



OXFORD MATERNAL  
AND PERINATAL  
HEALTH INSTITUTE



Maternal Health Task Force



# Nutrizione e monitoraggio della crescita del neonato pretermine: implementazione del protocollo **INTERGROWTH-21<sup>st</sup>**

## **Modulo 3**

## **Raccomandazioni nutrizionali per il neonato pretermine**



## Al completamento del presente modulo il partecipante dovrebbe essere in grado di:

- Comprendere la patofisiologia dell'allattamento ed i suoi effetti.
- Conoscere le differenze fisiologiche tra liquido amniotico, latte umano pretermine, latte umano a termine.
- Conoscere i tipi di latte disponibili per la nutrizione del pretermine.
- Conoscere i benefici del latte materno e le difficoltà nello stabilire l'allattamento al seno nei pretermine.
- Descrivere i differenti metodi per nutrire il pretermine.
- Valutare l'intolleranza all'alimentazione ed i ristagni gastrici nei pretermine
- Conoscere il percorso diagnostico e terapeutico del reflusso gastroesofageo nel pretermine.
- Descrivere l'alimentazione per gavage
- Descrivere la transizione dal tube feeding all'allattamento al seno nel pretermine.
- Conoscere le tecniche per aumentare la produzione di latte nelle mamme di neonati pretermine.



## Introduzione

L'allattamento al seno è un processo fisiologico che dovrebbe in modo naturale seguire il parto. E' associate ad enormi benefici per la madre ed il bambino.

Madri e bambini nei paesi in via di sviluppo ne traggono i maggiori benefici, poichè la prevalenza di allattamento al seno a 12 mesi è maggiore nell'Africa sub-Sahariana, Asia meridionale e aree dell'America Latina; nei paesi sviluppati, la prevalenza è inferiore al 20%.



## Raccomandazioni nutrizionali per il neonato pretermine

L'obiettivo delle presenti raccomandazioni è l'allattamento al seno esclusivo del neonato pretermine, alla dimissione e per i primi mesi di vita.

Sebbene al centro di queste raccomandazioni vi siano i neonati moderate e late preterm, che rappresentano circa il 90% di tutti i pretermine, esse hanno importanza anche per i neonati maggiormente pretermine che iniziano l'alimentazione enterale.

Queste indicazioni sono basate su 1) le pratiche nutrizionali adottate durante il Preterm Postnatal Follow-up study (PPFS) del progetto INTERGROWTH-21<sup>st</sup> (Villar, 2015); 2) una revisione della letteratura aggiornata a dicembre 2016, e 3) una vasta consultazione con neonatologi di diverse aree del mondo e del Neonatal Advisory Committee del progetto INTERGROWTH-21<sup>st</sup> (Victoria CG, 2016).

Le presenti raccomandazioni devono essere adattate per i pretermine clinicamente non stabili in base al giudizio dei clinici curanti presso gli ospedali di nascita.

Victoria CG, Bahl R, Barros AJD, França GVA, Horton S, Krasevec J, Murch S, Sankar MJ, Walker N, Rollins NC, Lancet Breastfeeding Series Group. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet*. 2016 Jan 30;387(10017):475-90.

Villar J, Giuliani F, Bhutta ZA, Bertino E, Ohuma EO, Ismail LC, Barros FC, Altman DG, Victora C, Noble JA, Gravett MG, Purwar M, Pang R, Lambert A, Papageorgiou AT, Ochieng R, Jaffer YA, Kennedy SH, International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21(st) Century (INTERGROWTH-21(st)). Postnatal growth standards for preterm infants: the Preterm Postnatal Follow-up Study of the INTERGROWTH-21(st) Project. *Lancet Glob Health*. 2015 Nov;3(11):e681-691.



## Benefici del latte materno

I benefici descritti per il latte materno derivano dal paragone con i latti in formula. Il paragone con il latte umano donato deve essere studiato più ampiamente.

Nelle fasi precoci della vita, i benefici del latte materno includono una minore incidenza di sepsi, enterocolite necrotizzante (NEC) e retinopatia della prematurità, un minor numero di re-ospedalizzazioni nel primo anno di vita e migliori esiti neurologici a distanza.

Grazie alla natura immuno-protettiva del latte materno, pare che la riduzione del rischio di sepsi e di NEC sia correlate alla dose di latte materno assunta.

Il rischio di NEC e sepsi ad esordio tardivo è inferiore per i neonati che assumono più di 50 mL/kg di latte materno rispetto ai neonati che ne assumono meno di 50 mL/kg al giorno e per ogni aumento di 10 mL/kg al giorno di latte materno nella dieta si osserva una riduzione del 5% nell'incidenza di re-ammissione in ospedale.

# Preterm infant feeding and growth monitoring: Implementation of the INTERGROWTH-21<sup>st</sup> protocol



OXFORD MATERNAL  
AND PERINATAL  
HEALTH INSTITUTE



## Benefici del latte materno

In aggiunta ai benefici precedentemente elencati, i pretermine che vengono nutriti con latte materno presentano una incidenza minore di sindrome metabolica, pressione arteriosa più bassa, livelli minori di lipoproteine a bassa densità e minore insulino e leptino-resistenza in adolescenza, in confronto ai pretermine alimentati con formula.

Altri potenziali benefici per i quali la letteratura a supporto è meno forte includono: riduzione dell'ansia nei genitori, aumento del contatto pelle-pelle e maggiore facilità nell'instaurare il legame madre-bambino. E' stato anche ipotizzato che il colostro potrebbe agire sulla colonizzazione batterica orale e sulla stimolazione del tessuto linfatico orofaringeo nei neonati pretermine intubati.



## Nutrizione per gavage

Molti pretermine non sono in grado di alimentarsi per suzione al seno materno fin dalla nascita.

Se non è possibile la suzione al seno o al biberon, il latte umano può essere somministrato per sondino naso- od oro-gastrico, in maniera intermittente o continua. Non vi è sufficiente evidenza in letteratura a sostegno di una delle due metodiche, pertanto la scelta è determinata dalla pratica in ciascun centro. (Premji SS, 2011).

