



Giunta Regionale

Direzione Generale Cura della Persona,
Salute e Welfare

Commissione consultiva tecnico-scientifica sul percorso nascita

Mortalità e morbosità materne in Emilia-Romagna 2008-2016

Rapporto Regionale

Gennaio 2018



Giunta Regionale

Direzione Generale Cura della Persona,
Salute e Welfare

Commissione consultiva tecnico-scientifica sul percorso nascita

Mortalità e morbosità materne in Emilia-Romagna 2008-2016

Rapporto Regionale

Autori

Daniela Spettoli¹, Camilla Lupi², Vittorio Basevi¹

1 Regione Emilia-Romagna - Servizio Assistenza territoriale, Centro di documentazione sulla salute perinatale e riproduttiva - SaPeRiDoc

2 Regione Emilia-Romagna - Servizio Strutture, tecnologie e sistemi informativi

Comitato regionale per le indagini confidenziali sulla mortalità materna

Giuseppe Battagliarin	Presidente della Commissione Consultiva tecnico-scientifica sul percorso nascita
Alessandra De Palma	Azienda ospedaliero-universitaria di Bologna
Fabio Facchinetti	Azienda ospedaliero-universitaria di Modena
Giancarlo Gargano	Azienda USL Reggio Emilia
Camilla Lupi	Servizio strutture, tecnologie e sistemi informativi, Regione Emilia-Romagna
Licia Massa	Azienda USL Romagna
Cristiana Pavesi	Azienda USL Piacenza
Nicola Rizzo	Azienda ospedaliero-universitaria di Bologna
Angela Salerno	Azienda USL Bologna
Nicoletta Stievano	Azienda USL Romagna
Daniela Spettoli	Servizio assistenza territoriale, Centro di documentazione sulla salute perinatale e riproduttiva, Regione Emilia-Romagna
Vittorio Basevi	

Sistema di sorveglianza ostetrica ItOSS

Il progetto regionale è svolto in collaborazione con il sistema di sorveglianza ItOSS -*Italian Obstetric Surveillance System*-, coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità. <<http://www.epicentro.iss.it/itoss/>>

Si ringraziano

Paolo Gregorini e Corrado Melega per il contributo al lavoro del comitato regionale.

Sergio Battaglia per l'estrazione dei dati dai flussi informativi regionali.

I referenti della rete di sorveglianza della mortalità materna e di segnalazione della morbosità materna, e tutti le professioniste e i professionisti delle Aziende Sanitarie dell'Emilia-Romagna che hanno collaborato alla raccolta e alla trasmissione dei dati.

Pubblicazione a cura di

SaPeRiDoc
Centro di Documentazione sulla Salute Perinatale e Riproduttiva

Stampa: Centro Stampa della Regione Emilia-Romagna, Bologna, gennaio 2018

Il volume può essere scaricato dai siti internet

<http://salute.regione.emilia-romagna.it> o <http://www.saperidoc.it>

Citazione consigliata: Spettoli D, Lupi C, Basevi V. *Mortalità e morbosità materne in Emilia-Romagna 2008-2016. Rapporto regionale*. Bologna: Regione Emilia-Romagna, 2018

La riproduzione e la traduzione, in parte o totale, delle pagine contenute in questo *Rapporto* sono consentite a condizione che venga citata la fonte e che la distribuzione non avvenga a fini di lucro o congiuntamente a prodotti commerciali

Indice

Introduzione	4
• La mortalità materna	4
Definizioni e classificazione	4
Stime internazionali	8
La necessità di un sistema di sorveglianza	12
• La morbosità materna grave e i <i>near miss</i> ostetrici	15
Definizione e implicazioni	15
Criteri di identificazione e classificazione	15
Indicatori	17
• La correlazione con la mortalità perinatale	19
Mortalità e morbosità grave materne in Emilia-Romagna 2001-2007	21
<i>Sintesi dei principali risultati</i>	
1. <i>Record-linkage</i> della mortalità materna	21
2. Audit retrospettivo dei casi	25
3. Studio sulla morbosità materna grave, <i>near miss cases</i>	27
L'attuale sistema di sorveglianza della mortalità e morbosità materne in Emilia-Romagna	28
1. <i>Record-linkage</i> della mortalità materna 2008-2015	30
2. Sorveglianza attiva dei casi incidenti di mortalità materna	39
3. Studio morbosità materna da emorragia grave del post partum	55
Discussione	61
Bibliografia	68
Allegati	75

Introduzione

La mortalità materna (MM)

- Definizioni e classificazione

La decima revisione dell'*International Classification of Diseases* (ICD-10) [WHO 1992] definisce "morte materna" la morte di una donna durante la gravidanza o entro 42 giorni dal suo termine, indipendentemente dalla sede o dalla durata della gravidanza, per qualsiasi causa correlata o aggravata dalla gravidanza o dal suo trattamento, ma non da cause accidentali o incidentali. Le morti materne vengono ulteriormente distinte in base alla loro relazione temporale o causale con la gravidanza (Box 1) [WHO, 2015a].

Box 1. Definizione e classificazione delle morti materne secondo ICD-10

Morte materna:

la morte di una donna durante la gravidanza o entro 42 giorni dal termine della gravidanza* per qualsiasi causa correlata o aggravata dalla gravidanza o dal suo trattamento, ma non da cause accidentali o incidentali. Viene distinta in:

- **diretta** quando causata da complicazioni ostetriche della gravidanza, del parto e del puerperio per interventi, omissioni, trattamenti non corretti, o da una catena di eventi che possono risultare da ognuna delle cause precedenti;
- **indiretta** quando causata da malattie preesistenti o insorte durante la gravidanza, non dovute a cause ostetriche, ma aggravate dagli effetti fisiologici della gravidanza (es. patologia cardiaca, neoplasie)

Morte materna tardiva:

la morte di una donna per cause ostetriche dirette o indirette oltre i 42 giorni, ma entro un anno dal termine della gravidanza*

Morte accidentale:

la morte di una donna in gravidanza o entro 42 giorni dal suo termine per causa esterna, non associabile alla gravidanza

Morte correlata alla gravidanza:

la morte di una donna durante la gravidanza o entro 42 giorni dal suo termine, indipendentemente dalla causa di morte; include anche le morti accidentali

*include parto, gravidanza ectopica, aborto spontaneo, interruzione volontaria di gravidanza

La misura statistica utilizzata internazionalmente per quantificare la MM è data dal rapporto di mortalità materna (*maternal mortality ratio*, MMR), vale a dire il rapporto tra il numero di morti materne entro 42 giorni di un determinato periodo per 100.000 nati vivi nello stesso periodo. Le morti materne tardive e le morti correlate alla gravidanza non sono comprese nel calcolo del MMR. Altre misure statistiche sono descritte nel box 2.

Box 2. Misure statistiche della mortalità materna

Rapporto di mortalità materna (MMR)

Numero di morti materne in un determinato periodo per 100.000 nati vivi nello stesso periodo

Tasso di mortalità materna (MMRate)

Numero di morti materne in una popolazione per numero di donne in età riproduttiva (15-49 anni)

Rischio di mortalità materna nel corso della vita

La probabilità cumulativa che una donna rimanga gravida e possa morire per causa materna durante la sua intera vita riproduttiva

Proporzione di morti tra le donne di età riproduttiva dovute a cause materne (PM)

Numero di morti materne in un determinato periodo per il totale delle morti tra le donne in età riproduttiva (15-49 anni) dello stesso periodo

L'introduzione dell'ICD-10 ha comportato alcune modifiche nella definizione delle morti che avvengono in gravidanza, parto e puerperio, ampliando il numero delle cause di morte materna indiretta, aggiungendo due nuove categorie (morte materna tardiva e morte correlata) e rendendo la classificazione meno restrittiva.

L'introduzione della **morte materna tardiva** (tra 42 e 365 giorni dal termine della gravidanza) ha permesso di superare il limite arbitrario dei 42 giorni, utilizzato ancora oggi nei confronti internazionali, che non consente la rilevazione dei casi che avvengono più tardi e dai quali è nondimeno possibile ricavare preziose informazioni per il miglioramento della qualità assistenziale.

La **morte correlata alla gravidanza** (*pregnancy related deaths*) è definita come quella di una donna in gravidanza o entro 42 giorni dal suo termine, indipendentemente dalla causa di morte; comprende quindi sia le morti materne che accidentali (da cause esterne, esempio da incidente stradale). Questa definizione ICD-10 è stata inserita per facilitare il conteggio di tutti i decessi, anche se non perfettamente aderenti al concetto di morte materna, nelle realtà dove non è disponibile un'informazione accurata sulle sue cause.

La identificazione e la **classificazione delle cause** di morte materna, per la complessità della sua definizione e della relazione con altre condizioni e patologie, può essere difficoltosa. *World Health Organization* (WHO) ha proposto una serie di criteri nella nuova classificazione delle cause di morte materna, denominata **ICD-MM**, che distingue le morti che avvengono in gravidanza o entro 42 giorni dal suo termine in base a tre livelli: tipo, gruppo di cause, causa specifica iniziale (figura 1) [WHO 2012a].

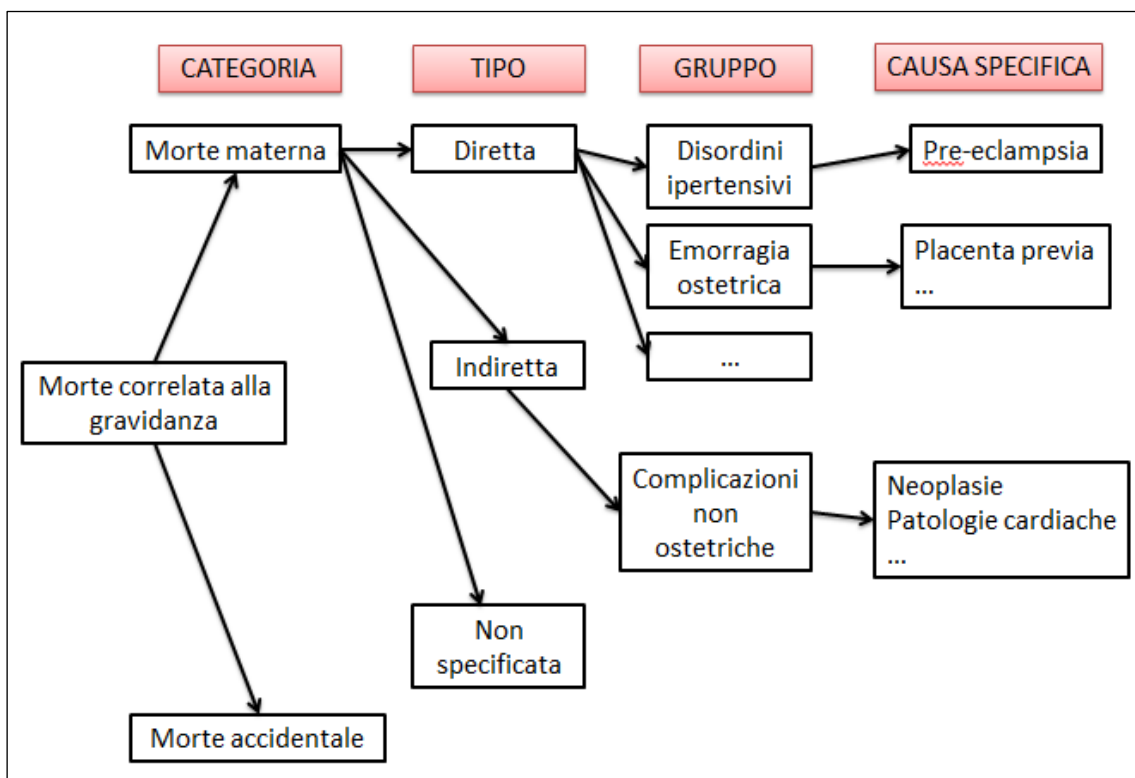
I tipi di morte materna comprendono la morte diretta, indiretta e non specificata, quest'ultima quando la causa non è determinabile. I gruppi di cause (in tutto nove: otto per le morti materne, l'ultimo per le morti accidentali) sono quelli clinicamente e epidemiologicamente rilevanti, sono mutualmente esclusivi e totalmente comprensivi (allegato 1). Il gruppo "complicazioni impreviste del management" (gruppo 6: *unanticipated complications of management*) è stato introdotto per poter evidenziare la componente iatrogena - nel senso di esiti avversi o imprevisti derivanti da cure mediche o chirurgiche - e riguarda infatti le morti materne che vengono attribuite a interventi, omissioni, trattamenti non corretti, o a una catena di eventi che possono risultare da ognuna delle cause precedenti.

Il sistema ICD-MM definisce come causa specifica quella malattia, traumatismo o circostanza che inizia la catena degli eventi che portano alla morte.

Una condizione contribuyente è una condizione che influenza sfavorevolmente il decorso clinico e concorre all'esito fatale, ma che non è direttamente correlata alla malattia o alla condizione che causa la morte.

Stabilire dove inizia la catena degli eventi, cioè la causa iniziale, non è sempre facile e può essere oggetto di interpretazioni divergenti. Nel 2017 due commissioni di Paesi avanzati, *UK Confidential Enquiry into Maternal Deaths* e *Dutch Audit Committee Maternal Mortality and Morbidity*, si sono incontrate per confrontare i rispettivi casi di morte materna. Il risultato del lavoro ha evidenziato delle discrepanze nella attribuzione delle cause specifiche e quindi nella classificazione, probabilmente dovute ai rispettivi contesti nazionali (per esempio diversi tassi di parto cesareo o diversa prevalenza di eclampsia) che hanno spostato l'attenzione su una condizione rispetto a un'altra [van den Akker 2017].

