

Outcome della nascita pretermine: una breve review

MANUELA CHIAVARINI, LILIANA MINELLI

Dipartimento di Specialità Medico-Chirurgiche e Sanità Pubblica, Università di Perugia

Piccola ma esauriente sintesi dei danni della nascita pretermine, del loro peso statistico, dei loro effetti epidemiologici sulla pediatria generale. Correlato all'editoriale sull'organizzazione del Percorso Nascita.

Secondo la definizione data dall'OMS sono considerati neonati prematuri quelli che vengono al mondo prima della 37^a settimana di età gestazionale¹ e in base a quest'ultima sono suddivisi in tre categorie: tra la 20^a e la 27^a settimana di gestazione, tra la 28^a e la 31^a settimana di gestazione e tra la 32^a e la 36^a settimana di gestazione². Considerando che durante le ultime settimane di gestazione il feto acquista circa 700-800 g di peso, è chiaro che i neonati prematuri sono anche neonati di basso peso. I neonati con peso alla nascita minore di 2500 g sono considerati di "basso peso alla nascita" (LBW), quelli con peso inferiore a 1500 g sono definiti di "peso molto basso alla nascita" (VLBW) mentre quelli con peso inferiore a 1000 g sono definiti ELBW, ovvero di "peso estremamente basso alla nascita"³.

In alcuni Paesi (Finlandia, Francia, Scozia) si è registrata una riduzione dei parti pretermine^{4,6} ma, in media, negli ultimi 30 anni la loro incidenza non si è modificata significativamente ed è stimata fra il 6% e il 15% di tutti i parti. La frequenza aumenta con l'aumentare dell'età gestazionale^{7,8}.

In Italia, secondo i dati più recenti (2003) del Certificato di assistenza al parto (CeDAP), elaborato dal Ministe-

PRETERM BIRTH OUTCOMES: A BRIEF REVIEW

(Medico e Bambino 2008;27:235-238)

Key words

Preterm birth outcomes, Premature, Physical-neurological disabilities

Summary

In the last twenty years the survival of the premature babies has improved. The obstetric-neonatal care has been effective in increasing survival among prematures, unfortunately they are not so effective to reduce the outcomes among the survivors (physical-neurological disability) in the long run. The serious disabilities (cerebral paralyzes, blindness, deafness, etc.) are recorded approximately in the 10% of the cases, while the minor disability (light alterations of the tone and/or of the gait, behavioural and learning disorders, the language and the oculo-motoria coordination) have high incidence, between 23% and 60%. Therefore, it is important that the practices of the obstetric approach and neonatal intensive care are associated to a careful monitoring of outcomes in terms of mortality as well as of chronic pathologies in the survivors.

ro della Salute (una rilevazione che copre circa l'84% delle nascite), pesi inferiori ai 1500 g si osservano nello 0,9% dei nati, mentre il 5,8% ha un peso compreso tra 1500 g e 2499 g; i nati a termine con peso inferiore ai 2500 g costituiscono il 2%⁹.

CONSEGUENZE DI UNA NASCITA PRETERMINE

L'interesse per questo evento riproduttivo avverso è riconducibile soprattutto al suo importante ruolo come de-

terminante della mortalità infantile, specialmente quella neonatale; infatti i neonati di peso molto basso, pur rappresentando soltanto l'1% delle nascite, contribuiscono a oltre il 60% delle morti neonatali, al 40% di quelle infantili¹⁰ e alla morbilità infantile¹¹, che richiede grande impegno assistenziale e costi di gestione molto elevati. Negli ultimi cinquant'anni, nei Paesi industrializzati, si sono verificati un sostanziale e costante declino della natimortalità e mortalità infantile (negli ultimi dieci anni in Italia si è dimezzata, attestandosi sul 4-5 per mille nati vivi)¹², una

proporzione quasi invariata dei bambini sottopeso (diminuzione dello 0,2%)¹¹ e un contemporaneo aumento della sopravvivenza di bambini nati di basso peso e/o pretermine, specialmente per quelli con un'età gestazionale di 28 settimane o superiori e un peso alla nascita superiore-uguale a 1000 g¹³.

I più importanti fattori di rischio per la mortalità perinatale e neonatale (esiti sfavorevoli precoci) e per la disabilità a distanza (esiti tardivi) sono: il basso e molto basso peso alla nascita; un'epoca gestazionale al di sotto degli standard (<37 settimane e più ancora ≤32 settimane)¹⁴; un basso punteggio di Apgar a 5 minuti (<7)¹⁵; l'assenza di profassi prenatali con glucocorticosteroidi^{16,17}; il corretto luogo del parto (strutture di III livello vs I-II)^{18,19}. Questi costituiscono i fattori di rischio PASS.