I neonati dovrebbero essere incoraggiati a succhiare al seno non appena sia osservata la presenza di suzione nutritive e la pratica della suzione non nutritive è consigliabile durante la fase di passaggio dall'alimentazione per SNG a quella per suzione. (Foster JP, 2016).

Foster JP, Psaila K, Patterson T. Non-nutritive sucking for increasing physiologic stability and nutrition in preterm infants. In: The Cochrane Collaboration, ed. Cochrane Database of Systematic Reviews. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2016 Oct 4.

Premji SS, Chessell L. Continuous nasogastric milk feeding versus intermittent bolus milk feeding for premature infants less than 1500 grams. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Nov 9;(11):CD001819.



## L'alimento di prima scelta – il latte materno

L'alimento di prima scelta è il latte materno o colostro fresco estratto. Se il latte è stato congelato e non è disponibile latte fresco, somministrarlo nell'ordine di tempo dell'estrazione del latte. Tuttavia, il congelamento del latte porta ad un depauperamento di flora commensale, cellule dell'immunità, fattori immunologici e dell'attività enzimatica (Dutta S, 2015).

In alcune circostanze il latte materno non viene utilizzato nel grave pretermine. Vi può essere un rischio di trasmissione del cytomegalovirus (CMV) attraverso il latte materno, dato che circa il 50% degli adulti sono portatori di CMV. L'infezione postnatale sintomatica da CMV è rara nei nati a termine, probabilmente per il passaggio di anticorpi materni durante il terzo trimestre di gestazione (Underwood MA, 2013).

Senza un consenso univoco, esistono raccomandazioni di a) pastorizzare sempre il latte materno fino alle 32 settimane di età corretta; b) effettuare uno screening di tutte le donne che partoriscono pretermine e pastorizzare il latte delle donne con CMV IgG positive, e c) congelare il latte CMV positivo per i neonati di EG < 32 settimane (Underwood MA, 2013).



## L'alimento di seconda scelta – il latte umano donato

Il latte umano di madri donatrici rappresenta la seconda scelta, quando il latte materno della propria mamma non è disponibile. Esso viene in genere fortificato con fortificatori derivati dal latte umano o dal latte vaccino. L'uso di latte umano donato fortificato con fortificatore derivato dal latte umano è preferibile (Dutta S, 2015).

I neonati che ricevono latte umano esclusivo (materno o donato con fortificatore derivato da latte umano) hanno una incidenza di NEC significativamente inferiore rispetto a quelli che hanno ricevuto formula o latte umano con fortificatore di origine bovina. L'incidenza di NEC in neonati che hanno ricevuto latte umano con fortificatore di origine bovina NON è ridotta rispetto a chi ha ricevuto formula per pretermine (Dutta S, 2015).

Il costo del fortificatore derivato dal latte umano è considerato proibitivo, ma non se paragonato ai costi derivanti dall'ospedalizzazione e dalle conseguenze della NEC nei neonati di peso estremamente basso nei quali la NEC viene prevenuta (Dutta S, 2015).



## Latte umano donato pastorizzato per i neonati prematuri

La pastorizzazione, insieme allo screening ed agli esami di laboratorio cui vengono sottoposte le donatrici, è altamente efficace nel prevenire la trasmissione di HIV, cytomegalovirus (CMV), epatite B ed epatite C.

### Pastorizzazione Holder

E' l'attuale metodica di pastorizzazione di prima scelta. Il latte viene pastorizzato a 62.5° C per 30 minuti. Questo processo:

- NON altera gli oligosaccaridi, gli acidi grassi polinsaturi a catena lunga, i gangliosidi, il lattosio, le vitamine liposolubili o l'EGF
- Aumenta alcuni acidi grassi saturi a catena media
- Aumenta la citochina IL8
- Riduce alter citochine (TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ , IL1 $\beta$ , ed IL10)
- Riduce in maniera significativa le sIgA, la lattoferrina, il lisozima, gli insulin-like growth factors, l'HGF, le vitamin idrosolubili, la lipasi stimolata dai sali biliari, la lipoprotein lipasi e l'attività antiossidante



## Latte umano donato pastorizzato per i neonati prematuri

### Pastorizzazione rapida ad alta temperature

Con questa metodica, il latte viene pastorizzato a 72–75°C per 15–16 secondi. Questo processo elimina i batteri e molti virus, con minore perdita di proteine (vengono preservate la lipasi stimolata dai sali biliari, la lattoferrina ed alcune IgA), una perdita meno importante dell'attività antiossidante, ma una perdita maggiore di attività antiinfettiva.

### Pastorizzazione Flash

(temperatura superiore ai 56°C per 6 min 15 sec) è stata applicata in setting con risorse scarse. Non altera l'attività antibatterica nei confronti dell'E. coli e dello S. aureus, reduce solo in minima parte l'attività antibatterica della lattoferrina, ma riduce in modo significativo l'attività antibatterica del lisozima.



## Difficoltà nell'avvio dell'allattamento al seno

Se l'allattamento con latte materno offre al piccolo le migliori possibilità di salute e sopravvivenza, esso non è privo di ostacoli, per il neonato pretermine e per la madre.

Innanzitutto, la produzione di latte può essere quantitativamente inadeguata. Le madri devono essere incoraggiate ad estrarre il latte appena possibile dopo il parto. Per le mamme di neonati ricoverati in terapia intensiva neonatale, esse dovrebbero essere incoraggiate ad iniziare ad estrarre il latte con il tiralatte 6-12 ore dopo il parto e ad estrarlo ogni 2 o 3 ore (8 – 12 volte al giorno), svuotando ogni volta il seno.

Il nato pretermine perde la fase di rapida crescita dell'ultimo trimestre di gravidanza e dovrebbe quindi avere, in teoria, un maggior fabbisogno nutrizionale per kilo di peso. Ad esempio, alcuni studi suggeriscono che un elevato apporto proteico possa dare beneficio al pretermine. Tuttavia, il contenuto calorico e proteico del latte materno varia tra le madri, varia nel tempo per la stessa donna e nell'ambito della stessa poppata. Vi è una progressiva riduzione del contenuto proteico nel corso della lattazione.