Figura 1. Rappresentazione schematica del sistema di classificazione ICD-MM



Modificato da: Ameh 2014

L'applicazione del sistema ICD-MM può modificare in maniera significativa il profilo della mortalità materna. Uno studio realizzato in 5 Paesi subsahariani ha revisionato i dati di oltre 4500 casi utilizzando la nuova classificazione. La migliore definizione delle cause specifiche ha condotto a una redistribuzione, in particolare a un aumento di infezioni correlate alla gravidanza, di esiti abortivi, una migliore distinzione delle morti attribuite a HIV o in cui l'infezione era in realtà una condizione contribuyente [Ameh 2014].

Uno studio regionale in Sri Lanka ha registrato un incremento del numero di morti materne di 57% (da 53 a 83) per la riclassificazione dei suicidi precedentemente inclusi come accidentali [Agampodi 2014].

Secondo il sistema ICD-MM tutte le **morti per suicidio** sono da includere tra le morti materne dirette (gruppo 5: *altre complicazioni ostetriche*). I motivi addotti sono da una parte la difficoltà della valutazione di un ruolo causale della gravidanza, dall'altra la possibilità di evidenziare un fenomeno verosimilmente sottostimato e sottovalutato nella presa in carico della donna in gravidanza.

Nel rapporto nazionale francese [CNEMM 2013] i suicidi sono classificati come morti dirette, ma vengono selezionati e inclusi solo quelli in cui si ritiene che la gravidanza possa aver influito sulla condizione psichiatrica della donna. Viene comunque contestualmente fornita anche una stima della mortalità materna misurata con il sistema ICD-MM.

Nell'ultimo rapporto del Regno Unito (UK) [MBRRACE-UK 2015] i suicidi, se identificati come morti materne, vengono classificati come morti indirette. Al contrario di quanto riportato in altri studi condotti in Paesi con medie o basse risorse, l'impatto in UK della riclassificazione delle morti per suicidio come dirette non ha mostrato un effetto significativo sul trend in diminuzione della mortalità materna diretta registrato nel periodo 2003-05 *versus* 2011-13 [Knight 2016].

In Svezia vengono fornite due diverse stime per il MMR, una comprensiva e una priva delle morti per suicidio [Esscher 2013]. Anche nei Paesi Bassi i suicidi vengono classificati come indiretti (precoci o tardivi) solo in base al contesto emerso dall'analisi; in caso contrario, rientrano fra le morti accidentali [Schutte 2010].

Persiste un problema di classificazione non solo per i suicidi, ma anche per altre cause di morte indiretta, per la difficoltà di distinguerle da quelle accidentali e quindi risalire alla eventuale associazione con lo stato di gravidanza.

Le **morti per tumore** - fatta eccezione per il coriocarcinoma, inequivocabilmente correlato in modo diretto alla gravidanza - possono essere classificate in maniera diversa.

Nelle indagini confidenziali realizzate in UK [MBRRACE-UK 2015] sono incluse come indirette solo le morti associate a tumori ormono-dipendenti, ematologici, cutanei e cerebrali. Non rientrano nella categoria questi stessi tumori se, già prima della gravidanza, si trovano in stadi avanzati di malattia; in quest'ultimo caso vengono classificati, insieme a ogni altra forma di neoplasia, come accidentali.

Nel rapporto francese [CNEMM 2013] e in quello dei Paesi Bassi [Schutte 2010] i casi di morte per tumore sono classificati tutti come indiretti, sebbene non vi sia alcun dettaglio in merito alle relative scelte metodologiche. In Danimarca, il sistema di sorveglianza nazionale delle morti materne è basato su audit clinici e per il periodo 2002-2006 i tumori sono stati inseriti tra le morti accidentali [Bodker 2009].

Un problema simile riguarda le **morti per tossicodipendenza**. Le gravide con abuso di stupefacenti presentano un rischio maggiore di complicazioni ostetriche quali, per esempio, eclampsia, distacco prematuro della placenta ed emorragia ostetrica da altre cause. Inoltre, l'abuso di sostanze stupefacenti è associato a una serie di condizioni, tra cui problemi cardiaci, malnutrizione, maggiore incidenza di infezioni e di patologie a trasmissione sessuale, problemi psichiatrici, nonché cure ostetriche meno frequenti che possono influenzare negativamente il decorso della gravidanza. Nel report del Regno Unito [MBRRACE-UK 2015] i casi di decessi di donne per tossicodipendenza dovuti, ad esempio, a patologie cardiache, sono stati analizzati nei capitoli relativi alle morti indirette.

In conclusione, anche la nuova classificazione ICD-MM presenta alcune aree critiche per l'attribuzione dell'appropriata definizione e classificazione della causa di morte materna e non è stata ancora raggiunta omogeneità a livello internazionale.

La metodologia utilizzata nel presente rapporto per la classificazione delle cause per suicidi, tumori e tossicodipendenze è descritta a pagina 30.

- **Stime internazionali**

Nel rapporto pubblicato da WHO [WHO 2015a] la stima delle morti materne nel mondo è di 303.000 nel 2015. La MM risulta diminuita del 43% negli ultimi 25 anni, passando da un MMR di 385 (intervallo di confidenza -IC all'80%: 359, 427) a un MMR di 216 (IC 80%: 207, 249) (tabella 1).

Tabella 1. Stima della mortalità materna nel mondo (2015)

Regioni WHO	MMR	IC 80%*	N° di morti materne	Rischio di MM nel corso della vita
Africa	542	506-650	195.000	1/37
Sudest asiatico	164	141-199	61.000	1/240
Europa	16	15-19	1.800	1/3.400
America	52	49-59	7.900	1/920
Mediterraneo orientale	166	142-216	28.000	1/170
Pacifico occidentale	41	37-50	9.800	1/1.400
Totale	216	207-249	303.000	1/180

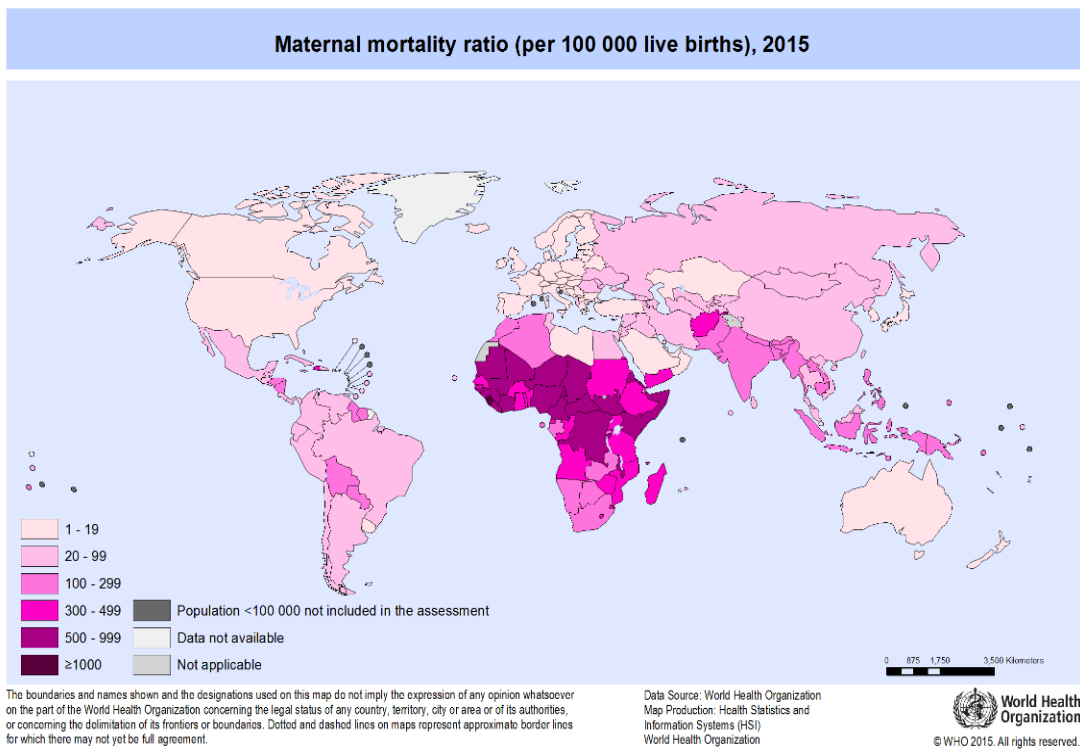
* intervallo di confidenza all'80%.

Da: WHO, 2015

La maggior parte delle morti materne avviene in Paesi con scarse risorse: delle 830 morti materne che avvengono ogni giorno nel mondo, 550 sono nella parte subsahariana del continente africano e 180 in Asia Orientale (figura 2). Nonostante ciò, anche in Africa si è registrato un progresso rilevante, con un calo del 45% tra il 1990 e il 2015 (da 987 decessi a 542 su 100.000 nati vivi). Nello stesso periodo, nei Paesi industrializzati - grazie al miglioramento della qualità dell'assistenza sanitaria - si è registrato un calo del 48% (da 23 a 12 decessi ogni 100.000 nati vivi). In Italia, in analogia con altri Paesi industrializzati, il rapporto di mortalità materna è diminuito negli anni, passando - secondo i dati Istat - da 133 nel 1955 all'attuale 3,6 per 100.000 (Donati 2018a).

Il rischio di mortalità materna nel corso della vita tiene conto anche del tasso di fertilità e, quindi, del maggior numero di eventi con rischio di decesso che una donna di una determinata popolazione deve affrontare. Questo indicatore - a seguito della diminuzione del numero di figli in Europa (1,6 figli per donna) - rende ancor più netto il divario tra le aree del mondo: 1 probabilità su 37 per una madre africana, rispetto a 1 su 3.400 per una donna europea. In Italia, in considerazione del bassissimo tasso di fertilità, tale indicatore è 1 su 20.300 [WHO 2015a].

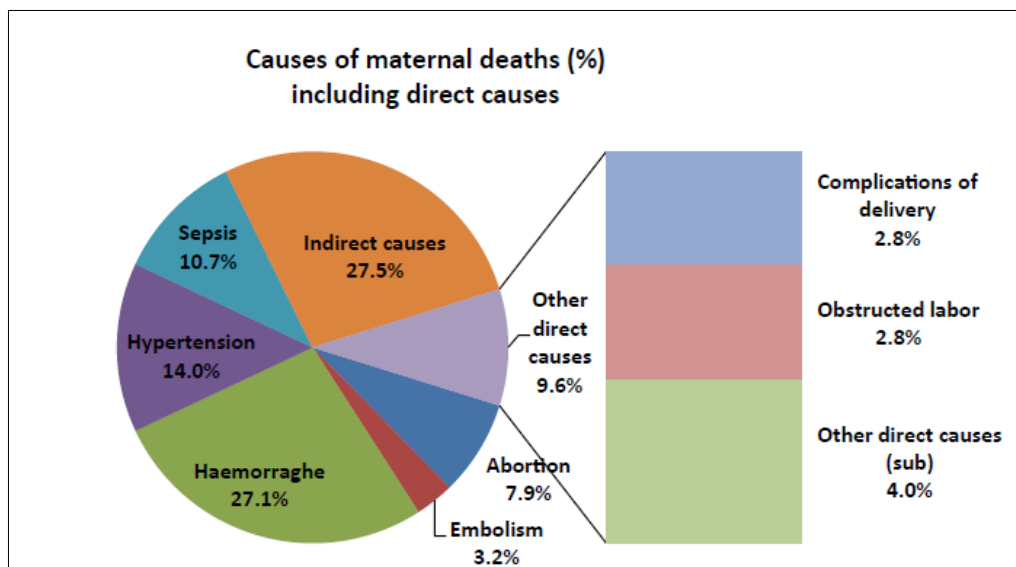
Figura 2. Mappa mondiale della mortalità materna



Da: WHO 2015

Le principali cause di morte materna diretta nel mondo sono: emorragia (27%), ipertensione (14%), sepsi (10,7%), aborto effettuato in condizioni non sicure (7,9%). Le cause indirette rappresentano globalmente il 27% delle morti materne (figura 3). La distribuzione delle cause di MM differisce tra i Paesi industrializzati e i Paesi in via di sviluppo (tabella 2) [Say 2014].