Oltre a questi fattori, sono da ricordare la rottura prematura delle membrane (PPROM)²⁰, le malformazioni congenite e altro ancora²¹⁻²³.

MORTALITÀ E SOPRAVVIVENZA

I dati riguardanti gli anni '80 riportavano per gli ELBW una percentuale di sopravvivenza del 30% circa; nella prima metà degli anni '90, la sopravvivenza di questi neonati si attesta intorno al 70-80%^{24,25}. Questi risultati sono stati raggiunti attraverso l'introduzione dell'uso del surfattante artificiale, che consente il superamento della sindrome da distress respiratorio dei prematuri²⁶ attraverso il miglioramento culturale assistenziale e tecnologico delle équipe ostetrico-neonatalogiche, il miglioramento dell'organizzazione delle cure perinatali incentrate sul concetto di "previsione del rischio" e il miglioramento dell'accesso alle strutture.

Esiste un'associazione fra la qualità di cure neonatali (trattamenti cardiovascolari, ventilatori e termici) e la mortalità: la scarsa qualità delle cure è risultata associata a un rischio maggiore di morte dei soggetti in buone condizioni al momento della nascita. In uno studio condotto in Inghilterra, nel Galles e nell'Irlanda del Nord è risultato che variazioni nello standard di cura nella prima settimana di vita possono

contribuire alla morte dei lattanti nati a 27 e 28 settimane di vita²⁷.

La maggior parte degli studi italiani provengono da singoli centri e si basano su campioni di numerosità limitata (progetto "area-based" ACTION svoltosi in sei regioni italiane per produrre stime aggiornate della sopravvivenza per classi di età gestazionale ed esplorarne i determinanti), mentre mancano studi recenti che valutano gli aspetti relativi alla qualità delle cure neonatali. Le differenze assistenziali tra regioni e ambiti distrettuali sono tuttavia note. Nascere in alcune regioni comporta un rischio di morte nel primo anno di vita doppio e a volte quadruplo in confronto a quello presente in altre, e hanno a che fare non solo con gli aspetti organizzativi e assistenziali neonatali ma anche con quelli relativi al parto e al trasporto del neonato critico²⁸.

I dati di soddisfazione personale dei giovani-adulti, ex prematuri, sulla percezione della qualità della vita e della propria salute sono soddisfacenti²⁹. Pur segnalando limitazioni funzionali nella cognizione, nella sensazione, nella mobilità e nell'autocura, sono soddisfatti del loro HRQL (*Health Related Quality of Life*): nella misura HRQL oltre ai fattori individuali (sesso, malattie croniche...) incidono anche i fattori familiari (depressione materna, basso livello socioeconomico, bassa autostima...) ^{30,32}.

La valutazione positiva di HRQL da parte degli ELBW è in accordo con la loro riuscita nell'età adulta. Superate le difficoltà iniziali, diventano giovani adulti funzionali, senza differenze significative tra ELBW e NBW (*Normal Birth Weight*) per quanto riguarda titolo di studio, lavoro, vita autonoma e altri marcatori di riuscita sociale³³.

DISABILITÀ GRAVI

Purtroppo la morbilità, soprattutto neurologica, dei nati prematuri non è migliorata di pari passo con la sopravvivenza; quindi è diventato sempre più importante monitorare la morbilità causa-specifica attribuibile a condizioni originatesi nel periodo perinatale e la conseguente disabilità a distanza³⁴. Se

negli anni '80 l'insorgenza di disabilità gravi era del 12%, oggi risulta essere del 10%, ma ben il 20-30% dei bambini immaturi sembrano sperimentare limitazioni funzionali minori³⁵⁻³⁸.

Si intendono disabilità gravi quelle che impediscono la normale frequenza scolastica (forme severe di paralisi cerebrale, cecità, sordità neurosensoriale, ritardi gravi dello sviluppo)³⁹.