## Spremitura manuale

“La spremitura manuale e l'alimentazione con il cucchiaino dopo ogni allattamento al seno possono dare una stimolazione aggiuntiva rispetto al solo allattamento al seno” Fare click per avviare il video.





## Fortificazione del latte materno

Il latte umano donato proviene più frequentemente da donne che hanno partorito a termine, quindi con un contenuto proteico più basso rispetto a quello di donne che hanno partorito pretermine (Underwood MA, 2013).

Sulla base di questa osservazione, e sulla conseguenza per cui il pretermine necessiterebbe di volume di latte più elevate, che però non è in grado di tollerare, si rende necessaria la fortificazione del latte umano, in particolare per i VLBWI (peso neonatale <1500 grammi), per ottimizzare l'apporto di proteine, calcio, fosforo e vitamina D per via enterale (Underwood MA, 2013).

Pertanto, qualora il neonato non sia in grado di alimentarsi al seno, il latte materno estratto o il latte donato dovrebbero essere fortificati per raggiungere gli apporti nutrizionali indicate in Tabella 1 (Agostoni C, 2010; Edmond K, 2006).

Il fortificatore può essere considerato un medicinale, quindi l'utilizzo di latte umano fortificato può essere classificato come "allattamento materno esclusivo" (Nyqvist KH, 2013).



## Fortificazione del latte materno

Tabella 1. Apporti enterali quotidiani di macronutrienti raccomandati per neonati pretermine di peso alla nascita >1000 g

Sostanza nutritiva	Nascita a 7 giorni	Stabile - crescita fino a termine	Termine a 1 anno di età
Energia, kcal/kg	70 – 80	105 – 135	100 – 120
Proteine, g/kg	1.0 - 3.0	3.0 - 4.0	2.2
Grassi, g/kg	0.5 - 3.6	4.5 - 6.8	4.4 - 7.3
Carboidrati, g/kg	5.0 - 20.0	7.5 - 15.5	7.5 - 15.5



## Fortificazione del latte materno

I benefici dimostrati della fortificazione del latte umano includono una migliore crescita in termini di peso, lunghezza e circonferenza cranica. Tuttavia, l'eventuale miglioramento della mineralizzazione ossea e degli esiti neurocomportamentali a distanza non è chiaro (Underwood MA, 2013).

La fortificazione standard produce in genere un apporto di proteine più basso di quanto presunto. La modifica della concentrazione di fortificatore basata sull'analisi di campioni di latte materno o sugli esami ematici del bambino (azotemia plasmatica) in maniera individualizzata ha l'effetto di aumentare l'apporto proteico e migliorare la crescita (Underwood MA, 2013).

La fortificazione individualizzata non è raccomandata nei neonati di EG > 32 settimane o peso neonatale > 1500 grammi. E' stato ipotizzato che l'uso della fortificazione individualizzata nei neonati maggiormente pretermine possa essere efficace nel mantenere una crescita adeguata, senza avere effetti sfavorevoli (Arslanoglu S, 2006; Arslanoglu S, 2015; Morlacchi L, 2016; Underwood MA, 2013).

Arslanoglu S, Moro GE, Ziegler EE. Adjustable fortification of human milk fed to preterm infants: does it make a difference? J Perinatol. 2006 Oct;26(10):614-21.

Arslanoglu S. Individualized Fortification of Human Milk: Adjustable Fortification. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2015;61:s4-5

Morlacchi L, Mallardi D, Gianni ML, Roggero P, Amato O, Piemontese P, Consonni D, Mosca F. Is targeted fortification of human breast milk an optimal nutrition strategy for preterm infants? An interventional study. J Transl Med 2016 Jul 1;14(1):195.

Polberger S. Individualized Fortification of Human Milk: Targeted Fortification. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2015;61:s3-4.

Underwood MA. Human milk for the premature infant. Pediatr Clin North Am. 2013 Feb;60(1):189-207.



## Fortificazione del latte materno

La fortificazione del latte umano dovrebbe essere iniziata dopo aver raggiunto un apporto enterale di 100ml/kg/die, ad una concentrazione di 1:50 fino a 1:25 se tollerata per 48 h (Dutta S, 2015).

Fortificatori del latte umano contenenti 0.8 - 1.1 g di proteine, 1.1 - 3.6 g di carboidrati, e minerali (es. 51 - 117 mg di calcio e 34 - 67 mg di fosforo) possono essere addizionati al latte umano fino al raggiungimento di 1800 - 2000 g di peso del bambino (Edmond K, 2006)

## Problematiche della fortificazione del latte umano

La fortificazione è stata associata ad alcuni rischi (Underwood MA, 2013):

- Acidosi metabolica.
- Aumento dei markers di stress ossidativo in confronto al latte umano non fortificato o alla formula.
- Contaminazione batterica della polvere del fortificatore e conseguente sepsi neonatale da *Cronobacter* (*Enterobacter sakazakii*).
- I fortificatori liquidi sostituiscono in parte, come volume, il latte, quindi il bambino riceve meno latte umano.



## Scelta dell'alimento- formula per pretermine

Rare eccezioni in cui il neonato non deve essere nutrito con latte umano esistono ed includono la galattosemia ed alcune malattie metaboliche (Underwood MA, 2013).

Inoltre la formula per pretermine rappresenta l'alimento scelto in caso di indisponibilità sia del latte materno che del latte donato (Dutta S, 2015).

Il "Milk Trial" studia gli effetti sullo sviluppo neurocomportamentale a 22-26 mesi di età in neonati alimentati durante il ricovero con latte umano *versus* formula per pretermine, nei casi in cui il latte materno non era disponibile o lo era solo in minima quantità. (Underwood MA, 2013).

La crescita proporzionale (peso E lunghezza) deve essere attentamente monitorizzata per evitare un eccesso di increment ponderale. Per pretermine senza complicanze, non è raccomandata una formula arricchita (Teller IC, 2016).