Figura 3. Principali cause di morte materna nel mondo



Da: Say 2014

Tabella 2. Distribuzione delle cause di mortalità materna nel mondo (2015)

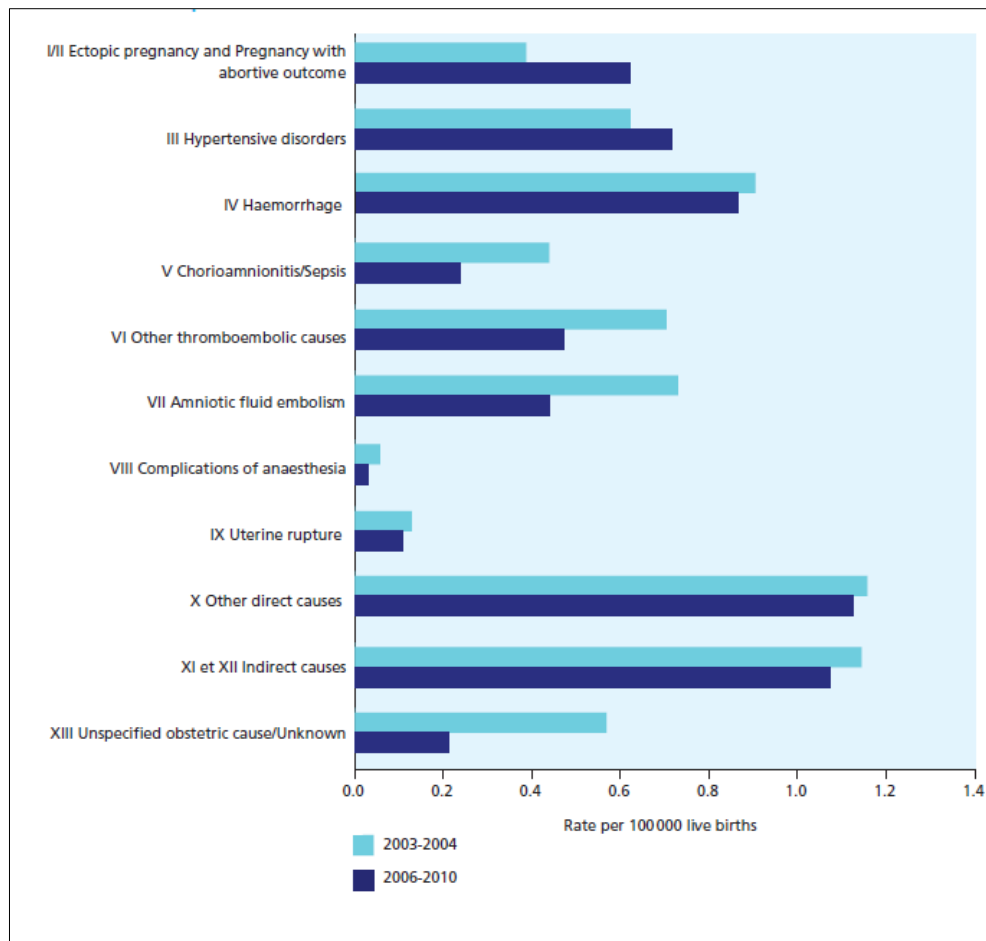
AREA	ABORTO	EMBOLISMO	EMORRAGIA	DISTURBI IPERTENSIVI	SEPSI	ALTRE DIRETTE	CAUSE INDIRETTE
	CAUSE % (IC 95%)*						
Mondo	7,9 (4,7-13,2)	3,2 (1,8-5,5)	27,1 (19,9-36,2)	14,0 (11,1-17,4)	10,7 (5,9-18,6)	9,6 (6,4-14,3)	27,5 (19,7-37,5)
Paesi industrializzati	7,5 (5,7-11,6)	13,8 (10,1-22,0)	16,3 (11,1-24,6)	12,9 (10,0-16,8)	4,7 (2,4-11,1)	20,0 (16,6-27,5)	24,7 (19,5-33,9)
Paesi in via di sviluppo	7,9 (5,7-13,2)	3,1 (1,7-5,4)	27,1 (19,9-36,4)	14,0 (11,1-17,4)	10,7 (5,9-18,7)	9,6 (6,4-14,3)	27,5 (19,7-37,6)

*intervallo di confidenza al 95%

Da: WHO 2015a

Il progetto Euro-peristat, nato nel 1999 allo scopo di monitorare e valutare la salute perinatale in Europa, coinvolge attualmente 29 Paesi [Euro-peristat, 2010]. Nell'ambito del progetto sono definiti e raccolti indicatori ritenuti utili e rilevanti per ottenere un quadro generale della salute materna, tra cui il MMR distribuito per causa di morte. Rispetto al biennio 2003-2004 (figura 4) i dati 2006-2010 mostrano un calo generale dei rapporti di mortalità per causa, tranne per le complicazioni del primo trimestre (gravidanze ectopiche e aborti: 0.63) e i disordini ipertensivi (0.72). Le prime tre cause dirette di MM risultano l'emorragia ostetrica (15% delle morti materne), i disordini ipertensivi (12%) e le complicazioni del primo trimestre (10.5%). Tra le cause indirette, le cause circolatorie risultano le più frequenti.

Figura 4. MMR distinto per causa in 29 Paesi europei, 2003-2004 e 2006-2010



Da: Euro-peristat 2010

La morte materna rappresenta un importante **indicatore di salute** che rispecchia l'efficacia e appropriatezza delle cure di un sistema sanitario, ma anche uno dei principali indicatori di disuguaglianza sociale tra Paesi e all'interno di uno stesso Paese. Gli ostacoli all'accesso delle donne all'assistenza sanitaria possono originare infatti da un cattivo funzionamento del sistema sanitario (es. per scarsità di strutture o inadeguatezza dei servizi), ma anche da barriere sociali o culturali: la povertà, l'abitare in zone rurali lontane dalla rete sanitaria e con carenza di mezzi di trasporto, la mancanza di informazioni sulla salute riproduttiva, la dipendenza sociale delle donne, le pratiche tradizionali. Il rischio di morire per cause legate alla maternità, in alcuni Paesi africani, è quattro volte superiore per le donne del quintile più povero rispetto a quelle del quintile più ricco. In 54 Paesi, in gran parte africani, il 34% delle donne più povere ha accesso al parto assistito contro l'84% delle donne delle categorie sociali più abbienti [World Bank 2009].

Punto chiave

la mortalità materna mostra ampia variabilità nelle stime e nella distribuzione delle cause tra diversi Paesi, ma anche tra popolazioni ricche e povere, urbane e rurali, rappresentando così un indicatore di salute e di disuguaglianza sociale pure all'interno di uno stesso Paese

- La necessità di un sistema di sorveglianza

Nella maggior parte dei Paesi europei il MMR è relativamente basso (meno di 10 per 100.000 nati vivi), ma è accertato che la misura derivante dalle statistiche ufficiali è in generale sottostimata, anche nei Paesi dove la popolazione è censita universalmente dai registri civili e con certificato medico per l'attribuzione della causa di morte. Il problema dell'*underreporting*, ovvero della mancata rilevazione o errata classificazione dei casi di morte, deve essere tenuto in considerazione particolarmente in quei Paesi, come l'Italia, con stime di MMR molto basse. Il problema della sottostima viene affrontato da WHO applicando sistematicamente, anche per i Paesi europei, un fattore di correzione dei dati ufficiali [WHO 2015a]. L'*underreporting* non solo minimizza l'incidenza della MM, ma può distorcerne il profilo se la causa delle morti materne identificate differisce da quelle non identificate.

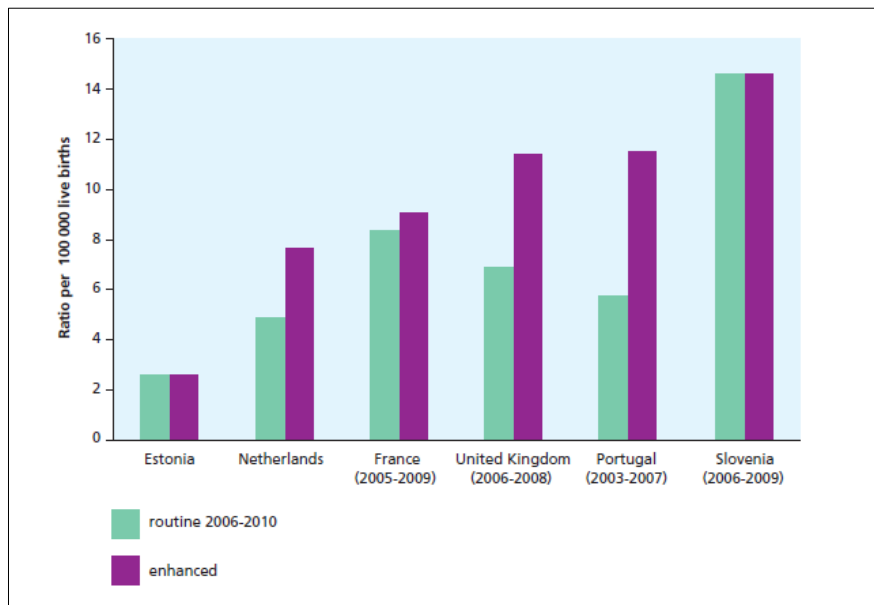
Nei Paesi con bassa frequenza relativa delle morti materne il maggior ostacolo alla corretta rilevazione del fenomeno è l'errata classificazione (*misclassification*). Il problema può essere legato a errori di compilazione o di codifica nel certificato di morte conseguenti a motivi diversi: il compilatore non conosce le regole per la certificazione di un evento così raro, oppure non considera la gravidanza una condizione significativa per l'evento o semplicemente non gli è nota. È stato osservato che in oltre 50% dei casi l'informazione relativa allo stato di gravidanza non viene riportata sul certificato di morte, nonostante l'introduzione di box dedicati per la segnalazione [Horon 2005].

Diversi Paesi europei, attraverso la realizzazione di rilevazioni *ad hoc*, hanno riscontrato sottostime variabili dal 20% al 60% nei rapporti di mortalità materna calcolati attraverso l'analisi dei flussi informativi correnti [Senatore 2012]. In Italia è stato realizzato uno studio per valutare la completezza dei dati in 5 regioni, coordinato dall'Istituto superiore di sanità (ISS), i cui risultati sono discussi nella sezione successiva [Donati 2011].

L'istituzione di un sistema di sorveglianza attiva della mortalità materna, attraverso l'utilizzo di più fonti di informazione, permette di ottenere in maniera stabile stime più precise e attendibili del fenomeno e anche di raccogliere informazioni utili all'analisi dei casi.

Il metodo del record-linkage per migliorare il monitoraggio della mortalità materna si avvale dell'utilizzo di più flussi informativi correnti (per esempio, i dati dei registri di morte e la banca dati delle schede di dimissione ospedaliera) e dell'incrocio dei dati raccolti. Queste procedure hanno dimostrato di migliorare la completezza dei dati sulla MM [Spettoli 2011]. Nell'ultimo rapporto Euro-Peristat (2006-2010) [Euro-Peristat 2010], a fronte di un MMR medio globale di 6,2 per 100.000 nati vivi, emerge una variabilità fra i 29 Paesi europei compresi. Il significato di queste differenze non può essere imputato solamente a disuguaglianze nella accessibilità e qualità delle cure: alcuni Paesi con rapporti di mortalità medi o alti hanno realizzato e implementato sistemi di sorveglianza attiva della MM (Figura 5), mentre altri Paesi con valori molto bassi di MMR provenienti da statistiche ufficiali potrebbero semplicemente fallire nel processo di identificazione dei casi.

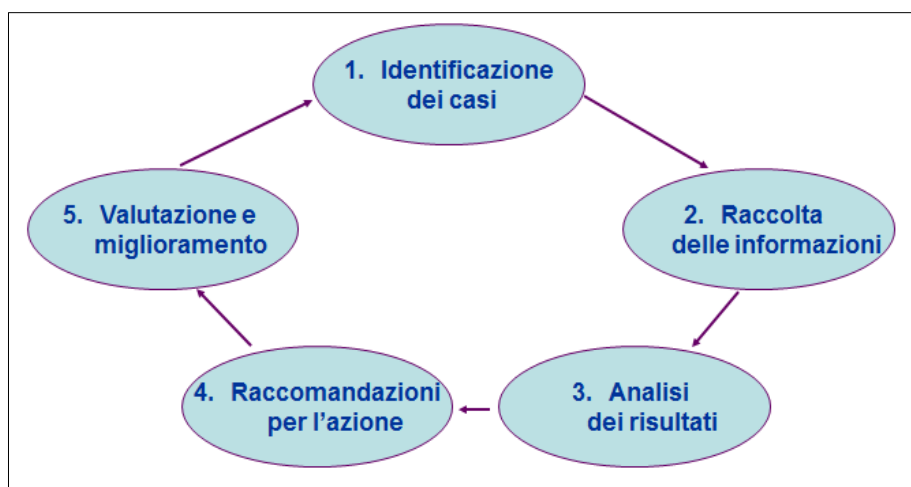
Figura 5. MMR 2006-2010: dati statistiche ufficiali (in verde) e sistemi di sorveglianza (in viola) in 6 Paesi europei



Da: Euro-Peristat 2010

Partendo da una corretta identificazione dei casi, la loro analisi attraverso **indagini confidenziali** permette di ricostruire la sequenza degli eventi che hanno condotto al decesso, di comprenderne la causa e di cogliere eventuali fattori clinici, assistenziali, organizzativi inappropriati o subottimali. Circa la metà delle morti materne rappresenta infatti il risultato di una qualità assistenziale inferiori allo *standard*, morti che si potrebbero prevenire con interventi efficaci, realizzabili anche con risorse minime o diversamente distribuite [Berg 2005, Geller 2007]. In Regno Unito le indagini confidenziali hanno giocato, nel corso dei numerosi anni trascorsi dalla loro attivazione e implementazione, un ruolo chiave nella riduzione delle morti materne e nel miglioramento dell'assistenza sanitaria ostetrica (figura 6). L'obiettivo del sistema di sorveglianza della MM è quello di prevenire la ricorrenza di questi tragici eventi.

