

# Esiti a distanza della prematurità e frazione attribuibile di popolazione, ovvero ciò che non ci dicono il rischio relativo e l'odds ratio

Carlo Corchia

"Alessandra Lisi" International Centre on Birth Defects and Prematurity, Roma

Recensione dell'articolo: Boyle EM, Poulsen G, Field DJ, et al. Effects of gestational age at birth on health outcomes at 3 and 5 years of age: population based cohort study. *BMJ* 2012;344:e896; doi:10.1136/bmj.e896.

## Abstract

### Long-term outcomes of prematurity and population attributable fraction: what relative risk and odds ratio don't say

*Aim of the study is to investigate long term outcomes of diseases associated with birth at less than 39 weeks gestation. Data comes from the Millennium Cohort Study, a longitudinal study on infants born in the United Kingdom between 2000 and 2002. The main outcome measures were: growth, hospital admissions, longstanding illness/disability, wheezing/asthma, drug usage, and parental rating of their children's health. A dose-response effect of prematurity has been found, with increasing risks of outcomes with a decrease of GA. However, the contribution to the global burden of disease at 3 and 5 years, calculated by the population attributable fraction (PAF), has been found higher for late preterms, for moderately preterm children and for early term babies (37-38 weeks gestation) in respect to those born before 32 weeks. Nevertheless the contribution to the global burden of disease in the population as a whole is greater with the increase of GA.*

Quaderni acp 2012; 19(5): 208-211

**Key words** Prematurity. Long-term outcomes. Population attributable fraction. Cohort studies

Lo studio prende in esame gli esiti a distanza associati alla nascita a meno di 39 settimane di EG. I dati sono stati raccolti nel corso del Millennium Cohort Study, uno studio di coorte sui nati nel Regno Unito fra il 2000 e il 2002. Le variabili di esito erano: accrescimento, ricoveri ospedalieri, malattie/disabilità croniche, wheezing/asma, uso di farmaci e valutazione dello stato di salute da parte dei genitori. È stato riscontrato un effetto dose-risposta, con aumento del rischio di esiti al diminuire dell'EG. Il contributo al carico globale di malattia a 3 e a 5 anni, stimato con il calcolo della frazione attribuibile di popolazione, è risultato più alto nei pretermine tardivi, nei bambini moderatamente pretermine e in quelli di 37-38 settimane di EG che nei bambini nati a meno di 32 settimane. Nonostante il rischio di esiti sia tanto più elevato quanto più bassa è l'EG, il contributo al carico globale di malattia nella popolazione in toto è maggiore al crescere dell'EG.

**Parole chiave** Prematurità. Esiti a distanza. Frazione attribuibile di popolazione. Studi di coorte

## Introduzione

Nei Paesi sviluppati la prematurità, cioè la nascita a meno di 37 settimane compiute di gestazione, ha una frequenza variabile dal 6% al 12%; essa è la causa principale di morte entro il 1° anno di vita e si associa ad aumento di rischio di esiti a distanza. I neonati pretermine però non sono tutti uguali. Dal momento che quanto più bassa è l'EG tanto maggiore è il rischio di mortalità, di morbosità e di esiti a lungo termine, fino a non molti

anni fa l'attenzione dei neonatologi si è focalizzata prevalentemente sui neonati a rischio più elevato, cioè quelli di EG < 32 settimane, denominati "grandi pretermine". Solo più recentemente la ricerca si è occupata dei cosiddetti "pretermine tardivi" (*late preterms*, di 34-36 settimane di EG) e dei "moderatamente pretermine" (32-33 settimane di EG), per scoprire (o ri-scoprire) che anch'essi hanno una probabilità di esiti avversi maggiore rispetto ai nati a termine, anche

se non nella stessa misura e della stessa gravità dei "grandi pretermine".

Un contributo importante alla conoscenza del carico di malattia associato alla nascita a diverse epoche gestazionali fino a 41 settimane è venuto dal recentissimo Studio di Boyle EM et al., pubblicato online sul *BMJ* il 1° marzo 2012 [1]. A esso è dedicato il telescopio di questo numero di *Quaderni acp*.