Queste disabilità sono correlate con alcune patologie tipiche del prematuro. La *leucomalacia periventricolare* (PVL) diffusa, diagnosticabile solo con la RMN e la cui frequenza è circa del 26%, e *cistica* che colpisce circa il 4% dei neonati prematuri ricoverati nei reparti di Terapia Intensiva Neonatale, con percentuali molto variabili in base alla classe di peso⁴⁰⁻⁴²; il 10,5% presente nella classe 500-749 g e il 2,3% presente nella classe 1250-1499 g^{43,44}. Le *emorragie peri-intraventricolari* (PVH/IVH) che insorgono per lo più nei neonati di 32 settimane gestazionali o di peso alla nascita inferiore a 1500 g nelle prime 72 ore dopo la nascita, con un'incidenza che va dal 15% al 40%⁴⁵, anche se un'emorragia di grado severo (III e IV) è presente in circa il 10%. La *retinopatia del prematuro* (ROP) si può manifestare complessivamente fino al 40% nei sopravvissuti ELBW, ma la frequenza di ROP gravi (III e IV grado) arriva al 10% degli ELBW e, di questi, la grande maggioranza ha un peso inferiore a 1000 g^{24,43,44,46}. Altri *soft neurological signs*, ovvero delle "disfunzioni cerebrali minime", insorgono nel 23-60% dei neonati VLBW e ELBW.

DISABILITÀ LIEVI

Le disfunzioni minori sono alterazioni a carico di:

1. *coordinazione visivo-motoria*: disfunzioni nella manualità fine, nella scrittura, "camminare sopra una linea", sedersi, controllare i movimenti della testa. Un studio riguardante bambini nati a sole 25 settimane di gestazione ha evidenziato che dopo 30 mesi di follow-up il 49% dei bambini aveva delle disabilità (alterazioni dell'apparato neuromuscolare, cecità, perdita dell'u-

dito, ritardi dello sviluppo psicomotorio (severi)²²;

2. *performance scolastica*: difficoltà nell'apprendimento della matematica e dell'analisi logica, maggior "fabbisogno" di ripetizioni⁴⁷;

3. *performance comportamentale*: disattenzione, distraibilità e concentrazione disturbata, iperattività, irrequietezza, nervosismo, affaticabilità⁴⁸. Nel 1969 è stata individuata la "sindrome tardiva del prematuro", caratterizzata da perturbazioni delle funzioni prattognosiche e dell'immagine corporea, scarso controllo emotivo, a volte anche autoaggressività. In particolare, verso il terzo-quarto anno di età, il nato prematuro mostrava una rigidità degli schemi mentali che gli impediva di acquisire un'immagine adeguata del proprio schema corporeo e originava difficoltà di apprendimento⁴⁹;

4. *performance nel linguaggio*: articolazione della parola, uso proprio della parola, espressione verbale (il 28% di questi bambini necessita dell'intervento di un logopedista all'età di 5 anni)^{46,50,51};

5. *performance uditiva-visiva*^{24,46};

6. *performance intellettuale*: un paragone tra il quoziente d'intelligenza (QI) a 5 anni di età tra bambini nati prematuramente e bambini nati a termine ha dimostrato valori inferiori alla media tre volte più spesso nel gruppo dei prematuri che nel gruppo di controllo, con un QI globale che è risultato di valore minore di 0,8 deviazioni standard (DS), rispetto a quello dei nati a termine⁵¹.

Per quanto riguarda queste disabilità meno gravi, un recente studio multicentrico riguardante il follow-up di bambini nati prematuri negli Stati Uniti negli anni 1993-94 (tutti ELBW e di età gestazionale media pari a 26 + 2 settimane) ha stabilito che a 18 mesi di vita il 25% di questi bambini presenta delle alterazioni all'esame neurologico, il 29% ha un indice di sviluppo psicomotorio minore di 70 (valore normale 100), il 9% ha una menomazione dell'apparato visivo e l'11% presenta alterazioni dell'udito. I fattori più significativamente correlati con lo sviluppo di queste disabilità sono patologie croni-

che polmonari, l'insorgenza di emorragie intraventricolari o di leucomalacia periventricolare, l'uso cronico di steroidi e il sesso maschile⁵³.

La percentuale di morbosità neurologica conseguente alla nascita pretermine è rimasta quindi più o meno immutata rispetto al passato, ed è inversamente correlata con l'età gestazionale e il peso del bambino alla nascita: minori sono l'età e il peso, maggiore sarà la probabilità di insorgenza di patologie neurologiche correlate alla nascita pretermine.