Figura 6. Il ciclo dell'audit di mortalità e morbosità materne in Regno Unito



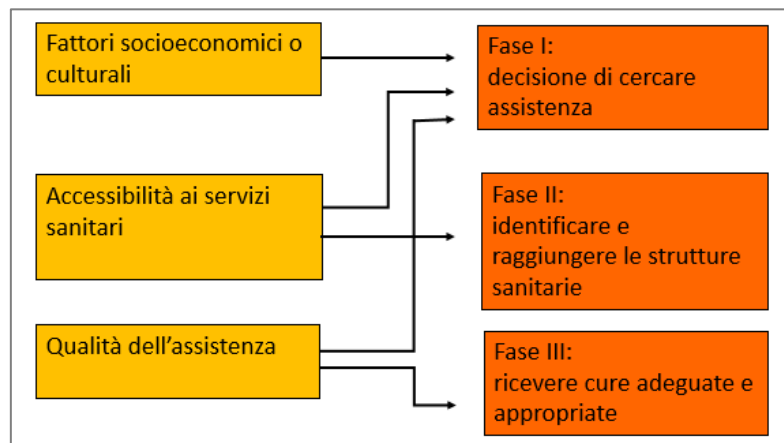
Modificato da: CEMACH 2011

L'analisi dei casi mediante il **modello dei tre ritardi** risulta particolarmente utile per comprendere i modi in cui l'ambiente in cui una donna è collocata può ostacolare o aiutare la sua salute e sopravvivenza, quindi per

analizzare il ruolo del contesto sociale, assistenziale e organizzativo [Knight 2013]. Questo validato modello concettuale è stato utilizzato in vari Paesi del mondo per valutare la funzionalità di un sistema sanitario, con l'obiettivo di migliorare il rapporto di mortalità materna. Descrive tre gruppi di fattori che possono impedire l'accesso a un'appropriate assistenza sanitaria, schematizzati in tre tipi di ritardo, in ordine cronologico, che la donna può incontrare prima di ricevere le cure di cui ha bisogno per salvare la sua vita (figura 7):

1. ritardo nella decisione di cercare l'assistenza:
 - scarsa conoscenza/informazione delle complicanze e capacità di riconoscere un problema di salute
 - precedenti esperienze negative di assistenza sanitaria
 - povertà, problemi finanziari
 - scarsa autonomia decisionale delle donne sulla propria salute
 - accettazione della inevitabilità della morte materna
 - altre barriere socio-culturali
2. ritardo nell'identificare e raggiungere le strutture sanitarie
 - distanza dalle strutture
 - scarsità di strade e infrastrutture
 - ostacoli geografici (montagne, fiumi)
 - povertà, problemi finanziari per il trasporto
 - scarsa conoscenza/informazione sui servizi sanitari
3. ritardo nel ricevere cure adeguate e appropriate nella struttura sanitaria:
 - mancanza di farmaci o di equipaggiamento
 - carenza di personale sanitario qualificato o addestrato
 - inadeguato sistema di invio/trasferimento tra centri di diverso livello

Figura 7. Modello dei *tre ritardi*



Modificato da: Knight 2013

Punto chiave

un sistema di sorveglianza attiva della mortalità materna deve comprendere una corretta identificazione dei casi di morte per ottenere dati epidemiologici affidabili che permettano una reale quantificazione e una valida descrizione dell'andamento del fenomeno e della distribuzione delle cause. La tappa successiva del processo è costituita dalla realizzazione di indagini confidenziali che, analizzando il percorso assistenziale, possano individuare interventi per migliorare efficacia e appropriatezza dell'assistenza ostetrica

La morbosità materna grave o *near miss* ostetrici

- Definizione e implicazioni

La morbosità materna grave rappresenta un altro indice della qualità assistenziale perinatale e include i casi di donne che, a seguito della gravidanza, hanno sviluppato una complicazione ostetrica potenzialmente fatale. I *near miss* ostetrici sono considerati sinonimi di morbosità materna grave acuta (*severe acute maternal morbidity*, SAMM). Tra le due dizioni il WHO raccomanda il primo termine - perché riflette meglio il concetto di persona sopravvissuta a un evento a rischio di decesso - e fornisce la seguente definizione: “una donna che sarebbe deceduta, ma che è sopravvissuta alle complicazioni insorte durante la gravidanza, il parto o entro 42 giorni dal termine della gravidanza stessa”.

Contrariamente a quanto registrato per la mortalità materna, progressivamente diminuita anche nei Paesi del Sud del mondo, l'incidenza dei *near miss* ha subito negli anni un graduale aumento. In assoluto, la complicità associata con maggior frequenza ai *near miss* è l'emorragia ostetrica, seguita dalla preeclampsia/eclampsia. Le più frequenti cause associate sono le medesime sia nei Paesi a basso sviluppo socio-economico che in quelli a sviluppo avanzato dove, tuttavia, la morte per complicanze legate all'emorragia e a altre cause direttamente correlate alla gravidanza è un evento estremamente raro [Senatore 2012]. Il concetto di morbosità materna grave è relativamente nuovo in campo ostetrico e sta acquisendo sempre maggiore importanza, in particolare nei Paesi con bassi rapporti di mortalità materna. È dimostrato [Knight 2016] che la raccolta di informazioni relative ai *near miss* risulta utile per identificare criticità e priorità di intervento in ambito ostetrico, sia per la maggiore prevalenza di questi esiti - che consente di giungere a conclusioni più robuste in tempi più rapidi - che per l'opportunità di comprendere i fattori di rischio e interrompere la catena di eventi che dalla morbosità grave possono portare al decesso.

- Criteri di identificazione e classificazione

Negli ultimi decenni sono state condotte diverse indagini con l'obiettivo di identificare e analizzare le cause associate ai casi di morbosità materna grave, ma la mancanza di una definizione riconosciuta a livello internazionale e la presenza di criteri di inclusione variabili nei diversi studi hanno frequentemente reso i dati non confrontabili.

Per l'identificazione e la classificazione di caso di *near miss* sono stati adottati diversi criteri, i più utilizzati dei quali sono essenzialmente tre, ciascuno con specifici vantaggi e svantaggi:

- criteri clinici basati su specifiche condizioni patologiche: preeclampsia grave, eclampsia, emorragia grave, sepsi, rottura uterina, sindrome HELLP [Waterstone 2001; Zhang 2005];
- criteri basati su specifiche procedure/interventi: ricovero in terapia intensiva, trasfusioni massive di sangue, isterectomia d'emergenza [Murphy 2002];
- criteri basati su disfunzioni d'organo a livello sistemico: disfunzione/insufficienza cardiaca, epatica, renale, metabolica, cerebrale [Mantel 1998].

È chiaro che considerare un unico criterio per la classificazione dei *near miss* può portare a sottostime considerevoli del fenomeno. Modelli di sorveglianza che impiegano flussi informativi correnti permettono

l'utilizzo contestuale di criteri clinici e di alcune procedure/interventi, quali il ricovero in terapia intensiva e le trasfusioni di sangue. I criteri basati su disfunzioni d'organo sistemiche rappresentano sicuramente il metodo migliore, ma richiedono la disponibilità e la disamina delle cartelle cliniche nell'ambito di studi prospettici.

Un altro problema riguarda la predittività dei criteri utilizzati per identificare i casi di *near miss* e la loro capacità di distinguerli dai casi di morbosità grave senza pericolo di vita. A tale scopo, Geller e collaboratori hanno sviluppato uno score basato su 5 variabili, selezionate tra un ampio numero di indicatori di patologia ostetrica, che hanno dimostrato una buona specificità [Geller 2004]:

- disfunzioni di organo a livello sistemico;
- intubazione prolungata (>12 ore);
- ricovero in terapia intensiva;
- intervento chirurgico;
- trasfusione di sangue (>3 unità).

A ogni variabile è stato attribuito un valore e lo *score* totale è stato calcolato sommando i fattori clinici di ogni donna. Le donne con uno score ≥ 8 sono state classificate *near miss*, quelle con valore < 8 con morbosità grave, riportando sensibilità e specificità rispettivamente di 100% e 93,3%.

WHO ha proposto per l'identificazione dei casi *near miss* uno strumento la cui affidabilità è stata validata (tabella 3) [WHO 2011b]. Lo strumento si basa su tre tipi di criteri: clinici, d'intervento e disfunzione d'organo.

Tabella 3. Strumento MNM: gruppi e categorie

GRUPPO A (condizioni cliniche)	GRUPPO B (interventi o procedure)	GRUPPO C (disfunzione d'organo)
A0 emorragia post partum grave A1 preeclampsia grave A2 eclampsia A3 sepsi o infezione sistemica grave A4 rottura uterina	B0 trasfusioni di sangue B1 embolizzazione arterie uterine B2 laparotomia non per taglio cesareo B3 ricovero in terapia intensiva	C0 disfunzione cardiaca C1 disfunzione respiratoria C2 disfunzione renale C3 disfunzione della coagulazione C4 disfunzione epatica C5 disfunzione neurologica C6 isterectomia d'urgenza

Da: WHO 2011b

I criteri sono inoltre dettagliatamente precisati nei parametri e valori (es. perdita di coscienza che perdura ≥ 12 h, ittero in presenza di preeclampsia, oliguria < 400 ml/24 h, urea > 15 mmol/l, creatinina > 400 mmol/L, saturazione di ossigeno $< 90\%$ per ≥ 60 min).

L'approccio *near miss* proposto da WHO prevede tre *step*:

1. identificazione sistematica dei casi (*baseline assessment*) attraverso i criteri sopra descritti
2. analisi della situazione con l'identificazione degli ostacoli e delle opportunità
3. interventi per il miglioramento dell'assistenza: audit e feedback, sviluppo e implementazione di protocolli e checklist, attività formative, ecc.

La validazione dello strumento in differenti *setting*, con elevate e scarse risorse [Witteveen 2017], ha mostrato in questi ultimi un maggior rischio di sottovalutazione del fenomeno, dovuto probabilmente a scarsa disponibilità di sangue, di laboratori per test diagnostici, di monitoraggio clinico, elementi imprescindibili in questo approccio per identificare i casi di *near miss* materni.

Uno studio *cross sectional* [Menezes 2016], realizzato in Brasile, ha confrontato i criteri WHO, i criteri di Waterstone e criteri utilizzati in altri studi (*literature-based*), utilizzando i primi come riferimento. La prevalenza di *near miss* è risultata molto variabile e la concordanza bassa. I criteri *literature-based* e di Waterstone identificano un numero superiore di casi (12 volte e 5 volte rispettivamente rispetto ai criteri WHO), ma meno gravi. I criteri WHO identificano i casi maggiormente gravi e eliminano le situazioni *borderline*. Considerata la difficile applicabilità dell'approccio WHO in Paesi con scarse risorse, gli altri strumenti, più semplici da utilizzare, potrebbero essere ancora applicati in questi contesti.

Un documento elaborato da *American College of Obstetricians and Gynecologists* e da *Society for Maternal-Fetal Medicine* [ACOG 2016] fornisce alcune indicazioni per la stima del fenomeno morbosità materna grave. In assenza di un consenso tra organizzazioni sanitarie, il documento suggerisce di adottare i criteri clinici del ricovero in terapia intensiva e della emotrasfusione di oltre 4 unità di sangue, ma di non considerare tale rilevazione per valutazioni di tipo quantitativo o qualitativo, ottenibili solamente dopo una revisione dei singoli casi per verificare sequenza degli eventi, diagnosi e esiti, al fine di distinguere i casi di morbosità materna grave in:

- **reali** e non generati da situazioni e condizioni sottostanti, come ad esempio un problema di salute precedente della donna: il ricovero in terapia intensiva di una partoriente con cardiopatia congenita complessa per un monitoraggio intensivo è ovviamente diverso da un ricovero per una insufficienza cardiaca acuta sviluppata durante il parto;
- **evitabili**, per identificare azioni di miglioramento dell'assistenza o della qualità del sistema di cura; l'analisi non dovrebbe comunque escludere i casi solitamente considerati imprevedibili e inevitabili: esaminare la reazione a una emergenza ostetrica, ad esempio l'embolia da liquido amniotico, può comunque migliorare quelle future;
- **eventi sentinella**, definiti - nel documento - come «eventi non correlabili al decorso naturale della malattia o condizione, che comportano la morte oppure un danno permanente o temporaneo». In questo senso un'emorragia da placenta praevia sarebbe un caso *near miss*, ma rappresentando anche il decorso naturale della patologia, non un evento sentinella.

• Indicatori

WHO propone come indicatore il **rapporto dei *near miss* materni** (Maternal Near Miss Ratio: MNMR), ossia il numero di *near miss* per 1000 nati vivi [WHO 2011b]). Il **tasso di morbosità materna grave** (SMMR) è invece il numero di *near miss* entro 42 giorni dal termine della gravidanza per 1.000 parti. Un altro importante indicatore è il **rapporto *near miss* e morti materne**, nel quale un valore alto corrisponde una migliore assistenza.

Lo studio Euro-Peristat utilizza per i Paesi partecipanti un indicatore basato su criteri clinici e d'intervento così definito: rapporto tra le donne che sviluppano eclampsia o embolia o sottoposte a isterectomia, embolizzazione, trasfusione o ricovero in terapia intensiva per oltre 24 ore sul totale delle donne che partoriscono nati vivi e/o morti [Euro-Peristat 2010]. L'obiettivo è raccogliere i dati dai flussi esistenti, ma solo 5 Paesi hanno potuto fornirli in maniera completa, per tutti i criteri compresi nell'indicatore (Francia, Germania, Polonia, Norvegia, Svizzera). Questo risultato ha dimostrato la necessità di un'ulteriore evoluzione dei sistemi sanitari per poter ottenere misure confrontabili della morbosità materna a livello europeo, da includere routinariamente in un sistema di sorveglianza.