Dutta S, Singh B, Chessell L, Wilson J, Janes M, McDonald K, Shahid S, Gardner VA, Hjartarson A, Purcha M, Watson J, de Boer C, Gaal B, Fusch C. Guidelines for Feeding Very Low Birth Weight Infants. *Nutrients*. 2015 Jan 8;7(1):423-42.

Teller IC, Embleton ND, Griffin IJ, van Elburg RM. Post-discharge formula feeding in preterm infants: A systematic review mapping evidence about the role of macronutrient enrichment. *Clin Nutr*. 2016 Aug;35(4):791-801

Underwood MA. Human milk for the premature infant. *Pediatr Clin North Am*. 2013 Feb;60(1):189-207.



## Il ruolo dei probiotici

I probiotici sono supplementi di batteri vivi (più frequentemente lactobacillus and Bifidobacterium species) introdotti nel tratto gastrointestinale per favorirne una migliore colonizzazione.

Nei neonati pretermine, la somministrazione di probiotici reduce l'incidenza di NEC severa, la mortalità e la mortalità da NEC.

Inoltre la somministrazione di probiotici è associata ad un tempo più breve per il raggiungimento dell'alimentazione enterale esclusiva e ad una ospedalizzazione più breve.

In una revisione Cochrane l'uso di probiotici non è risultato associato ad alcun effetto avverso, compresa l'infezione sistemica da batteri probiotici.



## Alimentazione a scopo di migliorare il trofismo intestinale: inizio, volume, durata

Chiamata “early trophic feeding”, è definita come la somministrazione precoce di piccola quantità di latte (10-15 ml/kg/die), senza aumentare il volume di latte durante la prima settimana di vita.

Essa accelera la maturazione endocrino-metabolica e strutturale dell’apparato gastrointestinale, permettendo un più precoce raggiungimento dell’alimentazione enterale esclusiva.

Il “trophic feeding” dovrebbe essere avviato entro le prime 24 ore di vita, preferibilmente con il colostro della madre o con latte donato. La formula dovrebbe essere presa in considerazione solo se il latte materno o donato non sono ancora disponibili a 24-48 dalla nascita.

### Controindicazioni al “trophic feeding”

- Ostruzione intestinale o ileo.

L’asfissia, il distress respiratorio, la sepsi, l’ipotensione, l’iper o ipoglicemia, la ventilazione meccanica la presenza di CVO **non rappresentano** controindicazioni per il trophic feeding.



## Alimentazione a scopo di nutrimento: inizio, volume, frequenza, aumenti

Nei neonati di peso estremamente basso, iniziare l'alimentazione enterale con volumi di 15-20 ml/kg/die ed aumentare di 15-20 ml/kg/die. Se l'alimentazione è tollerata nei primi 2-3 giorni, si può considerare un aumento più rapido (Dutta S, 2015).

Nei neonati con peso neonatale  $\geq 1000$  grammi, iniziare l'alimentazione enterale con volumi di 30 ml/kg/die ed aumentare di 30 ml/kg/die (Dutta S, 2015).

Per i neonati alimentati con latte estratto, un volume iniziale di circa 60 - 80 ml/kg/die è indicato, incrementato fino al raggiungimento di circa 160 -180 ml/kg/die entro la fine della prima settimana di vita.

Sono raccomandati incrementi giornalieri di 10 - 20 ml/kg ma vi sono dati relative alla sicurezza di aumenti fino a 30 ml/kg/die nei neonati pretermine stabili, con conseguente riduzione del tempo richiesto per raggiungere l'alimentazione enterale esclusiva e senza aumentare il rischio di NEC o di morte in questa categoria di neonati (Agostoni C, 2010; Fallon EM, 2012; Morgan J, 2015).

Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP et al. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010 Jan;50(1):85-91.

Dutta S, Singh B, Chessell L, Wilson J, Janes M, McDonald K, Shahid S, Gardner VA, Hjartarson A, Purcha M, Watson J, de Boer C, Gaal B, Fusch C. Guidelines for Feeding Very Low Birth Weight Infants. *Nutrients.* 2015 Jan 8;7(1):423-42.

Fallon EM, Nehra D, Potemkin AK, Gura KM, Simpser E, Compher C, American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Board of Directors, Puder M. A.S.P.E.N. clinical guidelines: nutrition support of neonatal patients at risk for necrotizing enterocolitis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2012 Sep;36(5):506-23.

Morgan J, Young L, McGuire W. Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. In: *The Cochrane Collaboration, ed. Cochrane Database of Systematic Reviews.* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2015 Oct 15.



## Full enteral feeding: inizio, volume, frequenza

Le mamme ed il personale sanitario dovrebbero essere incoraggiati ad osservare pratiche nutrizionali individualizzate basate sull'assecondamento delle capacità che il neonato man mano acquisisce e che sono associate ad una riduzione del tempo necessario per raggiungere l'alimentazione enterale esclusiva e la dimissione (Wellington A, 2015)

L'alimentazione enterale esclusiva viene raggiunta quando il neonato è in grado di assumere 150-180 ml/kg. Quando l'alimentazione enterale esclusiva viene raggiunta più rapidamente, si riduce la necessità di cateteri venosi e quindi si reduce il rischio di sepsi CVC correlate (Dutta S, 2015).

Tuttavia bisogna sottolineare che non si devono usare microclismi per raggiungere più rapidamente l'alimentazione enterale esclusiva o per far meconiare il neonate, tenendo in considerazione che i neonati più sono pretermine più impiegano ad evacuare per la prima volta. (Dutta S, 2015).

Le finestre temporali per il raggiungimento dell'alimentazione enterale esclusiva sono:

- Circa due settimane per i neonati con peso alla nascita <1000 g
- Circa una settimana per i neonati con peso alla nascita di 1000–1500 g

La frequenza dei pasti può influire sull'incidenza di intolleranza alimentare, apnea, ipoglicemia NEC e tempo impiegato a somministrare il pasto (Dutta S 2015).



## Stabilire la tolleranza alimentare

I ristagni gastrici (RG) vengono spesso usati come strumento di valutazione, ad esempio del corretto posizionamento di un SNG, ma essi sono poco attendibili.

