio-sanitario 2020”, in cui viene sottolineata l’importanza delle TC.

La transizione dalle cure pediatriche alla medicina dell’adulto rappresenta un aspetto peculiare e tuttora critico dell’assistenza all’adolescente.

Essa si configura come un **delicato processo multidimensionale e multiprofessionale**, volto non solo alla **necessità di cura**, ma anche agli **aspetti psicosociali, educativi e professionali**, la cui strutturazione risulta **non ancora adeguata**

# *Cosa prevedere per la transitional care prematuro?*

---

1. Follow-up cardiaco e pressorio
2. Follow-up renale
3. Prevenzione diabete e dislipidemie
4. Valutazione neurologica e psicologica
5. Valutazione funzione respiratoria
6. Stili di vita, attività sportiva, dieta
7. Questionario sulla qualità di vita e benessere psico-fisico

# *Investire nel futuro*

---

Investimenti infrastrutture

Investimenti nei servizi follow-up e prevenzione (transitional care)

Investimenti in personale infermieristico

Investimenti in servizi territoriali

Investimenti in cultura e inter-disciplinarietà

*Investimenti nella salute e per il miglioramento delle condizioni socio-economiche materne*

# Investire nel futuro



Il Passaporto del Guarito è un documento consegnato ad ogni bambino/adolescente che termina il programma terapeutico e che **contiene la storia dettagliata di malattia oltre alle raccomandazioni sugli esami di screening**, per monitorare nel tempo e prevenire possibili effetti a distanza secondari alle cure ricevute.