Punti chiave

la raccolta di informazioni relative ai *near miss* risulta utile per la maggiore prevalenza di questi esiti che consente di giungere a conclusioni più robuste in tempi più rapidi, ma la mancanza di una definizione riconosciuta a livello internazionale e la presenza di criteri di inclusione variabili hanno sinora reso i dati poco confrontabili

considerando l'ampia variabilità dei criteri utilizzati per le rilevazioni, le considerazioni di tipo quantitativo o qualitativo vanno formulate dopo la realizzazione di una revisione dei casi

La correlazione della mortalità e morbosità materne con la mortalità perinatale

La salute materna e neonatale sono intrinsecamente correlate. Molte morti materne nel mondo avvengono tra il terzo trimestre di gravidanza e la prima settimana dopo il parto [Ronsmans 2006]. Tre quarti delle morti neonatali si verificano durante la prima settimana di vita, particolarmente nel primo giorno [Lawn 2011].

Un'analisi sistematica delle morti in bambini <5 anni di età avvenute nel 2013 ha mostrato che 44% delle morti (quasi tre milioni di casi) avveniva nel periodo neonatale (<27 gg di vita) per tre principali cause: complicazioni di parto pretermine (15,4%; intervallo di incertezza 9,8-24,5), complicazioni legate al parto (10,5%; intervallo di incertezza 6,7-16,8), sepsi neonatale (6,7%; intervallo di incertezza 4,3-11,0) [Li Liu 2015]. Il legame tra i due eventi indica chiaramente che l'obiettivo di ridurre le morti materne e migliorare la salute delle donne risulta cruciale anche per la sopravvivenza e la salute dei feti e dei bambini neonati.

WHO - per facilitare la raccolta, analisi e interpretazione delle informazioni sulle morti perinatali - ha proposto un sistema di classificazione, basato su ICD-10, denominato ICD-*perinatal mortality* (ICD -PM) [WHO 2016] che ha come modello la classificazione della mortalità durante la gravidanza, il parto, il puerperio (ICD-*maternal mortality*, ICD-MM) [WHO 2012].

La ICD-PM presenta due caratteristiche fondamentali:

- a) distingue la temporalità dell'evento in antepartum (A), intrapartum (I) o periodo neonatale, inteso fino a 7 giorni di vita (N)
- b) richiede che per ogni caso la condizione materna (M) al momento della morte perinatale sia sempre documentata, sottolineando che gli esiti di salute di questi due gruppi di pazienti sono inevitabilmente collegati

La condizione materna identificata dovrebbe essere quella che ragionevolmente ha contribuito all'evento (es. preeclampsia in natimortalità). Tra le condizioni da segnalare vi sono anche le complicazioni del parto in madre apparentemente sana, per esempio il parto pretermine. È richiesta anche la segnalazione dell'assenza di condizioni materne riconosciute o di complicazioni del parto. Le diverse situazioni materne sono state organizzate in gruppi:

- M1: complicazione di placenta, funicolo, membrane
- M2: complicazione della gravidanza
- M3: complicazione del travaglio e parto
- M4: complicazione medica o chirurgica correlata o non correlata alla gravidanza attuale
- M5: nessuna condizione materna identificata

In allegato sono disponibili la tabella riassuntiva ICD-PM (allegato 2) e la tabella dettagliata delle condizioni materne (allegato 3).

Uno studio retrospettivo [Allanson 2016a] ha dimostrato l'applicabilità del metodo in due database nazionali appartenenti a setting molto diversi in termini di risorse, UK e Sudafrica. L'analisi globale su 9661 morti perinatali ha rilevato una assenza di particolari condizioni materne, quindi mamme apparentemente sane, in 36% dei casi in Sud Africa e in 50% dei casi in UK. Le più frequenti condizioni materne riportate sono state

quelle del gruppo M4 (23.5%) in Sud Africa, in particolare ipertensione della gravidanza, preeclampsia e eclampsia, e M1 (24.5%) in UK, in particolare emorragia post partum. Una seconda pubblicazione relativa allo stesso studio ha però osservato che utilizzare per le condizioni materne al momento della morte perinatale i codici ICD-MM è più specifico e informativo che il sistema ICD-PM [Allanson 2016b].

Questo tipo di approccio, ponendo il focus sul legame tra esiti materni e perinatali, intende facilitare lo sviluppo di interventi, programmi e politiche sanitarie che possano agire sia sulla salute della mamma che del bambino.

Punto chiave

l'intrinseco legame tra esiti materni, fetali e neonatali rende l'obiettivo di ridurre le morti materne e migliorare la salute delle donne cruciale anche per la sopravvivenza e la salute dei loro bambini

Mortalità e morbosità grave materne in Emilia-Romagna 2001-2007

Sintesi dei principali risultati

La Regione Emilia-Romagna, in collaborazione con l'Istituto superiore di sanità (ISS) e altre 4 regioni italiane (Piemonte, Toscana, Lazio e Sicilia), ha partecipato al progetto *Studio delle cause di mortalità e morbosità materna e messa a punto dei modelli di sorveglianza della mortalità materna* con i seguenti obiettivi:

- verificare la completezza della rilevazione delle morti materne e studiarne le cause associate attraverso studi di record-linkage
- analizzare i casi identificati al record-linkage mediante un audit clinico retrospettivo (realizzato solo in Regione Emilia-Romagna)
- rilevare e analizzare le principali cause di grave morbosità materna (*near miss*) nelle donne ricoverate in terapia intensiva per esiti secondari alla gravidanza utilizzando le *Schede di dimissione ospedaliera* (SDO)

1. Record-linkage della mortalità materna

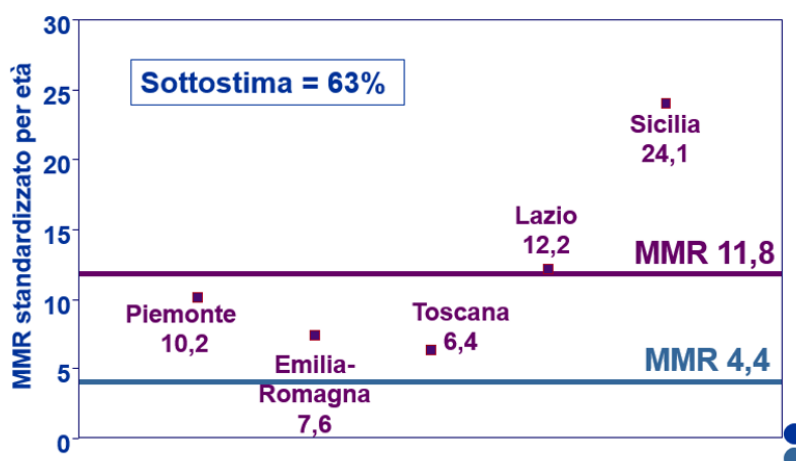
La popolazione in studio era rappresentata da tutte le donne residenti decedute con almeno un ricovero per gravidanza o esito di gravidanza nei 365 giorni precedenti la data del decesso. L'identificazione dei casi è avvenuta mediante la selezione dei record estratti dall'incrocio tra i dati delle schede di morte Istat contenute nell'archivio regionale di mortalità (ReM) e le relative SDO di gravidanza o suo esito (aborto, interruzione volontaria di gravidanza, gravidanza ectopica, parto). La metodologia è descritta in dettaglio nella sezione successiva.

Tra il 2000 e il 2007, nelle regioni partecipanti, su un totale di 1.001.292 nati vivi e sono state rilevate 260 morti materne: 118 entro 42 giorni dall'esito di gravidanza e 142 tra 43 e 365 giorni. Sono state individuate, inoltre, 15 morti correlate.

I risultati regionali dettagliati del record-linkage relativo agli anni 2001-2007 sono disponibili nel rapporto pubblicato al termine dello studio [Spettoli 2011]. Il metodo ha consentito di selezionare 68 casi di morti materne in Emilia-Romagna così distinte: 12 morti dirette, 47 morti indirette, 7 morti correlate, 2 morti non classificabili.

La conseguente stima del MMR per gli anni 2001-2007, è risultata in regione di 7,6 casi di morte ogni 100.000 nati vivi per le donne residenti ovunque decedute (11,8 il dato complessivo delle regioni partecipanti), evidenziando una **sottostima pari a 60,5%** del dato nazionale elaborato dall'Istat con le sole schede di morte. Il dato complessivo delle 5 regioni partecipanti (figura 8) ha messo in evidenza una sottostima pari a 63% del dato Istat [Donati 2011].

Figura 8. Confronto fra MMR complessiva in 5 regioni e dati Istat anni 2000-2007



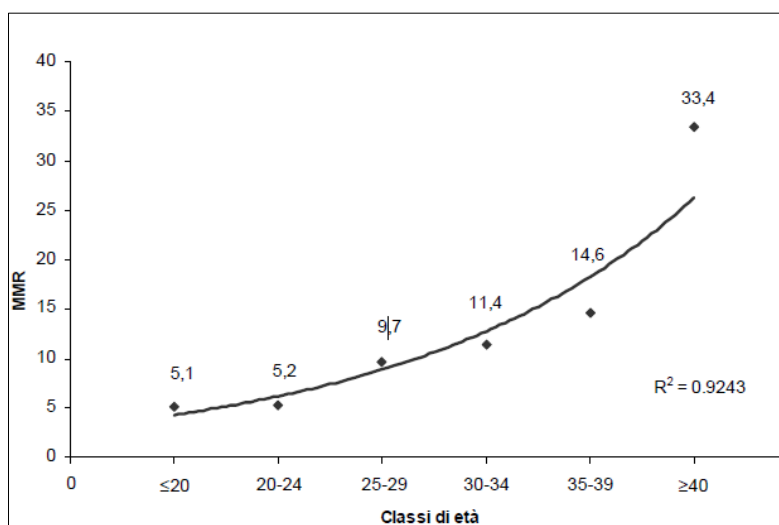
Sono state inoltre rilevate forti differenze interregionali: i valori più bassi sono stati registrati in Toscana e in Emilia-Romagna, quelli più elevati in Lazio e in Sicilia. Analoga variabilità per area geografica si riscontra anche per altri indicatori di salute riproduttiva quali la proporzione di tagli cesarei e il tasso di mortalità neonatale e infantile che risultano entrambi maggiori al sud rispetto al nord del Paese.

La mortalità materna tardiva (42-365 giorni dal termine della gravidanza) è risultata di 15,6 casi ogni 100.000 nati vivi, oltre il doppio rispetto alla MM entro 42 giorni (14,2 il dato complessivo). Questo indicatore è compreso nelle nuove definizioni dell'ICD-10 e viene stimato in tutti i Paesi con un sistema di monitoraggio della MM, anche se i casi non sono compresi nel MMR ufficialmente utilizzato per i confronti internazionali [WHO 2015].

Nella stima complessiva il rischio relativo (RR) di mortalità materna tra le donne ≥ 35 anni rispetto alle più giovani è risultato statisticamente significativo (RR: 1.8; IC 95%: 1.2-2.6).

Analizzando i rapporti di mortalità per classi di età della madre, si è osservato un rischio di morte circa 7 volte maggiore tra le donne di età pari o superiore a 40 anni rispetto a quelle di età pari o inferiore a 20 anni e un aumento di circa 3 volte rispetto alle donne di 30-34 anni (figura 9) [Senatore 2012].

Figura 9. MMR per classi quinquennali di età della madre anni 2000-2007



Da: Donati 2011

Il MMR per le donne straniere (11,4) è risultato più elevato che per le italiane (7,0), ma il rischio relativo non è risultato significativamente superiore, nemmeno nei dati complessivi delle regioni partecipanti.

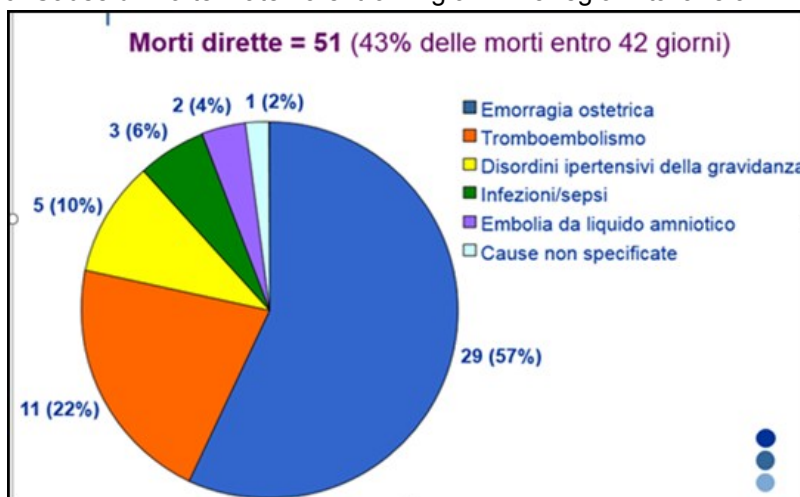
Il taglio cesareo è risultato associato a un rischio di morte materna pari a quasi 5 volte quello associato al parto spontaneo, ma l'audit regionale sui casi retrospettivi ha mostrato che per molti di questi casi l'intervento chirurgico era la conseguenza della compromissione materna e non la causa iniziale di morte.