I RG vengono anche usati per misurare la tolleranza alimentare, nello stabilire la progressione verso l'alimentazione enterale esclusiva, così come indicatori di NEC, come visto in precedenza. Tuttavia il loro ruolo è messo sempre più in discussione e la loro valutazione potrebbe addirittura essere dannosa per i neonati più gravemente pretermine.

Prima di tutto, la pressione negativa creata dall'aspirazione unita al contatto con la punta del sondino potrebbe danneggiare la mucosa gastrica. In secondo luogo, non vi è accordo su quali siano quantità e qualità dei RG da considerarsi normali o patologici.

Di conseguenza, la nutrizione enterale potrebbe essere interrotta o ritardata in maniera inappropriata, con conseguente aumento della durata della nutrizione parenterale ed un ritardo nel raggiungimento di una alimentazione enterale esclusiva, ritardo che può danneggiare la maturazione gastrica e lo sviluppo neurocomportamentale del pretermine.



## Stabilire la tolleranza alimentare

Non è raccomandato il controllo routinario dei ristagni gastrici. Quando il ristagno viene misurato, la misura più attendibile è quella del ristagno pre-pasto, dopo il raggiungimento di un minimo apporto enterale. Come indicazione, vi sono dei valori soglia di ristagno gastrico basati sul peso del bambino:

Peso	Volume soglia di ristagno gastrico
<500 g	2 mL
500–749 g	3 mL
750–1000 g	4 mL
>1000 g	5 mL



## Stabilire la tolleranza alimentare

La circonferenza addominale non dovrebbe essere controllata di routine. Tuttavia, la distensione addominale ed il vomito biliare sono segni di ostruzione intestinale e richiedono l'interruzione dell'alimentazione enterale. Ristagni gastrici ematici sono indicativi di NEC e richiedono l'interruzione dell'alimentazione enterale. Ristagni isolati di colore verde o giallo non rivestono un particolare significato.

### Gestione dei ristagni gastrici

Sebbene non esistano raccomandazioni univoche, alcuni studi indicano come accettabile un volume di ristagno gastrico  $\leq 5$  mL/kg. Un ristagno fino a 5 mL, o 50% del pasto precedente (il maggiore dei due) può essere reintrodotta nello stomaco. Se si ripresenta al pasto successivo, si può reintrodurre ma sottraendo il volume reintrodotta al pasto successive.

Se il volume del ristagno è  $>5$  mL/kg e  $>50\%$  del pasto precedente, reintrodurre fino al 50% del pasto e considerare di rallentare o sospendere i pasti, considerando le condizioni cliniche.

Per aspirare il ristagno gastrico, usare siringhe piccole, che esercitino una minore pressione negativa. Posizionare il neonato prono per 30 minuti dopo il pasto riduce i ristagni gastrici.

Riportare il pasto al volume precedentemente tollerato in caso di persistenza di abbondanti ristagni gastrici.



## Diagnosi clinica del reflusso gastro-esofageo (GER)

Gli esami diagnostici di scelta per la diagnosi di reflusso acido e non acido sono l'impedenzometria multicanale intraluminese e la pH metria.

La presenza di apnee, bradicardia, irritabilità, tosse o inarcamento non indica necessariamente la presenza di GER nel pretermine.

### Trattamento del GER

Il corretto posizionamento pare avere i migliori risultati. La posizione laterale sinistra del neonato subito dopo il pasto garantisce la minima esposizione esofagea all'acido. Tuttavia, è indicata la posizione prona dopo circa 30 minuti dal pasto.

Se il posizionamento non porta a miglioramento, è possibile aumentare la durata del pasto a 30-90 minuti, ma bisogna porre la massima attenzione a ridurre la durata del pasto appena possibile per evitare la nutrizione continua.



## Trattamento del GER

L'alimentazione transpilorica non migliora la tolleranza nè la crescita ed è associata ad un aumentato rischio di interruzione dell'alimentazione e di morte in una recente revisione Cochrane.

Per quanto riguarda i farmaci, il domperidone e la metoclopramide sono associate ad una aumentata frequenza di GER. Inoltre il domperidone causa un aumento del QTc nei neonati di EG >32 settimane.

La ranitidina è associata alla sepsi ad esordio tardive ed alla NEC nei pretermine. In alcuni studi, l'omeprazolo e l'esomeprazolo non hanno ridotto la frequenza di GER. L'omeprazolo riduce l'acidità gastrica.

Studi osservazionali mostrano una correlazione tra la soppressione acida gastrica ed il verificarsi di eventi avversi, pertanto la somministrazione di farmaci per il GER NON è indicata.

Sebbene i dati siano limitati, l'uso di ispessenti è stato associato alla NEC e dovrebbe quindi essere evitato.



## Passaggio dal gavage all'allattamento al seno

La suzione non nutritiva (la mamma dopo aver estratto il latte pone il bambino al seno) può essere stimolata non appena il neonato è estubato e stabile e si può osservare dalle 28 settimane di età corretta. La suzione nutritiva può essere iniziata a circa 32 settimane di età corretta (Underwood MA, 2013).

Un posizionamento che supporti il seno materno e la testa ed il collo del neonato è essenziale. L'uso precoce del paracapezzolo aumenta l'assunzione di latte e la durata dell'allattamento al seno (Underwood MA, 2013).

La durata raccomandata dell'allattamento al seno è di 6 mesi, supplementato da vitamina K (1 mg i.m. alla nascita), vitamina D (400 IU al giorno a partire dai primi giorni di vita) e ferro (2 - 3 mg/kg/die a partire da 2 - 8 settimane dopo la nascita (Abrams SA, 2013; Barros FC, 2010; Edmond K, 2006).

E' riconosciuto tuttavia che in alcune specifiche situazioni cliniche può essere necessario iniziare lo svezzamento precocemente, dai 4 mesi, per promuovere un accrescimento ottimale basandosi sui nuovi Standards di Crescita Postnatale Pretermine (EFSA, 2009).



## Allattamento al seno del pretermine

L'allattamento al seno è caratterizzato dal movimento oscillatorio della mandibola del lattante, dal movimento ritmico della lingua coordinato con il respiro, e dal riflesso di eiezione del latte (Elad D, 2014).