**Passaporto del prematuro**

**PERCHE' NO?**



# World Prematurity Day 17 November



*1 baby in 10 is born premature. Worldwide.*

powered by

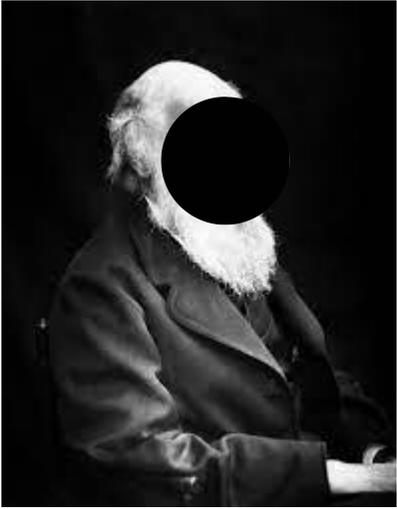


global alliance  
for newborn care



European foundation for  
the care of newborn infants

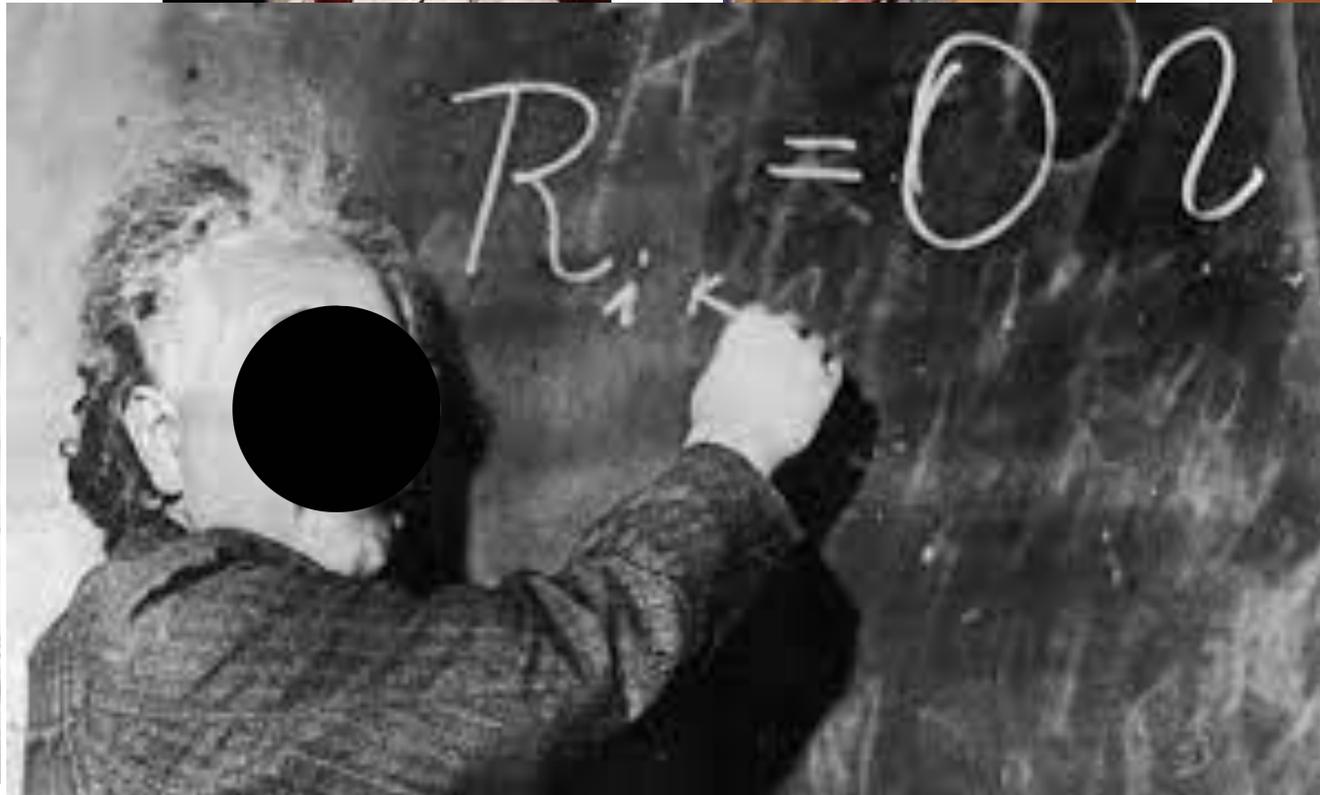
# GRAZIE



Charles Darwin



Pablo Picasso



Winston Churchill



Napoleone

# Cosa abbiamo imparato: cause di danno

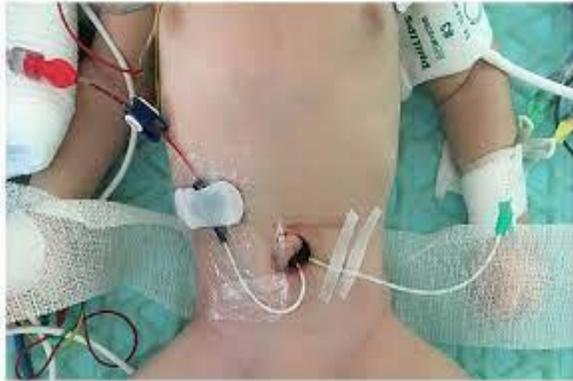
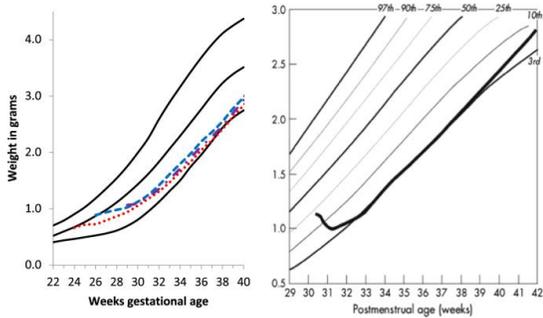
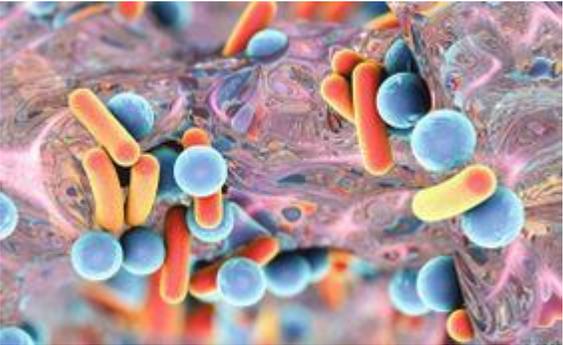