## Risultati dello studio

Gli Autori hanno utilizzato i dati del *Millennium Cohort Study (MCS)*, una coorte rappresentativa di bambini nati nel Regno Unito fra il 2000 e il 2002. La coorte originaria era composta da 18.818 bambini ancora residenti nel Regno Unito a 9 mesi di vita, selezionati dai registri dell'assegno per l'infanzia (*child benefit*) attraverso un campionamento semplice a due stadi, con stratificazione per circoscrizione elettorale e con un sovra-campionamento delle minoranze etniche e dei residenti in aree svantaggiate, allo scopo di consentire un'adeguata numerosità di queste popolazioni. L'indagine è stata effettuata mediante interviste domiciliari dei genitori quando i bambini avevano 9 mesi e 3 e 5 anni; nel corso delle visite sono state anche ottenute le misure di altezza e peso con metodi standardizzati. L'EG è stata calcolata in base alla data dell'ultima mestruazione riferita dalla madre. Dopo esclusione di 1095 bambini per i quali l'EG era mancante o non plausibile e di altri 4 per i quali non è stato possibile intervistare la madre naturale, a 3 e a 5 anni d'età sono stati intervistati i genitori rispettivamente di 14.273 (81%) e di 14.056 (79%) dei rimanenti 17.719 bambini. Le variabili prese in esame sono state: altezza, peso,  $\geq 3$  ricoveri in ospedale dalla nascita fino a 9 mesi (a esclusione dell'eventuale ospedalizzazione

Per corrispondenza:  
Carlo Corchia  
e-mail: corchiacarlo@virgilio.it

telescopio

**TABELLA 1: RISULTATI DELL'ANALISI MULTIVARIATA, CON OR AGGIUSTATI E INTERVALLI DI CONFIDENZA AL 95% (TRA PARENTESI) ALL'ETÀ DI CINQUE ANNI**

| EG (settimane)                                       | < 32            | 32-33          | 34-36         | 37-38         | 39-41 |
|--|-----------------|----------------|---------------|---------------|-------|
| 3 ricoveri dalla nascita a 9 mesi                    | 13,7 (6,5-29,2) | 7,8 (2,9-20,7) | 5,1 (3,0-8,8) | 1,9 (1,3-2,9) | 1     |
| 3 ricoveri da 9 mesi a 5 anni                        | 6,0 (3,2-11,4)  | 3,0 (1,4-6,2)  | 1,9 (1,3-2,7) | 1,4 (1,1-1,8) | 1     |
| Malattie croniche                                    | 2,4 (1,6-3,8)   | 2,0 (1,3-2,9)  | 1,5 (1,2-1,8) | 1,1 (1,0-1,2) | 1     |
| Malattie croniche limitanti l'attività               | 3,9 (2,4-6,3)   | 3,0 (1,7-5,2)  | 1,7 (1,3-2,3) | 1,3 (1,1-1,6) | 1     |
| Stato di salute discreto o scadente                  | 2,3 (1,0-4,5)   | 2,8 (1,5-5,5)  | 1,5 (1,1-2,1) | 1,3 (1,0-1,7) | 1     |
| Wheezing o respiro fischiante nei 12 mesi precedenti | 3,1 (2,0-4,8)   | 1,8 (1,1-3,0)  | 1,6 (1,3-1,9) | 1,2 (1,1-1,3) | 1     |
| Uso di farmaci per asma                              | 3,5 (1,7-7,2)   | 2,8 (1,4-5,6)  | 2,2 (1,6-3,1) | 1,4 (1,1-1,8) | 1     |

Modificata, da Boyle EM, Poulsen G, Field DJ, et al. Effects of gestational age at birth on health outcomes at 3 and 5 years of age: population based cohort study. *BMJ* 2012;344:e896; doi:10.1136/bmj.e896.