MODELLI ORGANIZZATIVI PER LA GESTIONE DEL PROBLEMA

Le considerazioni sulla prognosi neurologica a lungo termine dei neonati prematuri^{53,54}, sull'aumentata quota di quelli che sopravvivono e che fanno anche aumentare la prevalenza di queste disabilità, evidenziano che la gestione di queste patologie neurologiche assume oggi un peso sempre maggiore. Ci si convince sempre di più sulla necessità di effettuare un lungo e accurato follow-up, per giungere a una diagnosi precisa il più precocemente possibile e quindi poter influire positivamente (con interventi mirati) sulla storia naturale della malattia e produrre conoscenze dettagliate sull'organizzazione dell'assistenza perinatale e degli anni successivi in neonati a rischio.

L'assistenza e la presa in carico di bambini di basso peso, dopo l'uscita dalle Unità di terapia intensiva, implicano una complessa interazione tra famiglie, pediatri, servizi di riabilitazione psicomotoria e di neuropsichiatria infantile con all'interno ulteriori figure specialistiche⁵⁵. Questo comporta, naturalmente, difficoltà organizzative, che vengono affrontate seguendo modelli differenti nei diversi Paesi e nelle diverse Regioni: in alcune aree, l'assistenza per gravidanza, parti e neonati ad alto rischio è centralizzata in poche strutture; in altre aree, l'assistenza viene invece garantita da più centri, anche di piccole dimensioni⁵⁶.

Negli ultimi decenni gli studi condotti sulla regionalizzazione dei servizi

materno-infantili hanno dimostrato una riduzione della mortalità perinatale e quindi un aumento della sopravvivenza dei bambini di basso peso nati in strutture di III livello^{57,58} o trasportati tempestivamente in strutture adeguate⁵⁹. È opportuno dunque allocare adeguatamente le risorse in modelli assistenziali e organizzativi che siano in grado di massimizzare la probabilità di esito favorevole e di ottimizzare la qualità della vita dei soggetti interessati. Questi obiettivi sono inseriti nell'ambito dell'adozione del Progetto obiettivo materno-infantile relativo al "Piano Sanitario Nazionale per il triennio 2006-2008", laddove richiama specificamente "La salute nelle prime fasi di vita, infanzia e adolescenza"⁶⁰.

Indirizzo per corrispondenza:

Liliana Minelli
e-mail: lminelli@unipg.it

Bibliografia

1. WHO. International classification of diseases, vol. 1. Geneva: World Health Organization, 1975.
2. Lumley J. The epidemiology of preterm birth. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1993;7:477-98.
3. Società Italiana di Pediatria. Guida alla raccolta e alla rielaborazione dei dati perinatali. Il Pensiero Scientifico Editore, 1987.
4. Olsén P, Läärä E, Rantakallio P, Järvelin MR, Sarpola A, Hartikainen AL. Epidemiology of preterm delivery in two birth cohorts with an interval of 20 years. *Am J Epidemiol* 1995;142:1184-93.
5. Papiernik E. Prevention of preterm labour and delivery. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1993;7:499-521.
6. Hall MH. Incidence and distribution of preterm labour. In: Beard RW, Sharp F (Eds). *Preterm Labour and its Consequences. Proceedings of the Thirteenth Study Group of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*. London, 1985:5-13.
7. Florio P, Ignacchiti E, Severi FM, et al. Epidemiologia, Patogenesi e fattori di rischio. *Prenatale* 2001;5(3).
8. Kramer M, Platt R, Yang H, et al. Secular trends in preterm birth: a hospital based cohort study. *JAMA* 1998;280:1849-54.
9. Ministero della Salute. Certificato di assistenza al parto (CeDAP). Analisi dell'evento nascita - Anno 2003. Roma, 2005.
10. Greene MF. Outcomes of very low birth weight in young adults. *N Engl J Med* 2002;346(3):146-8.
11. McCormick MC. The contribution of low birth weight to infant mortality and childhood morbidity. *N Engl J Med* 1985;312:82-9.
12. Tomashek KM, Crouse CJ, Iyasu S, Johnson CH, Flowers LM. A comparison of morbi-