Figure 3A. 10/6/11

Figure 3B. 10/6/11

Figure 3C. 10/6/11



# I neonati prematuri: solo i grandi prematuri?

---

Encefalo nei neonati late preterm

- Minore volume corteccia cerebrale
- Alterato sviluppo girazioni corticali
- Alterate connessioni cerebrali

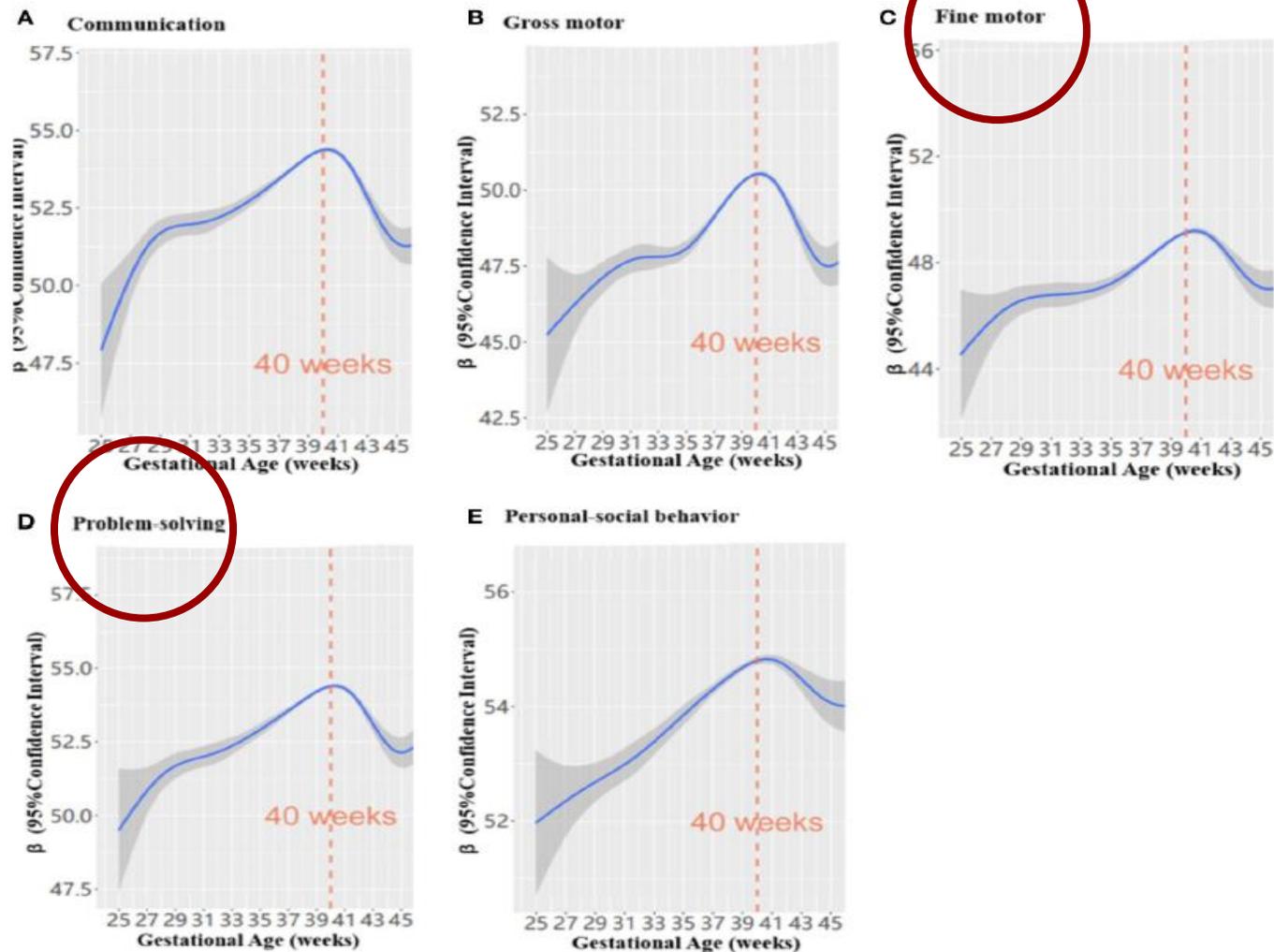
Indipendentemente da problematiche acute post-natali

*La crescita del cervello è doppia dalla 30a w in poi rispetto al periodo precedente*

Il tasso di crescita della materia grigia corticale aumenta di tre volte dopo l'inizio la 33-34<sup>a</sup> settimana EG

*Esempio della dismaturazione neuronale primaria*

# I neonati prematuri: solo i grandi prematuri?



0.05). The adjusted OR of very and moderately preterm, late-preterm, and early-term were observed in fine motor skills (OR were 1.53, 1.22, and 1.09 respectively, each  $p < 0.05$ ) and problem-solving (OR were 1.33, 1.12, and 1.06 respectively, each  $p < 0.05$ ).