**TABELLA 2: FRAZIONI ATTRIBIBILI DI POPOLAZIONE (%) A CINQUE ANNI DI ETÀ, CON INTERVALLI DI CONFIDENZA AL 95% PER OGNI CLASSE DI ETÀ GESTAZIONALE < 39 SETTIMANE**

| EG (settimane)                         | < 32           | 32-33         | 34-36           | 37-38           |
|--|----------------|---------------|-----------------|-----------------|
| 3 ricoveri dalla nascita a 9 mesi      | 7,2 (2,3-12,4) | 3,4 (0,1-7,6) | 14,3 (6,3-23,1) | 11,8 (3,0-21,7) |
| 3 ricoveri da 9 mesi a 5 anni          | 3,8 (1,3-6,5)  | 1,6 (0,1-3,7) | 4,1 (1,0-7,7)   | 7,2 (1,4-13,6)  |
| Malattie croniche                      | 1,2 (0,4-2,1)  | 0,9 (0,2-1,7) | 2,6 (1,0-4,3)   | 1,3 (-1,1-3,7)  |
| Malattie croniche limitanti l'attività | 2,7 (1,1-4,3)  | 1,8 (0,4-3,5) | 3,6 (1,2-6,5)   | 5,4 (0,7-10,5)  |
| Stato di salute discreto o scadente    | 1,3 (0,0-3,0)  | 1,6 (0,2-3,4) | 2,8 (0,1-6,1)   | 5,5 (-0,7-12,1) |

Modificata, da Boyle EM, Poulsen G, Field DJ, et al. Effects of gestational age at birth on health outcomes at 3 and 5 years of age: population based cohort study. *BMJ* 2012;344:e896; doi:10.1136/bmj.e896.

dopo la nascita) e poi a 3 e 5 anni, nel periodo intercorso dalla precedente intervista, presenza di malattie croniche in generale e limitanti l'attività, uno stato di salute discreto o scadente, presenza di wheezing o respiro fischiante nei precedenti 12 mesi, uso di farmaci per il trattamento dell'asma a 5 anni. Le malattie sono state definite come limitanti l'attività se venivano "limitate le attività normali per l'età dei bambini". Lo stato di salute è stato valutato solo a 5 anni e indicato dai genitori su una scala comprendente: eccellente, molto buono, buono, discreto o scadente. I risultati sono stati presentati per le seguenti classi di età gestazionale in settimane: < 32, 32-33, 34-36, 37-38, 39-41. Con un'analisi di regressione logistica sono stati calcolati gli *odds ratios* (OR) per i vari esiti a ogni classe di EG relativamente a quella di 39-41 settimane, che è stata presa come riferimento. Gli OR sono stati aggiustati per: età esatta al momento del-

l'intervista, sesso, etnia e primogenitura del bambino; età al momento del parto, stato maritale, scolarità e occupazione della madre; fumo e assunzione di alcol durante la gravidanza; durata dell'allattamento al seno. L'analisi ha anche tenuto conto della pluralità (singoli o gemelli) dei bambini e dei *clusters* rappresentati dalle singole famiglie. Inoltre, per alcuni esiti e per ciascuna classe è stata calcolata la frazione attribuibile di popolazione (PAF), che esprime il contributo percentuale dei casi di ogni EG all'insieme dei casi dell'intera coorte.

I risultati principali a 5 anni d'età sono riportati nelle *tabelle 1 e 2*.

Si vede come per tutti gli esiti presi in esame il rischio, espresso come OR, aumenti al diminuire dell'EG in modo costante, con un effetto dose-risposta. L'unica eccezione è rappresentata dallo stato di salute definito discreto/scadente dai genitori, per il quale l'OR per EG < 32 settimane è un po' più basso di quello

della classe immediatamente superiore, con intervalli di confidenza, peraltro, che si sovrappongono ampiamente. Il risultato interessante è che anche per i bambini di 37-38 settimane di EG il rischio di esiti è superiore a quello dei bambini di 39-41 settimane, pur essendo tutti definiti neonati a termine. Quindi, non è la stessa cosa nascere a 37-38 o a 40 settimane.

Nonostante rischi così elevati rispetto ai neonati a termine, le PAF associate alla prematurità sono relativamente basse. Per tutte le EG < 37 settimane i valori stimati sono 9,5% per 3 o più ricoveri dopo i primi 9 mesi di vita, 4,7% per la presenza di malattie croniche, 8,1% per le malattie croniche limitanti l'attività e 5,7% per uno stato di salute giudicato discreto o scadente. Se ne ricava che la stragrande maggioranza (oltre il 90%) dei bambini con questi problemi a 5 anni è nata a termine di gravidanza (da 37 settimane in su). Ciò accade a causa del