La suzione è caratterizzata dalla creazione di pressioni negative e non dalla compressione dell'area del capezzolo come precedentemente ipotizzato (Elad D, 2014).

Componenti precoci della suzione compaiono già a partire dalle 7-8 settimane di età postconcezionale. Riflessi orali appaiono tra le 12 e le 16 settimane e la suzione tra le 15 e le 18 settimane di gestazione (Foster JP, 2016).

Una sequenza suzione-deglutizione-respirazione si può già verificare a 28 settimane di EG, ma deve essere accompagnata dalla stabilità clinica e dalla maturazione per evitare desaturazioni, irregolarità del respiro, maldigestione. Una efficace e completa integrazione di suzione, deglutizione e respirazione viene raggiunta a partire dalle 32 - 34 settimane di età gestazionale (Foster JP, 2016).

Elad D, Kozlovsky P, Blum O, Laine AF, Po MJ, Botzer E, Dollberg S, Zelicovich M, Sira LB. Biomechanics of milk extraction during breast-feeding. PNAS. 2014 Aug 4;111(14):5230-5.

Foster JP, Psaila K, Patterson T. Non-nutritive sucking for increasing physiologic stability and nutrition in preterm infants. In: The Cochrane Collaboration, ed. Cochrane Database of Systematic Reviews. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2016 Oct 4.



## Effetti dell'allattamento al seno

Fare click sull'immagine per avviare il video





## Considerazioni particolari

### Neonati piccoli per l'età gestazionale (SGA)

Se l'esame obiettivo addominale è normale, si può iniziare l'alimentazione nelle prime 24 ore di vita. L'alimento deve essere latte umano, ed il volume bassi ed incrementati lentamente durante i primi 10 giorni di vita nei pretermine SGA con EG <29 settimane e flussi patologici ombelicali al Doppler fetale (Absent/Reversed End Diastolic Umbilical Flow (AREDF)).

### Neonati in ventilazione non-invasiva

La ventilazione non-invasiva può causare distensione gassosa addominale, senza che questa sia segno di intolleranza alimentare. La nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) reduce il flusso ematico intestinale pre- e post-prandiale nei neonati pretermine. E' quindi raccomandato un aumento cauto dell'alimentazione enterale.



## Considerazioni particolari (cont.)

### Neonati in trattamento con indometacina o ibuprofene

Indometacina ed ibuprofene vengono impiegati per facilitare la chiusura del PDA. L'ibuprofene è più sicuro rispetto all'indometacina e non reduce il flusso mesenterico. In una meta-analisi di 19 studi, l'incidenza di NEC era inferiore nel gruppo trattato con ibuprofene.

I risultati dello studio Ductus Arteriosus Feed or Fast with Indomethacin or Ibuprofen (DAFFII) mostrano che il “trophic feeding” è più efficace nel promuovere il raggiungimento di volume più elevate.

Quindi, se il neonate sta già assumendo piccola quantità di latte, si può mantenere il trophic feeding fino al termine della terapia con indometacina. Se il neonate è ancora a digiuno, iniziare il trophic feeding con latte umano.



## Infezione da HIV

L'infezione materna da HIV rappresenta un fattore di rischio di nascita pretermine e delle problematiche associate alla prematurità, come ad esempio la NEC. Il latte umano esercita un effetto protettivo nei confronti della NEC rispetto alla formula, grazie a componenti quali gli oligosaccaridi del latte umano (HMOs), assenti nelle formule (Van Niekerk E, 2014).

Esistono molti diversi tipi di oligosaccaridi ed anche la loro concentrazione nel latte materno varia da nutrice a nutrice, durante il corso dell'allattamento, con l'età gestazionale e tra madri HIV positive e negative.

Bode et al. (2012) hanno dimostrato che concentrazioni più alte di 3'-sialillattosio (3'-SL) erano associate con una conta più bassa di cellule CD4 e con una carica virale plasmatica più elevata nella madre, aumentando almeno a livello teorico la possibilità di trasmissione dell'infezione da HIV dalla madre al bambino. Tuttavia una più elevata concentrazione totale di HMOs (soprattutto non 3'-SL HMOs) era associata ad una riduzione significativa del rischio di trasmissione dell'infezione, dopo aggiustamento per conta delle cellule CD4 materne e della carica virale del latte materno.

D'altra parte, concentrazioni più elevate di disialillatto-N-tetraosio (DSLNT) potrebbero essere protettive nei confronti della NEC (Van Niekerk E, 2014).

Bode L, Kuhn L, Kim HY, Hsiao L, Nissan C, Sinkala M, et al. Human milk oligosaccharide concentration and risk of postnatal transmission of HIV through breastfeeding. *Am J Clin Nutr.* 2012;96(4):831-9. Epub 2012/08/15. doi: 10.3945/ajcn.112.039503.

Van Niekerk E, Au tran CA, Nel DG, Kirsten GF, Blaauw R, Bode L. Human milk oligosaccharides differ between HIV-infected and HIV-uninfected mothers and are related to necrotizing enterocolitis incidence in their preterm very-low-birth-weight infants. *J Nutr.* 2014;144(8):1227-33. Epub 2014/06/11. doi: 10.3945/jn.113.187799.



## Farmaci ed abuso di sostanze

### Uso di farmaci

L'uso materno di antidepressivi è stato associato a travaglio pretermine, convulsioni neonatali, ipertensione polmonare neonatale primitiva. Le madri nutrici dovrebbero evitare l'assunzione di fluoxetina, doxepina and nefazodone (Underwood MA, 2013).

### Abuso di sostanze

L'abuso di sostanze diverse dagli oppioidi può danneggiare severamente il sistema nervoso centrale del feto e del neonato, in rapido sviluppo, e le madri dovrebbero evitare di allattare il proprio bambino o di donare il latte finto che fanno uso di sostanze (Underwood MA, 2013).



## Migliorare l'allattamento al seno nei pretermine

Il parto pretermine rappresenta un forte stress per la madre e lo stress inibisce la produzione di latte. Di conseguenza, il counselling e l'educazione sull'importanza dell'allattamento al seno dovrebbe iniziare in gravidanza.