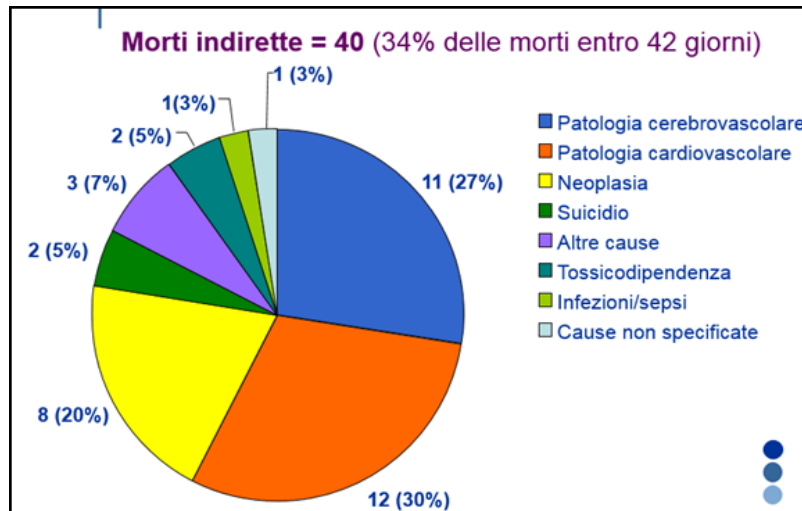
In regione, le più frequenti cause di mortalità materna entro 42 giorni (20 casi) sono risultate: emorragia ostetrica (20%), tromboembolia (10%), disturbi ipertensivi della gravidanza (10%) tra le dirette; complicazioni cardiovascolari (20%) e problemi cerebrovascolari (10%) tra le indirette.

Nella figura 10 le morti materne avvenute entro 42 giorni nelle regioni partecipanti sono classificate per causa diretta e indiretta. Anche nei dati complessivi l'emorragia post partum si conferma come prima causa di morte materna entro 42 giorni.

Sul totale nazionale delle 118 morti avvenute entro 42 giorni dall'esito di gravidanza, in 23% dei casi non è stato possibile stabilire se si trattava di morti dirette o indirette, il che mostra il limite dell'analisi retrospettiva delle cause associate ai decessi materni e la necessità di attivare un sistema di sorveglianza che permetta di raccogliere e studiare i casi incidenti. In regione Emilia-Romagna i 39 decessi materni tardivi hanno compreso per il 90% morti indirette e le cause più frequenti sono risultate i tumori (34% sul totale) e i suicidi (26%), similmente al dato complessivo di tutte le regioni del progetto.

Figura 10. Cause di morte materna entro 42 giorni in 5 regioni italiane anni 2000-2007





Da: Donati 2011

L'attività di record-linkage è proseguita oltre il periodo di studio e alle 5 regioni iniziali si sono successivamente aggiunte Lombardia e Campania. La stima complessiva del MMR pubblicata dall'ISS nel 2016 comprende i dati di 7 regioni (2.583.955 nati vivi) per il periodo 2006-2012 e conferma una sottostima di 59% rispetto ai dati Istat (MMR 8.9 vs 3.6 su 100.000 nati vivi) [Donati 2016b].

2. Audit clinico retrospettivo sui casi di mortalità materna

Un gruppo multidisciplinare di professionisti - formato da clinici, medici legali, metodologi ed esperti del sistema informativo sanitario regionale - ha realizzato l'analisi retrospettiva della documentazione clinica dei casi identificati al record-linkage 2001-2007 [Spettoli 2011] per valutare:

- l'accuratezza del metodo nel rilevare i casi e nell'identificare le cause di mortalità materna
- le aree critiche del percorso assistenziale

L'analisi ha compreso anche i casi di donne non residenti e i casi accidentali (97 casi). Sulla base della documentazione recuperata è stato possibile effettuare la revisione di 86 casi (88,6%).

Il processo di audit ha fornito informazioni maggiori e più accurate di quelle ricavabili dal solo record-linkage, che hanno portato in circa il 7% dei casi esaminati alla riclassificazione (diretta/indiretta/accidentale) o a una diversa attribuzione della causa di morte.

Per poter quantificare la **validità del record-linkage** nell'individuare correttamente le morti materne, si è calcolato il valore predittivo positivo del metodo, che è risultato pari a 92,5% (IC 95%: 83,0-96,9). È stato anche possibile misurare la concordanza tra record-linkage e processo di audit calcolando il coefficiente kappa di Cohen che è risultata 0.803, indicando un'ottima concordanza. Lo studio ha permesso di ridefinire il significato clinico della associazione fra aumentata mortalità materna e modalità di parto con taglio cesareo, identificando i casi in cui la mortalità era attribuibile a una causa indipendente dall'intervento chirurgico, vale a dire i casi in cui il taglio cesareo era conseguente alla già grave compromissione materna e i casi in cui il decesso non era correlato all'intervento, né temporalmente, né per causa di morte (es. morti per suicidio). Solamente in 17% dei casi l'intervento chirurgico era risultato determinante o aveva contribuito all'esito infausto. Il rischio di mortalità materna per modalità del parto è risultata quindi una stima, considerata globalmente, di difficile interpretazione, perché non fornisce informazioni sulla eventuale relazione causale, informazioni ottenibili unicamente attraverso una sistematica revisione dei casi.

La valutazione del percorso assistenziale dal punto di vista qualitativo è stata possibile in 38 casi di morte materna (72% del totale). La presenza di fattori evitabili o di **substandard care** è stata identificata in 42% dei casi rilevando, in ordine di frequenza, problemi di:

- diagnosi non corretta o tardiva
- trattamento subottimale/non corretto
- inadeguata comunicazione tra professionisti
- incapacità di comprendere la gravità del problema
- mancata revisione da parte di specialista esperto

Dal punto di vista clinico è stato possibile identificare alcuni **elementi critici del percorso assistenziale**:

- carente raccolta di informazioni su malattia mentale e abuso di sostanze, condizioni in alcuni casi non indagate o sottovalutate dai professionisti
- mancata definizione del rischio di tromboembolismo venoso, eclampsia e complicazioni cardiache, informazioni risultate frequentemente non disponibili nella documentazione clinica a disposizione dei professionisti coinvolti nell'assistenza alla donna

- limitata considerazione per la patologia oncologica in gravidanza, con mancata esecuzione di esami di approfondimento in caso di segni e sintomi sospetti
- carenze organizzative nella realizzazione di percorsi di *counselling*, pianificazione della gravidanza e assistenza multidisciplinare per le gravide con patologie croniche, sistemiche o di organo (fibrosi cistica, LES, cardiopatie)
- difetti di comunicazione fra i servizi o mancato coinvolgimento di altri servizi (per esempio servizi psichiatrici, servizi tossicodipendenze, altre specialità)
- limitato ricorso al riscontro autoptico, anche in assenza di una precisa definizione delle cause di morte

3. Studio sulla morbosità materna grave, *near miss* cases

Nello studio realizzato, per identificare la popolazione di *near miss* si è utilizzato un solo criterio basato su uno specifico intervento: il ricovero in terapia intensiva.

La popolazione in studio era rappresentata dalle donne ricoverate in terapia intensiva con almeno un codice SDO di diagnosi o procedure correlabili alla gravidanza o a un qualsiasi esito della stessa (esclusi gli eventuali casi già compresi nella mortalità materna). Il periodo preso in esame ha compreso il biennio 2004-2005, unici due anni per i quali tutte le 5 regioni partecipanti avevano disponibilità dei dati al tempo dello studio, rappresentando in questo modo il 49% della popolazione italiana femminile in età fertile [Donati 2012]. Nel 2004-2005 sono stati identificati 205 casi di *near miss* di donne residenti e un tasso di morbosità di 2.8 per 1.000 parti dello stesso anno (risultato simile a quello di altri studi condotti in Paesi diversi con il medesimo criterio di inclusione) [Leung 2010, Zwart 2010], maggiore per le donne di età più avanzata rispetto alle minori di 35 anni (RR: 1.3; IC 95%: 1.0-1.7) e per i casi di parto cesareo rispetto a quelli di parto vaginale (RR: 9.7; IC 95%: 6.7-14.2) [Spettoli 2011]. Quest'ultimo risultato è da interpretare con cautela, poiché il ricorso al taglio cesareo, come già segnalato in precedenza a proposito della mortalità materna, può essere correlato alla stessa patologia o situazione di rischio che ha determinato il ricovero in terapia intensiva. Le condizioni più frequentemente associate ai ricoveri in terapia intensiva sono risultate le emorragie (37% in regione, 40% il dato complessivo) e i disordini ipertensivi della gravidanza (24% in regione, 29% il dato complessivo).

È stato precedentemente rilevato come questo tipo di approccio, che offre il vantaggio della semplicità dell'indagine retrospettiva su un flusso corrente come l'archivio SDO, presenti i limiti di una scarsa accuratezza e di una sottostima del fenomeno rispetto ai metodi che utilizzano maggiormente criteri clinici e di intervento. La valutazione della morbosità materna grave attraverso il criterio del ricovero in terapia intensiva è ulteriormente condizionata da fattori esterni, come la presenza e la disponibilità di posti letto.

Le conoscenze prodotte con questo primo approccio hanno reso manifesta la necessità di intraprendere uno studio mirato e con metodologia più affidabile sui *near miss* ostetrici da emorragia del post partum in Italia.

Punti chiave (anni 2001-2007)

- la sottostima delle morti materne nelle 5 regioni partecipanti è risultata circa 60% rispetto al dato ISTAT
- la causa principale di morte materna rilevata al record-linkage è stata l'emorragia postpartum
- l'audit clinico retrospettivo realizzato nella nostra regione ha validato l'accuratezza del record-linkage nell'identificare le morti materne e ha individuato fattori di substandard care in 42% dei casi
- il rischio relativo di MM per modalità di parto (taglio cesareo vs vaginale) è sovrastimato poiché le indicazioni all'intervento chirurgico, se appropriate, rappresentano di per sé un fattore di rischio per esiti sfavorevoli
- la forte sottostima della MM ha messo in luce l'urgente necessità di attivare anche nel nostro Paese un sistema di sorveglianza per disporre di dati affidabili e comprendere le cause che portano alla morte materna
- lo studio sui casi *near miss* ha mostrato un tasso di morbosità di 2.8 per 1.000 parti. Le condizioni più frequentemente associate ai ricoveri in terapia intensiva sono risultate le emorragie (37%) e i disordini ipertensivi della gravidanza (24%)
- anche per i *near miss* i dati raccolti hanno evidenziato la necessità di intraprendere uno studio con metodologia più affidabile e mirato sulla emorragia del postpartum in Italia

L'attuale sistema di sorveglianza della mortalità e morbosità materne in Emilia-Romagna

In Italia, la normativa vigente considera la “morte materna o malattia grave correlata a travaglio e/o parto” come uno degli eventi sentinella da segnalare al Ministero della salute nell'ambito del *Sistema informativo per il monitoraggio degli errori in sanità* (SIMES) istituito con Decreto Ministeriale nel dicembre 2009. Inoltre, nel marzo 2008, il *Dipartimento della qualità – Direzione generale della programmazione sanitaria, dei livelli di assistenza e dei principi etici di sistema – Ufficio III del Ministero della salute* ha pubblicato e diffuso la raccomandazione n. 6 *Raccomandazioni per la prevenzione della morte materna correlata al travaglio e/o parto* per incoraggiare l'adozione di appropriate misure assistenziali e organizzative nei punti nascita del Paese per evitare o minimizzare l'insorgenza di eventi avversi nell'assistenza al parto e al post partum e ridurre la mortalità materna potenzialmente evitabile.

I risultati dei progetti realizzati negli scorsi anni hanno evidenziato la necessità di istituire anche in Italia un sistema di sorveglianza della mortalità, su modello delle *confidential enquires* del Regno Unito, affiancato a quello della grave morbosità materna, per monitorare non solo l'andamento del fenomeno, ma anche i suoi determinanti, al fine di migliorare la qualità e la sicurezza dell'assistenza alla gravidanza, parto e puerperio.

Sulla base dei risultati conseguiti dai successivi progetti, *A1.9 Sistema di sorveglianza della mortalità materna* istituito presso l'Istituto superiore di sanità (ISS) è divenuto uno dei Sistemi di sorveglianza di rilevanza nazionale e regionale con Decreto del presidente del Consiglio dei ministri 3 marzo 2017 *Identificazione dei sistemi di sorveglianza e dei registri di mortalità, di tumori e di altre patologie* (17A03142) (GU 12 maggio 2017, n. 109).

L'ISS, con il finanziamento del Ministero della salute, ha coordinato e implementato un modello di sorveglianza, denominato *Italian Obstetric Surveillance System* (ItOSS), (<http://www.epicentro.iss.it/itoss>) che attualmente coinvolge l'Emilia-Romagna e altre 9 regioni (Piemonte, Lombardia, Toscana, Lazio, Campania, Puglia, Sicilia, Friuli Venezia Giulia, Sardegna) coprendo il 77% dei nati del Paese, con l'obiettivo di produrre stime della mortalità materna e raccogliere informazioni utili a prevenire i decessi materni evitabili. I dati contribuiscono alle attività di *International Network Obstetric Survey System* (INOSS), coordinato dal Regno Unito, per la realizzazione di studi multicentrici per migliorare l'appropriatezza delle cure perinatali. Le aree di attività comprendono:

- il **sistema di sorveglianza della mortalità materna**, che prevede un duplice approccio:
 - **retrospettivo**, mediante il proseguimento dell'attività di record-linkage tra registri di mortalità e schede di dimissione ospedaliera, con l'obiettivo principale di identificare i casi e fornire delle stime
 - **prospettivo**, iniziato nel 2013, mediante la segnalazione dei casi incidenti da parte dei presidi sanitari delle regioni partecipanti al progetto (sorveglianza attiva), che ha l'obiettivo principale di realizzare le indagini confidenziali

- la **sorveglianza della grave morbosità materna**, che per il biennio 2014-2016 ha previsto la realizzazione di uno studio finanziato dal Ministero della salute per rilevare e analizzare i casi incidenti di grave morbosità materna da emorragia grave del post partum (dati nazionali in corso di pubblicazione). Il 1 novembre 2017 è iniziata la seconda raccolta dati sui *near miss* ostetrici. L'indagine rientra nel progetto di ricerca finanziato dal Ccm del Ministero della salute e coordinato dalla Regione Lombardia – avviato a marzo 2017 - sui casi di morbosità materna grave dovuti a sepsi, eclampsia, embolia di liquido amniotico ed emoperitoneo spontaneo. L'analisi delle informazioni permetterà di valutare l'appropriatezza delle cure offerte alle donne che affrontano queste emergenze ostetriche al fine di prevenire i casi di grave morbosità e morte materna evitabili

1. Record-linkage della mortalità materna 2008-2015

- Obiettivo

Implementare un modello di sorveglianza attiva della mortalità materna, insieme ad altre regioni italiane distribuite sull'intero territorio nazionale, per produrre stime affidabili della mortalità materna e informazioni utili a prevenire i decessi materni evitabili.