# TRANSITIONAL CARE

## FASI DEL PROGETTO TRACAR (TRAnsitional CARE\*)



1

INVIO DI UNA SURVEY  
AI DIVERSI REPARTI DEL  
POLICLINICO SAN  
MATTEO

2

ISTITUZIONE DI  
AMBULATORI  
MULTIDISCIPLINARI  
CON SPECIALISTI DEL  
BAMBINO E  
DELL'ADULTO

3

FORNIRE UNO SPAZIO  
DEDICATO E  
PERSONALIZZATO AI  
PAZIENTI DEL TC

4

CREAZIONE DI UNA  
CARTELLA PERSONALE  
DIGITALE SEMPLIFICATA  
REGISTRAZIONE

Folder TC App

Form fields for patient registration:

- Nome
- Cognome
- Maschio  Femmina
- Data di nascita
- Codice fiscale
- Indirizzo
- Città
- Regione
- Telefono
- OK



UNIVERSITÀ  
DI PAVIA

### 5 Master II Livello

TRANSITIONAL CARE FOR RARE DISEASES  
FROM CHILDHOOD TO ADULTHOOD - "TRA-CAR"



DIPARTIMENTO di SCIENZE CLINICO-CHIRURGICHE, DIAGNOSTICHE e PEDIATRICHE



6

VALUTAZIONE DELL'OUTCOME,  
ANALISI DEI RISULTATI T0-T1,  
VALUTAZIONE DEL GRADIMENTO  
DI GENITORI E CARE GIVERS

Con il Consenso del Comitato Etico  
Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo

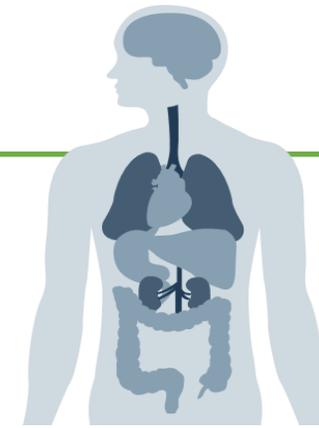
Courtesy by Prof. ssa G. Riccipetoni



# TRANSITIONAL CARE



## 6 GRUPPI DI PATOLOGIE



### 1. PATOLOGIE GASTROINTESTINALI:

MICI: Morbo di Crohn ; RCU Morbo di Hirschsprung;  
MAR : malformazioni ano-rettali  
Patologie Eosinofile Difetti di parete.

### 4. PATOLOGIE DEL NEUROSVILUPPO:

**Paralisi Cerebrali Infantili; Malattie Metaboliche Congenite; SMA; altri difetti muscolari congeniti**

### 2. PATOLOGIE UROGENITALI:

Sindrome del Giunto PU; Ipospadi e anomalie del pene;  
Malformazioni Ginecologiche; Masse Ovariche;  
Complesso Estrofia Vescicale/Epispadia incontinente;  
Anomalie Cloacali; Vescica Neurologica

### 3. PATOLOGIE DEL TORACE:

Anomalie della parete toracica: Pectus Excavatum;  
Malformazioni Congenite Polmonari;

**Ernie Diaframmatiche.**

### 5. PATOLOGIE ONCOEMATOLOGICHE:

Linfomi; Tumori Neuroblastici; Nefroblastoma;  
Rabdomiosarcoma e tumori delle parti molli; Tumori Rari;  
Chirurgia di Preservazione della Fertilità

### 6. MISCELLANEA

Lesioni Cutanee; Apparato Muscolo-scheletrico;  
Obesità

# 7. Prematurità