La frequenza dell'estrazione aumenta la produzione di latte e l'estrazione del latte dovrebbe iniziare precocemente dopo il parto, entro 6-12 ore. Il contatto pelle-pelle tra madre e neonate migliora la produzione di latte. Il contatto pelle-pelle, quando iniziato appena il neonate è clinicamente stabile, migliora la stabilità emodinamica senza aumentare il dispendio energetico (vedi kangaroo mother care).

Considerati i benefici del "hindmilk", come illustrato in precedenza, e considerate la sua maggiore viscosità per cui può essere più difficile da estrarre con il tiralatte elettrico, la combinazione tra estrazione con tiralatte e spremitura manuale può aumentare la produzione di latte ed il contenuto lipidico del latte estratto.

La produzione di latte è aumentata anche da una corretta dieta materna e da un adeguato riposo della mamma.



## Migliorare l'allattamento al seno nei pretermine

“Nulla migliora il latte più di un bambino...”

Fare click sull'immagine per avviare il video.





## Migliorare l'allattamento al seno nei pretermine

### Galattogoghi

Vi sono pochi trial randomizzati controllati che esaminino l'effetto dei galattogoghi sulla produzione di latte in donne che abbiano osservato una riduzione nella quantità di latte estratto.

In una revisione Cochrane il domperidone (10mg per 3 volte al giorno per 7 – 14 giorni) aumentava la produzione di latte nel breve termine. Negli studi inclusi il domperidone veniva usato dai 14 giorni dopo il parto (Donovan TJ, 2012).

L'uso della metoclopramide non è raccomandato per la sua associazione con la discinesia tardiva (Underwood MA, 2013).



## Migliorare l'allattamento al seno nei pretermine

### Galattogoghi di derivazione vegetale

**Fieno Greco:** in due piccolo trial randomizzati, in cieco, controllati con placebo, il fieno Greco pare aver aumentato la produzione di latte entro 24 - 72 ore nella maggior parte delle donne, ma I risultati sono contrastanti. Il primo studio non ha evidenziato differenze tra le donne trattate con fieno Greco e quelle trattate con placebo, nel secondo studio invece la produzione di latte raddoppiava nelle donne che ricevevano la tisane con fieno greco, finocchio, foglia di lampone e containing fenugreek, fennel, raspberry leaf, e “goat’s rue” rispetto alla tisane placebo.

Effetti collaterali del fieno greco sulla madre includono diarrea, nausea ed esacerbazione dell’asma. Conferisce anche alle urine un odore di sciroppo d’acero e non dovrebbe essere usato da donne allergiche ai ceci, soia o arachidi.

**Cardo mariano** in un piccolo trial placebo-controlled pare aver quasi raddoppiato la produzione di latte senza cambiarne la composizione. Effetti collaterali sulla mamma sono rari ed includono nausea, diarrea ed anafilassi.

**Satavari:** Due studi randomizzati, placebo-controlled, in cieco hanno prodotto risultati contrastanti, con uno studio che dimostra aumentati livelli di prolattina materna ed un maggiore incremento ponderale del lattante, ed un altro che non evidenzia benefici. Effetti collaterali includono rinite, congiuntivite e dermatite da contatto.



## Il modulo “Raccomandazioni nutrizionali per il neonato pretermine” è terminato. Il partecipante dovrebbe essere in grado di:

- Comprendere la patofisiologia dell’allattamento ed i suoi effetti.
- Conoscere le differenze fisiologiche tra liquido amniotico, latte umano pretermine, latte umano a termine.
- Conoscere i tipi di latte disponibili per la nutrizione del pretermine.
- Conoscere i benefici del latte materno e le difficoltà nello stabilire l’allattamento al seno nei pretermine.
- Descrivere i differenti metodi per nutrire il pretermine.
- Valutare l’intolleranza all’alimentazione ed i ristagni gastrici nei pretermine
- Conoscere il percorso diagnostico e terapeutico del reflusso gastroesofageo nel pretermine.
- Descrivere l’alimentazione per gavage
- Descrivere la transizione dal tube feeding all’allattamento al seno nel pretermine.
- Conoscere le tecniche per aumentare la produzione di latte nelle mamme di neonati pretermine.