- Metodo

La popolazione in studio è rappresentata da tutte le donne decedute nel periodo 2008-2015, con almeno un ricovero per gravidanza o esito di gravidanza (aborto, interruzione volontaria di gravidanza, gravidanza ectopica, parto) nei 365 giorni precedenti la data del decesso. L'estrazione dei dati segue gli stessi criteri utilizzati nel precedente record-linkage relativo ai decessi avvenuti nel periodo 2001-2007.

In analogia con il periodo precedente, la popolazione compresa nel presente studio riguarda le sole donne residenti, che corrispondono ai casi segnalati all'ISS. Nelle banche dati ReM e SDO è presente anche la mobilità passiva extra-regionale; la segnalazione di casi relativi a residenti in altre regioni comporta quindi la possibilità di contare – a livello nazionale - due volte gli stessi casi.

I casi sono stati individuati incrociando i dati ReM delle donne in età fertile con le SDO aventi almeno uno tra i seguenti codici diagnosi o procedure:

- diagnosi principale o secondaria di complicazioni della gravidanza, parto e puerperio (codici ICD-9 CM 630-677);
- diagnosi principale o secondaria di ricorso ai servizi sanitari per gravidanza (V22 = gravidanza normale; V23 = controllo di gravidanza ad alto rischio; V24 = cure ed esami *post partum*; V27 = esito del parto; V28 = ricerche prenatali);
- diagnosi principale o secondaria di nato vivo (V30, V39);
- procedura principale o secondaria ostetrica (procedura principale o secondaria ostetrica (codici di intervento: 72 = parto con forcipe, ventosa e parto podalico; 73 = altri interventi di induzione o di assistenza al parto; 74 = taglio cesareo ed estrazione del feto; 75 = altri interventi ostetrici);
- procedura principale o secondaria di dilatazione e raschiamento per interruzione volontaria di gravidanza (IVG) (codice intervento 69.01);
- procedura principale o secondaria di dilatazione e raschiamento a seguito di parto o aborto (codice intervento 69.02);
- procedura principale o secondaria di raschiamento dell'utero mediante aspirazione per IVG (codice intervento 69.51);
- procedura principale o secondaria di raschiamento dell'utero mediante aspirazione a seguito di gravidanza o aborto (codice intervento 69.52);
- procedura principale o secondaria di salpingectomia con rimozione di gravidanza tubarica (codice intervento 66.62).

Ai casi identificati tramite il record-linkage sono stati aggiunti quelli che risultavano avere una scheda di morte con indicazione di decesso in gravidanza o entro un anno dal parto o risultavano avere un ricovero in gravidanza con modalità di dimissione = decesso.

Partendo dalle cause di morte riportate nei registri di mortalità (causa iniziale, intermedia, finale, violenta) e dalle diagnosi del/dei ricovero/i della donna, i casi selezionati sono stati successivamente suddivisi, in accordo con le definizioni ICD-10, in morte materna diretta e indiretta [WHO, 1992].

Solo le morti materne dirette e indirette rientrano nella stima del rapporto di mortalità materna; le morti tardive sono state conteggiate separatamente. Le morti avvenute entro 42 giorni dall'esito di gravidanza per cause incidentali e accidentali, che per definizione non rientrano né tra le dirette né tra le indirette, sono classificate come "altre correlate".

Come già illustrato (pag. 7), persistono problemi di classificazione delle morti indirette e accidentali. Esistono alcune aree critiche (neoplasie, suicidi e tossicodipendenze) per l'attribuzione dell'appropriata definizione e classificazione. Rispetto a quanto è avvenuto nel precedente record-linkage, si è cercato di specificare in maniera più dettagliata tale distinzione. Sono state quindi proposte e utilizzate le seguenti definizioni di morti indirette e accidentali:

- per i tumori:
 - tra le morti dirette il solo coriocarcinoma
 - tra le morti indirette i soli tumori ormono-dipendenti, ematologici, cutanei e cerebrali
 - tra le morti accidentali quelli delle categorie precedenti già in stadio avanzato, prima dell'insorgenza della gravidanza, e tutti gli altri tumori
- per i suicidi:
 - tra le morti indirette (precoci o tardive), se si ritiene che la gravidanza possa aver influito sulla condizione psichiatrica (psichica) della donna
 - tra le morti accidentali tutti gli altri casi
- per le tossicodipendenze:
 - tra le morti indirette (precoci o tardive), se si ritiene che la tossicodipendenza possa aver influito sulla condizione che ha condotto alla morte della donna (ad esempio in caso di patologia cardiaca)
 - tra le morti accidentali in tutti gli altri casi

L'attribuzione della causa di morte è stata elaborata dal gruppo di lavoro regionale. Per buona parte dei casi avvenuti tra il 2013 e il 2015, in particolare i diretti o indiretti precoci, la causa del decesso è stata validata ed eventualmente modificata in base a quanto emerso dall'indagine confidenziale realizzata nell'ambito della sorveglianza attiva.

I dati dei casi avvenuti tra il 2008 e il 2012, dopo l'eliminazione dei record selezionati impropriamente a causa di errori di codifica, sono stati inviati al *Reparto salute della donna e dell'età evolutiva* dell'ISS, dove si è proceduto a un'ulteriore pulizia dei *file* e a una revisione delle cause.

L'analisi dei dati ottenuti dal record-linkage per gli anni 2008-2015 è stata messa a confronto con i risultati ottenuti nel record-linkage precedente (anni 2001-2007) e illustrati nel primo rapporto regionale sulla MM [Spettoli 2011].

Al fine di rendere coerente il confronto, nel presente rapporto i dati 2001-2007 sono stati modificati per quanto riguarda il conteggio delle morti indirette per tumore per il successivo aggiornamento dei criteri di selezione illustrati in precedenza.

Il confronto con il livello nazionale è stato fatto utilizzando le più recenti conoscenze pubblicate dall'ISS [Donati 2018a] per gli indicatori disponibili per il periodo 2006-2012.

Sono stati calcolati i rapporti di mortalità materna per le morti dirette e indirette fino a 42 giorni (MMR) e fino a un anno dall'esito della gravidanza (mortalità materna tardiva). Sono stati inoltre calcolati i MMR per età e per modalità di espletamento del parto e per cittadinanza (italiana/straniera).

Per la costruzione del denominatore del MMR è stato utilizzato, come fonte dei nati vivi, il bilancio demografico Istat, mentre per i MMR specifici è stata fatta una stima dei nati vivi attraverso le SDO di parto della banca dati regionale.

• Risultati

I casi presi in considerazione, in base alla definizione ICD-10, comprendono sia i casi di morti correlate (morti dirette, indirette o accidentali avvenute in gravidanza o entro 42 giorni dal termine della gravidanza), che quelli di morti tardive (morti dirette o indirette, avvenute tra i 42 e i 365 giorni dal termine della gravidanza). Sono invece escluse le morti accidentali avvenute oltre i 42 giorni dal termine della gravidanza in quanto non rientrano nella definizione.

Nel periodo 2008-2015 risultano 45 casi di decessi di donne residenti in Emilia-Romagna. La tabella 4 mostra la suddivisione di questi casi in base all'epoca del decesso (precoce o tardiva) e al tipo di morte materna.

Tabella 4. Numero di casi per tipo di decesso (Emilia-Romagna, 2008-2015)

Anni	Decessi	Morti materne (≤42 gg)				Morti materne tardive (43 - 365 gg)		
		Dirette	Indirette	Altre correlate	Totale precoci	Dirette	Indirette	Totale tardive
2008	5	1	1	0	2	0	3	3
2009	3	1	2	0	3	0	0	0
2010	6	1	2	2	5	0	1	1
2011	7	2	3	0	5	0	2	2
2012	7	1	3	1	5	1	1	2
2013	5	4	0	0	4	0	1	1
2014	7	1	1	2	4	0	3	3
2015	5	1	2	0	3	0	2	2
Totale	45	12	14	5	31	1	13	14

La tabella 5 mostra, per ogni anno analizzato, il rapporto di mortalità materna (MMR), ossia il rapporto tra il numero di morti materne dirette o indirette entro 42 giorni e il numero di nati vivi nello stesso anno. Il MMR complessivo - calcolato sugli 8 anni presi in analisi - è pari a 8,2 ogni 100.000 nati, leggermente superiore al

MMR calcolato per il periodo 2001-2007 (7,6), e leggermente inferiore a quello (8,7) calcolato a livello nazionale (con i dati delle regioni partecipanti al progetto dell'ISS) per il periodo 2006-2012.

Considerato il numero esiguo di casi, l'elevata variabilità del MMR per singolo anno (da 4,8 a 12,4) è verosimilmente attribuibile a variazioni casuali, più che a differenti condizioni di rischio fra un anno e l'altro.

Tabella 5. Mortalità materna entro 42 giorni (Emilia-Romagna, 2008-2015)

Anni	Nati vivi residenti *	Morti materne		MMR grezzo per 100.000 nati vivi
		(<=42 gg)		
2008	41.915	2		4,8
2009	42.117	3		7,1
2010	41.817	3		7,2
2011	40.448	5		12,4
2012	39.337	4		10,2
2013	38.057	4		10,5
2014	36.668	2		5,5
2015	35.813	3		8,4
Totale ER 2008-2015	316.172	26		8,2
<i>Totale ER 2001-2007</i>	<i>262.138</i>	<i>20</i>		<i>7,6</i>
<i>Totale nazionale**</i>	<i>2.938.004</i>	<i>256</i>		<i>8,7</i>

* fonte Istat ** 10 regioni, anni 2006-2012

La tabella 6 mostra la suddivisione dei casi di mortalità materna in base alla classe di età (< o ≥ a 35 anni) e il relativo calcolo del MMR (su nati vivi da madri della stessa classe di età). Considerando il dato complessivo degli 8 anni presi in analisi nel presente rapporto (2008-2015), il MMR per le donne di età ≥35 (18,2) risulta decisamente superiore a quello delle donne di età <35 anni (5,8), accentuando ulteriormente la differenza già riscontrata nel periodo precedente; il rischio relativo è in linea con quanto rilevato a livello nazionale.

Tabella 6. Mortalità materna entro 42 giorni per età della madre (Emilia-Romagna, 2008-2015)

Anni	Nati vivi residenti in		Morti materne		MMR per		RR (IC 95%)
	base all'età della		(<=42 gg)		100.000 nati vivi		
	madre *						
	≥35 a	<35 a	≥35 a	<35 a	≥35 a	<35 a	
Totale ER 2008-2015	104.294	205.912	19	12	18,2	5,8	3,1 (1,5-6,4)
<i>Totale ER 2001-2007</i>	<i>69.642</i>	<i>187.851</i>	<i>7</i>	<i>13</i>	<i>10,1</i>	<i>6,9</i>	<i>1,5 (0,6-3,8)</i>
<i>Totale nazionale**</i>							<i>2,5 (2,0-3,2)</i>

* fonte SDO di parto ** 10 regioni, anni 2006-2012

Analogamente è stato calcolato il tasso di MM suddividendo i casi in base alla cittadinanza (italiana o straniera) delle madri (tabella 7). In questo caso il MMR registrato nelle donne straniere risulta analogo a quello registrato nelle italiane, senza differenze di rischio, in linea con i dati nazionali.

Tabella 7. Mortalità materna entro 42 giorni per cittadinanza della madre (Emilia-Romagna, 2008-2015)

Anni	Nati vivi residenti		Morti materne		MMR per		RR (IC 95%)
	in base a		(≤42 gg)		100.000 nati vivi		
	cittadinanza madre *		straniere	italiane	straniere	italiane	
Totale ER 2008-2015	89.578	220.432	9	22	10,0	10,0	1,0 (0,5-2,2)
Totale ER 2001-2007	43.912	213.382	5	15	11,4	7,0	1,6 (0,6-4,5)
Totale nazionale**							0,9 (0,6-1,5)

* fonte SDO di parto ** 6 regioni, anni 2006-2012

In tabella 8 i casi di morte materna sono suddivisi in base alla modalità del parto (vaginale o cesareo) e in base a queste due categorie è calcolato il MMR e il rischio relativo sul dato complessivo degli 8 anni (dall'analisi sono esclusi 12 casi avvenuti in gravidanza o a seguito di aborto o IVG).