numero molto più elevato di neonati a termine rispetto ai pretermine, nonostante il rischio di patologia di questi ultimi sia maggiore. Per esempio, per i bambini di 34-36 settimane il rischio di avere uno stato di salute non buono è doppio rispetto a quello dei neonati a termine; essi però rappresentano una quota relativamente piccola di tutta la popolazione di neonati (circa il 6% nella coorte oggetto dello studio) e di conseguenza contribuiscono "solo" per il 2,8% a tutti i soggetti con uno stato di salute non buono. Fanno eccezione a questa generale tendenza i ricoveri nei primi 9 mesi; in questo caso la PAF associata alla prematurità è del 25%. Alla quota di ospedalizzazione dei bambini pretermine si aggiunge quella dei nati a 37-38 settimane (quasi il 12%), raggiungendo complessivamente un valore del 37% per tutti i bambini nati a meno di 39 settimane di gestazione. Un altro aspetto rilevante è rappresentato dal fatto che il "carico" (*burden*) sociale di problemi di salute a 5 anni è maggiore per i bambini nati di 32-36 settimane rispetto a quello dei bimbi < 32 settimane.

### Valutazione metodologica

Si ritiene che gli studi di coorte siano i migliori per indagare le relazioni tra fattori di rischio e comparsa di una malattia o di un esito. Sono però molto difficili da portare avanti e risentono della incompletezza dei dati e della inevitabile perdita di soggetti al follow-up, come è avvenuto anche per il MCS. Il timore fondamentale è che i soggetti persi o quelli per i quali mancano i dati non siano comparabili e che pertanto i risultati siano distorti da bias di selezione. In questo studio l'ospedalizzazione ripetuta durante i primi 9 mesi e la nascita a meno di 32 settimane sono risultate associate con un aumento delle perdite al follow-up. Ciò significa che i bambini a più alto rischio e in condizioni di salute peggiori sono sottorappresentati nella coorte, e questo può aver prodotto una sottostima degli esiti avversi. Nello stesso tempo, tuttavia, la coorte è stata arricchita di soggetti appartenenti alle minoranze etniche o residenti in aree svantaggiate. Di conseguenza nell'analisi sono stati introdotti dei pesi allo scopo di "aggiustare" i risultati per la selezione iniziale e la perdita differenziale di soggetti associate allo stato socio-economico e alla mobilità

familiare [2]. Un limite dello studio, riconosciuto anche dagli Autori, deriva dal fatto che la valutazione dello stato di salute dei bambini è stata effettuata dai genitori; questo può aver provocato errori di classificazione dell'esito rispetto al "vero" (*misclassification*), ma, ancora peggio, un bias in caso di una differenza sistematica di valutazione in relazione alle condizioni, buone o non buone, del figlio. In grandi studi di popolazione, tuttavia, non si può fare a meno di questi metodi rispetto a test standardizzati, sia per il risparmio sui costi, sia per la maggiore praticità degli strumenti, sia infine perché il vissuto familiare di una condizione può essere più rilevante del suo presunto accertamento oggettivo [3]. Molte sono le possibili variabili confondenti di cui si è tenuto conto nell'analisi e a priori tutte sembrano associate all'esposizione (cioè la prematurità). Per alcune, tuttavia, può essere discutibile se siano anche associate in maniera causale con gli esiti, come per esempio l'età materna, l'ordine di nascita e l'allattamento al seno, perché, se così non fosse, la loro inclusione nell'analisi potrebbe non essere appropriata.

Per quanto riguarda l'allattamento al seno, per esempio, è verosimilmente la bassa età gestazionale a condizionare una sua minore frequenza; quindi, la mancata alimentazione con latte materno, ammettendo che determini una maggiore probabilità di manifestare gli esiti presi in esame, verrebbe a essere una variabile intermedia tra l'esposizione e gli esiti. Poiché le variabili intermedie sono molto difficili da maneggiare in fase di analisi, il suggerimento è di escluderle dall'analisi multivariata. Diversamente, infatti, si corre il rischio di sottostimare l'effetto della variabile iniziale o di introdurre nuovi bias [4]. Alcuni degli altri confondenti, inoltre, sono associati tra loro, come quelli che si riferiscono alla situazione demografica e socioeconomica.