## Bibliografia

- Abrams SA, Committee on Nutrition. Calcium and vitamin d requirements of enterally fed preterm infants. *Pediatrics*. 2013 May;131(5):e1676-1683. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2013-0420>
- Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, De Curtis M, Darmaun D, Decsi T, Domellöf M, Embleton ND, Fusch C, Genzel-Boroviczeny O, Goulet O, Kalhan SC, Kolacek S, Koletzko B, Lapillonne A, Mihatsch W, Moreno L, Neu J, Poindexter B, Puntis J, Putet G, Rigo J, Riskin A, Salle B, Sauer P, Shamir R, Szajewska H, Thureen P, Turck D, van Goudoever JB, Ziegler EE, ESPGHAN Committee on Nutrition. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010 Jan;50(1):85-91. <http://dx.doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181adaee0>
- AlFaleh K, Anabrees J. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(4):CD005496. Epub 2014/04/10. doi: 10.1002/14651858.CD005496.pub4.
- Arslanoglu S, Moro GE, Ziegler EE. Adjustable fortification of human milk fed to preterm infants: does it make a difference? *J Perinatol*. 2006 Oct;26(10):614-21. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.jp.7211571>
- Arslanoglu S. IV. Individualized Fortification of Human Milk: Adjustable Fortification. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015 Sep;61 Suppl 1:S4-5. <http://dx.doi.org/10.1097/01.mpg.0000471452.85920.4d>
- Barros FC, Bhutta ZA, Batra M, Hansen TN, Victora CG, Rubens CE. Global report on preterm birth and stillbirth (3 of 7): evidence for effectiveness of interventions. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2010;10(1):S3. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2393-10-S1-S3>
- Bhutta Z, Giuliani F, Haroon A, Knight HE, Albernaz E, Batra M, et al. International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century. Standardisation of neonatal clinical practice. *BJOG* 2013;120 Suppl 2:56–63.
- Bode L, Kuhn L, Kim HY, Hsiao L, Nissan C, Sinkala M, et al. Human milk oligosaccharide concentration and risk of postnatal transmission of HIV through breastfeeding. *Am J Clin Nutr*. 2012;96(4):831-9. Epub 2012/08/15. doi: 10.3945/ajcn.112.039503.
- Donovan TJ, Buchanan K. Medications for increasing milk supply in mothers expressing breastmilk for their preterm hospitalised infants. In: *The Cochrane Collaboration, ed. Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2012 Mar 14. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD005544.pub2>
- Dutta S, Singh B, Chessell L, Wilson J, Janes M, McDonald K, Shahid S, Gardner VA, Hjartarson A, Purcha M, Watson J, de Boer C, Gaal B, Fusch C. Guidelines for Feeding Very Low Birth Weight Infants. *Nutrients*. 2015 Jan 8;7(1):423-42. <http://dx.doi.org/10.3390/nu7010423>
- Edmond K, Bahl R editors. WHO Technical Review: Optimal Feeding of Low-Birth-Weight Infants. Geneva: World Health Organisation;2006. pp 1–121
- EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the appropriate age for introduction of complementary feeding of infants: Opinion on complementary feeding of infants. *EFSA Journal*. 2009 Dec;7(12):1423. <http://dx.doi.org/10.2903/j.efsa.2009.1423>
- Edmond K, Bahl R. Optimal feeding of low-birth-weight infants: technical review. World Health Organisation, 2006. pp 1–121. Available from: [http://www.who.int/maternal\\_child\\_adolescent/documents/9241595094/en/](http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/9241595094/en/)
- Elad D, Kozlovsky P, Blum O, Laine AF, Po MJ, Botzer E, Dollberg S, Zelicovich M, Sira LB. Biomechanics of milk extraction during breast-feeding. *PNAS*. 2014 Aug 4;111(14):5230-5. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1319798111>
- Fallon EM, Nehra D, Potemkin AK, Gura KM, Simpser E, Compher C, American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Board of Directors, Puder M. A.S.P.E.N. clinical guidelines: nutrition support of neonatal patients at risk for necrotizing enterocolitis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2012 Sep;36(5):506-23. <http://dx.doi.org/10.1177/0148607112449651>



## Bibliografia

- Foster JP, Psaila K, Patterson T. Non-nutritive sucking for increasing physiologic stability and nutrition in preterm infants. In: The Cochrane Collaboration, ed. Cochrane Database of Systematic Reviews. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2016 Oct 4. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001071.pub3>
- Li YF, Lin HC, Torrazza RM, Parker L, Talaga E, Neu J. Gastric residual evaluation in preterm neonates: a useful monitoring technique or a hindrance? *Pediatr Neonatol.* 2014;55(5):335-40. Epub 2014/08/14. doi: 10.1016/j.pedneo.2014.02.008.
- Morgan J, Young L, McGuire W. Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. In: The Cochrane Collaboration, ed. Cochrane Database of Systematic Reviews. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2015 Oct 15. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001241.pub6>
- Morlacchi L, Mallardi D, Gianni ML, Roggero P, Amato O, Piemontese P, Consonni D, Mosca F. Is targeted fortification of human breast milk an optimal nutrition strategy for preterm infants? An interventional study. *J Transl Med.* 2016 Jul 1;14(1):195. <http://dx.doi.org/10.1186/s12967-016-0957-y>
- Morton J. Hand Expression of Breast Milk. Breastfeeding. Available from: <http://med.stanford.edu/newborns/professional-education/breastfeeding/hand-expressing-milk.html>: Stanford Medicine; Accessed 7th March 2017. p. 00:0731.
- Morton J. Maximizing milk production with hands-on pumping. Breastfeeding. Available from: <http://med.stanford.edu/newborns/professional-education/breastfeeding/maximizing-milk-production.html>: Stanford Medicine; Accessed 8th March 2017. p. 00:9:39.
- Premji SS, Chessell L. Continuous nasogastric milk feeding versus intermittent bolus milk feeding for premature infants less than 1500 grams. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Nov 9;(11):CD001819. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001819.pub2>
- Teller IC, Embleton ND, Griffin IJ, van Elburg RM. Post-discharge formula feeding in preterm infants: A systematic review mapping evidence about the role of macronutrient enrichment. *Clin Nutr.* 2016 Aug;35(4):791-801. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2015.08.006>
- Underwood MA. Human milk for the premature infant. *Pediatr Clin North Am.* 2013 Feb;60(1):189-207. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcl.2012.09.008>
- Van Niekerk E, Autran CA, Nel DG, Kirsten GF, Blaauw R, Bode L. Human milk oligosaccharides differ between HIV-infected and HIV-uninfected mothers and are related to necrotizing enterocolitis incidence in their preterm very-low-birth-weight infants. *J Nutr.* 2014;144(8):1227-33. Epub 2014/06/11. doi: 10.3945/jn.113.187799
- Victora CG, Bahl R, Barros AJD, França GVA, Horton S, Krasevec J, Murch S, Sankar MJ, Walker N, Rollins NC, Lancet Breastfeeding Series Group. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet.* 2016 Jan 30;387(10017):475-90. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01024-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01024-7)
- Villar J, Giuliani F, Bhutta ZA, Bertino E, Ohuma EO, Ismail LC, Barros FC, Altman DG, Victora C, Noble JA, Gravett MG, Purwar M, Pang R, Lambert A, Papageorgiou AT, Ochieng R, Jaffer YA, Kennedy SH, International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21(st) Century (INTERGROWTH-21(st)). Postnatal growth standards for preterm infants: the Preterm Postnatal Follow-up Study of the INTERGROWTH-21(st) Project. *Lancet Glob Health.* 2015 Nov;3(11):e681-691. [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(15\)00163-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(15)00163-1)
- Wellington A, Perlman JM. Infant-driven feeding in premature infants: a quality improvement project. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2015 Nov;100(6):F495-500. <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2015-308296>