- dity rates attributable to conditions originating in the perinatal period among newborns discharged from United States Hospitals, 1989-90 and 1999-2000. *Paediatr Perinatal Epidemiol* 2006;20:24-34.
13. Lumley J. Defining the problem: the epidemiology of preterm birth. *Br J Obstet Gynaecol* 2003;110(20):3-7.
14. Draper ES, Manktelow B, Field DJ, James D. Prediction of survival for preterm births by weight and gestational age: retrospective population based study. *BMJ* 1999;319:1093-7.
15. Horbar JD, Badger GJ, Carpenter JH et al. Trends in Mortality and Morbidity for Very Low Birth Weight Infants, 1991-1999. *Pediatrics* 2002;110:143-51.
16. Harding JE, Pang J, Knight DB, Liggins GC. Do antenatal corticosteroids help in the setting of preterm rupture of membranes? *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:131-9.
17. Gaillard EA, Cooke RW, Shaw NJ. Improved survival and neurodevelopmental outcome after prolonged ventilation in preterm neonates who have received antenatal steroids and surfactant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2001;84:194-6.
18. Truffert P, Goujard J, Dehan M, Vodovar M, Breart G. Outborn status with a medical neonatal transport service and survival without disability at two years: A population-based cohort survey of newborns of less than 33 weeks of gestation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998;79:13-8.
19. Ozminkowski RJ, Wortman PM, Roloff DW. Inborn/outborn status and neonatal survival: a meta-analysis of non randomised studies. *Stat Med* 1988;7:1207-21.
20. Pasquier JC, Rabilloud M, Picaud JC, et al. A prospective population-based study of 598 cases of PPROM between 24 and 34 weeks' gestation: description, management, and mortality (DOMINOS cohort). *Eur J Obstet Gynecol* 2005;121:164-70.
21. Lemons JA, Bauer CR, Oh W, et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, January 1995 Through December 1996. *Pediatrics* 2001;107(1):E1.
22. Wood NS, Marlow N, Costeloe K, et al. Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth. EPICure Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:378-84.
23. Cunningham FG. *Williams obstetrics: the preterm infant*, 18th ed. London: Prentice Hall International, 1989.
24. Victor YH, Yu MD. Developmental outcome of extremely preterm infants. *Am J Perinatol* 2000;17: 57-62.
25. Tin W, Wariyar U, Hey E. Changing prognosis for babies of less than 28 week's gestation in the north of England between 1983 and 1994. *BMJ* 1997;314:107-15.
26. Trachtenbarg DE, Miller TC. Office care of the small, premature infant. *Prim Care* 1995; 22:1-2.
27. Acolet D, Elbourne D, McIntish N, et al. Project 27/28: inquiry into quality of neonatal care and its effects on the survival of infants who were born at 27 and 28 weeks in England, Wales, and Northern Ireland. *Pediatrics* 2005; 116:1457-65.
28. Bartolozzi G. La qualità delle cure neonatali nei nati dalla 27^a alla 28^a settimana ha effetti sulla sopravvivenza? *Medico e Bambino* pagine elettroniche 2006; 9 (http://www.medicobambino.com/?id=e1_0601).
29. Saigal S, Stoskopf B, Pinelli J, et al. Self-Perceived Health-Related Quality of Life of Former Extremely Low Birth Weight Infants at Young Adulthood. *Pediatrics* 2006;118:1140-8.
30. Devins GM, Orme CM, Costello CG. Measuring depressive symptoms in illness populations: psychometric properties of the Center for Epidemiologic Studies Depression (CES-D) Scale. *Psychol Health* 1988;2:139-56.
31. Rosenberg M. *Society and the Adolescent Self-Image*. Princeton, NJ: Princeton University Press, 1965.
32. McCubbin H, Patterson J, Growchowski J. Young Adult Social Support Inventory (YASSI). In: McCubbin H, Thompson A, McCubbin M (Eds). *Family Assessment: Resiliency, Coping, and Adaptation: Inventories for Research and Practice*. Madison, WI: University of Wisconsin System, 1996:391-403.
33. Saigal S, Stoskopf B, Streiner D, et al. Transition of Extremely Low-Birth-Weight Infants From Adolescence to Young Adulthood. Comparison With Normal Birth-Weight Controls. *JAMA* 2006;295(6):667-75.
34. Costeloe K, Gibson AT, Marlow N, Wilkinson AR. The EPICure Study: Outcome to discharge from hospital for babies born at the threshold of viability. *Pediatrics* 2000;106:659-71.