Probabilmente, quindi, un modello più "parsimonioso", cioè con meno variabili, sarebbe stato sufficiente ed ugualmente appropriato per controllare il confondimento. Infine, non si può escludere che vi sia un confondimento residuo, legato cioè a variabili non note o non prese in esame, cosa peraltro inevitabile in tutti gli studi osservazionali.

### Conclusioni

Pertanto, il calcolo della PAF per ogni esito e per ogni classe di EG rappresenta la novità e il maggior punto di forza di questo studio. Per una trattazione delle misure di impatto dei fattori di rischio nella popolazione, fra cui la PAF, si rimanda altrove [5].

I risultati ci dicono, dunque, che va bene continuare a occuparsi, in termini assistenziali e di ricerca, dei neonati pretermine, ma che non dobbiamo focalizzare la nostra attenzione solo o prevalentemente su quelli di EG più bassa, e talvolta al limite estremo delle possibilità di sopravvivenza, bensì anche sui pretermine moderati e tardivi. Questi, oltre a essere molti di più dei grandi pretermine, quasi mai sono oggetto di controlli sistematici da parte dei reparti italiani di neonatologia; né la consapevolezza della loro fragilità e dei loro maggiori bisogni è passata ai pediatri del territorio, che dovrebbero essere i primi a occuparsene, più ancora dei pediatri dei Centri Nascita. Non vanno poi dimenticati i neonati a termine, che continuano a essere quelli che complessivamente "pesano" di più sulla società, anche nei Paesi sviluppati e ricchi.

Ciò vale non solo per gli aspetti sanitari e per il cosiddetto "carico di malattia", ma anche per quelli economici, come è stato dimostrato in un altro studio, effettuato sempre in Inghilterra, con il quale si è visto che in quel Paese i costi annui complessivi a prezzi correnti 2006, sostenuti dal SSN per l'assistenza dalla nascita fino a 18 anni d'età, erano di 2946 milioni di sterline per tutti i pretermine < 37 settimane, e di 28.938 milioni di sterline per tutti i bambini nati a termine: 9,2% contro 90,8%! [6]. Visto da un diversa prospettiva questo significa anche che limitare gli investimenti per le cure dei bambini pretermine, in particolare per quelli di EG più bassa, ha un impatto trascurabile sui costi totali necessari per i soggetti in età evolutiva. Un altro messaggio che emerge dallo studio è che, pur nascendo per definizione a termine, è meglio nascere a 39-40 che a 37-38 settimane di EG. Ma questa, nonostante non sia più una novità, stenta a farsi strada nella consapevolezza diffusa della popolazione e a tradursi in comportamenti virtuosi da parte degli ostetrici. Anche i neonatologi e i pediatri, però,

## Box

**Rischio relativo**

Rapporto tra il rischio di un particolare evento (per esempio di malattia) nei soggetti esposti a un determinato fattore e il rischio nei soggetti non esposti. Se il rischio nei due gruppi è identico, il rischio relativo è 1.

L'*odds ratio* è un'approssimazione del rischio relativo quando la frequenza dell'esito è bassa. In caso contrario l'*odds ratio* sovrastima il rischio relativo.

**Frazione attribuibile di popolazione (Population attributable fraction, PAF)**

Proporzione di un evento (malattia) che potrebbe essere evitata in presenza di una diversa, ipotetica e generalmente preferibile distribuzione dell'esposizione. In genere s'ipotizza la scomparsa del fattore di esposizione nella popolazione e si calcola di quanto si ridurrebbe la frequenza dell'esito. Se si fa riferimento ai risultati di questo studio, se nessun bambino nascesse prima di 37 settimane di EG (la variabile di esposizione è la prematurità), le malattie croniche limitanti l'attività si ridurrebbero dell'8,1%. In altri termini, questo valore esprime la proporzione di malattie croniche nella popolazione "dovuta", cioè attribuibile, alla prematurità.

**Cosa aggiunge questo studio a quanto già noto**

Nei primi 5 anni di vita i bambini nati moderatamente pretermine (32-33 settimane) e i pretermine tardivi (34-36 settimane), pur presentando un rischio di manifestare problemi di salute più basso di quello dei grandi pretermine (< 32 settimane), nel complesso producono un "carico" maggiore di problemi di salute per il sistema sanitario. Il calcolo della frazione attribuibile di popolazione può essere d'aiuto per individuare i risultati attesi a seguito di un intervento, in particolare mirato alla prevenzione, e a individuare quindi strategie, obiettivi e metodi di azione in modo più appropriato.

potrebbero e dovrebbero fare la loro parte, che non sarebbe affatto marginale.

**Bibliografia**

- [1] Boyle EM, Poulsen G, Field DJ, et al. Effects of gestational age at birth on health outcomes at 3 and 5 years of age: population based cohort study. *BMJ* 2012;344:e896; doi:10.1136/bmj.e896.  
 [2] Plewis I. Non-response in a birth cohort study: the case of the Millennium Cohort Study. *Int J Soc Res Methodol* 2007;10:325-34.  
 [3] Johnson S, Wolke D, Marlow N. Developmental assessment of preterm infants at 2 years: validity

of parent reports. *Dev Med Child Neurol* 2008; 50:58-62.

[4] VanderWeele TJ, Mumford SL, Schisterman EF. Conditioning on intermediates in perinatal epidemiology. *Epidemiology* 2012;23:1-9.

[5] Heller RF, Dobson AJ, Attia J, et al. Impact numbers: measures of risk factor impact on the whole population from case-control and cohort studies. *J Epidemiol Community Health* 2002;56:606-10.

[6] Mangham LJ, Petrou S, Doyle LW, et al. The cost of preterm birth throughout childhood in England and Wales. *Pediatrics* 2009;123: e312-e327.

**PREMIO "PASQUALE CAUSA" PER I PEDIATRI****Invitiamo a partecipare**

La sezione del Premio "Nati per Leggere" dedicata a *Pasquale Causa* – pediatra di libera scelta che ha contribuito in maniera determinante alla diffusione di "Nati per Leggere" – segnala il pediatra che, aderendo al Progetto Npl, promuova, presso genitori e famiglie, la pratica della lettura ad alta voce ai bambini in età prescolare nel modo più efficace. Le domande di partecipazione e la documentazione da presentare dovranno pervenire in versione elettronica entro e non oltre il 31 gennaio 2013 a [npl-premio@aib.it](mailto:npl-premio@aib.it). Allo stesso indirizzo e al numero 011 51 84 262, interno 954, potranno essere richieste informazioni e l'invio del materiale necessario alla partecipazione. Il premio per i vincitori consiste in libri nell'edizione speciale "Nati per Leggere", per una somma pari a 2000 euro.

**La premiazione**

La cerimonia di premiazione si svolgerà **lunedì 20 maggio 2013**, in occasione del XXVI Salone Internazionale del Libro di Torino.

**EREDITARIETÀ  
DEI CARATTERI  
EPIGENETICI?****LO STRESS  
DEI NONNI  
RICADE SUI NIPOTI?**

L'ambiente in cui sono cresciuti i nostri progenitori potrebbe condizionare il modo con cui rispondiamo a uno stress.

Uno studio sugli animali confermerebbe questa tesi epigenetica. Femmine di topo in gestazione sono state esposte a vinclozolin, un fungicida che interferisce con l'attività ormonale. Studiando il comportamento in condizioni stressanti dei nipoti delle femmine così trattate, ricercatori della Università del Texas hanno osservato che questi nipoti mostravano livelli di ansia superiori rispetto ai nipoti di femmine non esposte al farmaco. Lo studio dell'attività cerebrale di questi animali ha rivelato un'alterazione dei circuiti nervosi di amigdala e ippocampo, aree legate allo stress.

Tali ricercatori ritengono che: a) l'esposizione al farmaco abbia modificato l'espressione genica e che b) questa alterazione si sia trasmessa alle generazioni successive interferendo con lo sviluppo del cervello. Lo studio dimostra quanto sia complessa l'interazione delle influenze genetiche, ambientali ed epigenetiche nel plasmare il fenotipo di un individuo. Questo potrebbe spiegare l'aumento dei disturbi mentali registrato negli ultimi anni? Reale o legato al miglioramento delle indagini diagnostiche? È l'ambiente che è più stressante o è cambiato il modo di rispondere allo stress?

(*Le Scienze* 2012;7:35)