35. Hack M, Fanaroff AA. Outcomes of children of extremely low birth weight and gestational age in the 1990s. *Semin Neonatol* 2000;5:89-106.
36. Vohr BR, Wright LL, Poole WK, McDonald SA. Neurodevelopmental outcomes of extremely low birth weight infants <32 weeks' gestation between 1993 and 1998. *Pediatrics* 2005;116:635-43.
37. Vohr B R, Wright LL, Dusick AM, et al. Neurodevelopmental and Functional Outcomes of Extremely Low Birth Weight Infants in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 1993-1994. *Pediatrics* 2000;105:1216-26.
38. Wilson-Costello D, Friedman H, Minich N, Fanaroff AA, Hack M. Improved survival rates with increased neurodevelopmental disability for extremely low birth weight infants in the 1990s. *Pediatrics* 2005;115:997-1003.
39. De Vries LS, Van Haastert IL, Rademaker KJ, Koopman C, Groenendaal F. Ultrasound abnormalities preceding cerebral palsy in high-risk preterm infants. *J Pediatr* 2004;144: 815-20.
40. Zach T, Brown JC. Periventricular leukomalacia. *eMedicine Journal* 2001;2:Number 9.
41. Volpe JJ. *Neurology of the newborn*. Philadelphia: WB Saunders Company, 2000.
42. Wilson-Costello D, Borawski E, Friedman E, Redline R, Fanaroff AA, Hack M. Perinatal Correlates of Cerebral Palsy and Other Neurologic Impairment Among Very Low Birth Weight Children. *Pediatrics* 1998;102:315-22.
43. Regione Emilia-Romagna. *La nascita pretermine in Emilia Romagna, Rapporto* 2004.
44. Vermont Oxford Network. *Annual Very Low Birth Weight (VLBW) Database Summary for 2004*. Burlington (Vermont), 2004.
45. Moore AT. Brain injury and ocular motor abnormalities in surviving preterm infants. *Br J Ophthalmol* 1999;83:509-10.
46. O'Connor AR, Stephenson T, Johnson A, et al. Long-Term Ophthalmic Outcome of Low Birth Weight Children With and Without Retinopathy of Prematurity. *Pediatrics* 2002;109: 12-8.
47. Drillien MC. A longitudinal study of the growth and development of prematurely and maturely born children. VIII. Morbidity in the age period 2-5 years. *Arch Dis Child* 1961;36: 515-25.
48. Benton AL. Mental development of prematurely born children. *Am J Orthopsychiatry* 1940;10:719-46.
49. Berges J, Lezine I. Le syndrome de l'ancien prématuré. *Recherche sur sa signification*. *Revue de Neuropsychiatrie Infantile* 1969;17:719-77.
50. Msall ME, Tremont MR. Functional outcomes in selfcare, mobility, communication, and learning in extremely low-birth weight infants. *Clin Perinatol* 2000;27:381-401.
51. Ornstein M, Ohlsson A, Edmonds J, Asztalos E. Neonatal follow-up of very low birth weight/extremely low birth weight infants to school age: a critical overview. *Acta Paediatr Scand* 1991;80:741-8.
52. Burguet A, Monnet E, Roth P, et al. Neurodevelopmental outcome of premature infants born at less than 33 weeks of gestational age and not cerebral palsy at the age of 5 years. *Arch Pediatr* 2000;7(4):357-68.
53. Fily A, Pierrat V, Delporte V, Breart G, Truffert P, on behalf of the EPIPAGE Nord-Pas-de-Calais Study Group. Factors Associated with Neurodevelopmental Outcome at 2 Years After Very Preterm Birth: The Population-Based Nord-Pas-de-Calais EPIPAGE Cohort. *Pediatrics* 2006;117:357-66.
54. Wood N, Costeloe K, Gibson A, Hennessy E, Marlow N, Wilkinson AR, and the EPICure study group. The EPICure Study: Associations and antecedents of neurological and developmental disability at 30 months of age following extremely preterm birth. *Arch Dis in Child Fetal Neonatal* 2005;90:F134-F140.
55. Ritchie SK. Primary care of premature infant discharged from the neonatal intensive care unit. *MCN Am J Matern Child Nurs* 2002;27:76-85.
56. Agenzia di Sanità Pubblica della Regione Lazio. *Progetto regionale sui parti e nati pretermine. Sintesi dei risultati*. Anni 2003-2004. Roma; 2006.
57. Gessner BD, Muth PT. Perinatal care regionalization and low birth weight infant mortality rates in Alaska. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2001;185(3):623-8.
58. Gerber SE, Dobrez DG, Budetti PP. Managed care and perinatal regionalization in Washington State. *Obstetrics and Gynecology* 2001;98:139-43.
59. Mori R, Fujimura M, Shiraiishi J, et al. Duration of inter-facility neonatal transport and neonatal mortality: Systematic review and cohort study. *Pediatrics International* 2007;49(4):452-8.
60. Ministero della Salute. *Piano Sanitario Nazionale 2006-2008*. Roma, 2005.