Tabella 8. Mortalità materna entro 42 giorni per modalità di parto (Emilia-Romagna, 2008-2015)

Anni	Nati vivi residenti		Morti materne		MMR per		RR (IC 95%)
	in base a modalità di parto*		(≤42 gg)		100.000 nati vivi		
	taglio cesareo	parto vaginale	taglio cesareo	parto vaginale	taglio cesareo	parto vaginale	
Totale ER 2008-2015	93.344	216.927	13	6	13,9	2,8	5,0 (1,9-13,2)
Totale ER 2001-2007	80.873	176.681	13	6	16,1	3,4	4,7 (1,8-12,5)
Totale nazionale**							3,8 (2,7-5,4)

* fonte SDO di parto ** 10 regioni, anni 2006-2012

Il parto con taglio cesareo, rispetto al parto vaginale, risulta essere associato in misura statisticamente significativa all'evento di morte materna, ma il nesso di causalità va considerato con cautela, come già segnalato nel precedente rapporto.

La tabella 9 riporta il numero di casi e il rapporto di mortalità materna per le morti dirette (DMMR) entro 42 giorni, calcolato sul dato complessivo degli 8 anni. Il numero esiguo di casi per anno priva di valore informativo il calcolo del MMR per singolo anno.

Tabella 9. Mortalità materna diretta entro 42 giorni (Emilia-Romagna, 2008-2015)

Anni	Nati vivi residenti *	Morti materne (≤42 gg)	DMMR per 100.000 nati vivi
Totale ER 2008-2015	316.172	12	3,8
Totale ER 2001-2007	262.138	10	3,8
Totale nazionale**	2.938.004	134	4,6

* fonte Istat ** 10 regioni, anni 2006-2012

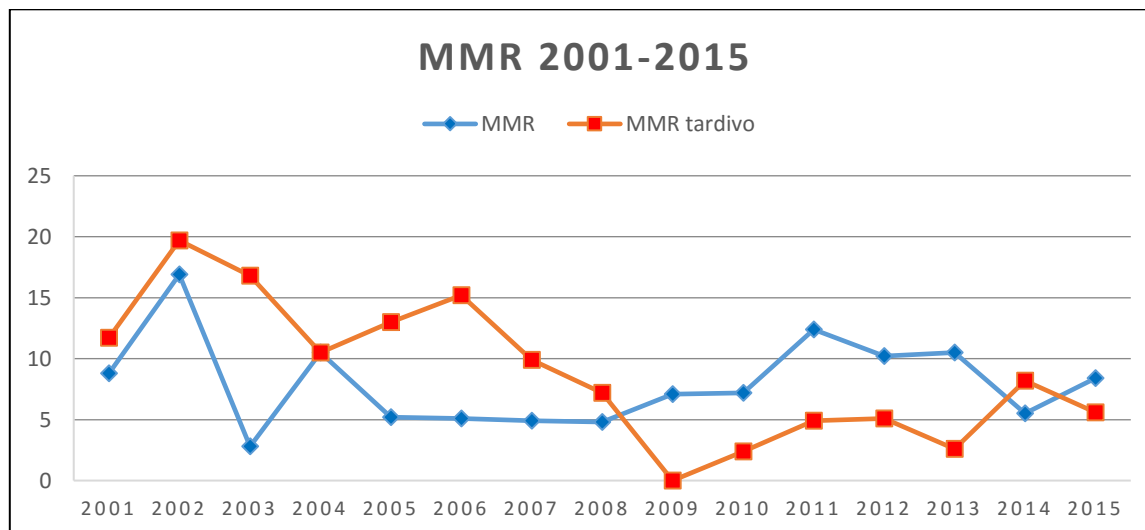
È possibile calcolare anche il rapporto di mortalità materna tardiva: la tabella 10 riporta il calcolo dei MMR (annuali e complessivi) per i casi di MM tardiva (43-365 giorni). La figura 11 mostra l'andamento del MMR e MMR tardivo negli anni 2001-2015.

Tabella 10. Mortalità materna tardiva (Emilia-Romagna, 2008-2015)

Anni	Nati vivi residenti *	Morti materne tardive (43-365 gg)	MMR tardivo per 100.000 nati vivi
2008	41.915	3	7,2
2009	42.117	0	0,0
2010	41.817	1	2,4
2011	40.448	2	4,9
2012	39.337	2	5,1
2013	38.057	1	2,6
2014	36.668	3	8,2
2015	35.813	2	5,6
Totale ER 2008-2015	316.172	14	4,4
<i>Totale ER 2001-2007</i> [§]	262.138	36	13,7
<i>Totale nazionale</i> **	2.938.004	235	8,0

* fonte Istat ** 10 regioni, anni 2006-2012 § dati corretti in base ai criteri 2008-2015

Figura 11. Andamento del rapporto di MMR e MMR tardiva in Emilia-Romagna negli anni 2001-2015



Le singole cause di decesso (in base a quanto emerge dalle informazioni contenute nelle schede ReM e SDO) sono presentate nelle tabelle 11-13, nelle quali i dati sono stati aggregati in base al tipo di morte materna (diretta o indiretta) e all'epoca del decesso (0-42 gg o 43-365 gg).

Tabella 11. Cause delle morti materne dirette entro 42 giorni (Emilia-Romagna, 2008-2015)

Cause	n.
Eclampsia	4
Emorragia ostetrica	4
Embolia da liquido amniotico	2
Tromboembolia	1
Infezione	1
Totale	12

Tabella 12. Cause delle morti materne indirette entro 42 giorni (Emilia-Romagna, 2008-2015)

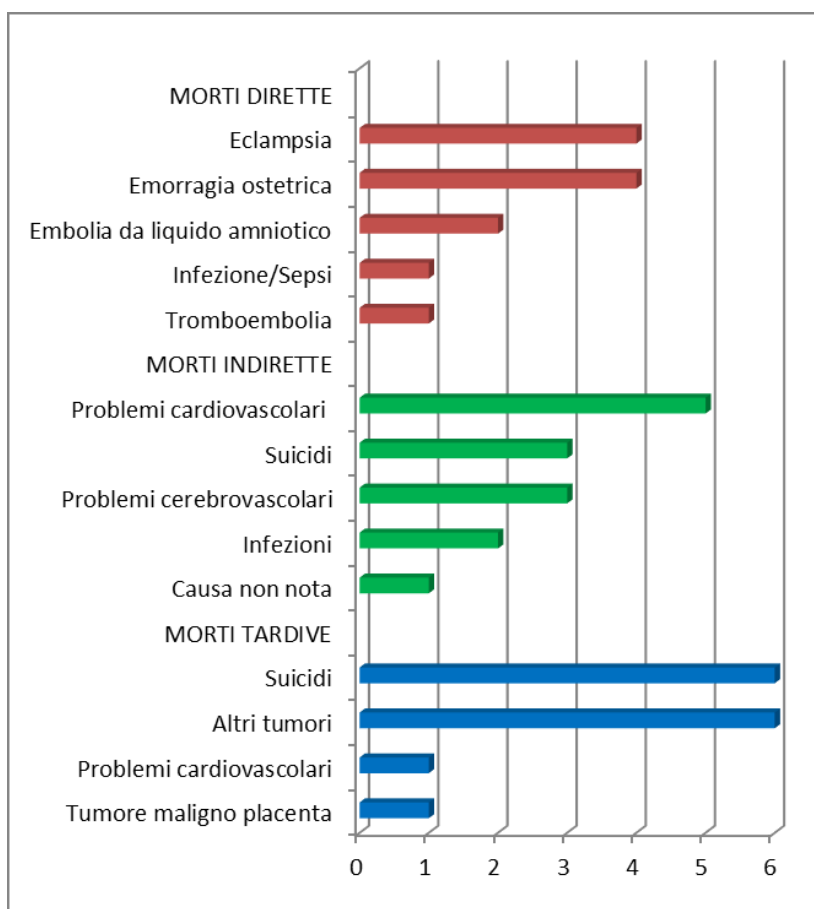
Cause	n.
Problemi cardiovascolari	5
Problemi cerebrovascolari	3
Suicidi	3
Infezioni	2
Causa non nota	1
Totale	14

Tabella 13. Cause delle morti materne tardive (Emilia-Romagna, 2008-2015)

Cause	n.
Tumore maligno placenta (causa diretta)	1
Altri tumori	6
Suicidi	6
Problemi cardiovascolari	1
Totale	14

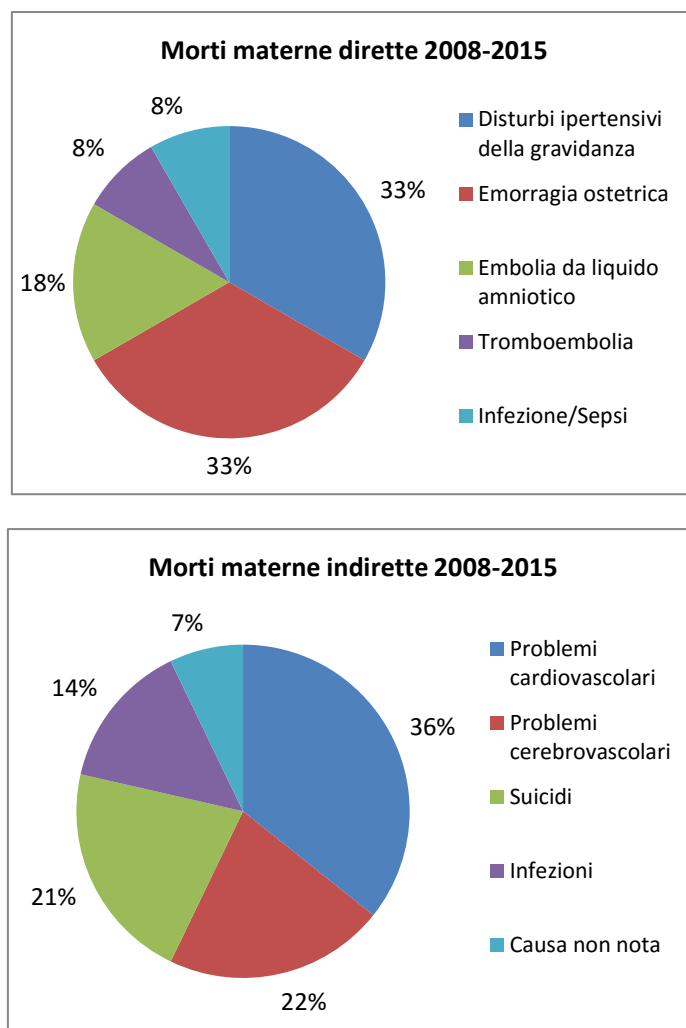
La figura 12 mostra un grafico riassuntivo per causa di morte. La figura 13 mostra la distribuzione delle cause di morte materna diretta e indiretta entro 42 giorni.

Figura 12. Cause di morti materne 2008-2015 (numeri)



Il confronto tra banca dati regionale ReM (schede Istat di morte) e i dati record-linkage nel numero di morti correlate alla gravidanza (morti dirette, indirette e accidentali entro 42 gg) è riportato in dettaglio nell'allegato 4. Per desumere i casi dalle schede di morte si è considerato sia il box dedicato (morti in gravidanza o entro 42 giorni) che la causa di morte inserita (morte in gravidanza, parto e puerperio). Per il periodo 2008-2015 la sottostima registrata nella banca dati regionale ReM (circa 42%) risulta inferiore al valore (56%) del periodo precedente 2001-2007. In ogni caso, ancora oggi 4 casi su 10 non vengono rilevati utilizzando solo un flusso corrente.

Figura 13. Cause delle morti materne dirette e indirette entro 42 giorni (Emilia-Romagna 2008-2015)



Punti chiave

- il MMR complessivo calcolato per il periodo 2008-2015 è pari a 8,2 ogni 100.000 nati, leggermente superiore al MMR calcolato per il periodo 2001-2007 (7,6), ma decisamente inferiore a quello nazionale
- il MMR per le donne ≥ 35 (18,2) risulta superiore in misura statisticamente significativa a quello delle donne con età < 35 anni (5,8), accentuando ulteriormente la differenza già riscontrata nel periodo precedente; il rischio relativo 3,1 (IC 95%: 1,5-6,4) è in linea con quanto rilevato a livello nazionale
- il rischio relativo per cittadinanza non risulta statisticamente significativo
- il rischio relativo per modalità di parto taglio cesareo è pari a 5,0 (IC 95%: 1,9-13,2), ma questa informazione va interpretata con cautela per la possibilità che l'intervento sia eseguito in condizioni materne già compromesse
- le prime cause di mortalità materna entro 42 giorni dall'esito della gravidanza risultano l'emorragia ostetrica (32%) e i disordini ipertensivi della gravidanza (32%). Tra le morti materne tardive (tra 43 giorni e 1 anno dal parto), i suicidi (43%) e i tumori (43%) rappresentano la quasi totalità
- per il periodo 2008-2015, per le morti correlate (dirette, indirette, accidentali entro 42 giorni), la sottostima dei casi segnalati dai certificati di morte rispetto al record-linkage è risultata 42%

2. Sorveglianza attiva dei casi incidenti di mortalità materna

- Obiettivo

Implementare un modello di sorveglianza attiva della mortalità materna, insieme ad altre regioni italiane distribuite sull'intero territorio nazionale, per rilevare le morti materne incidenti, realizzare indagini confidenziali e raccogliere informazioni utili a prevenire i decessi materni evitabili.

- Metodo

La sorveglianza rileva tutte le donne decedute durante la gravidanza o entro 42 giorni dall'esito di gravidanza (parto, aborto spontaneo, IVG, gravidanza ectopica), per cause dirette o indirette in strutture di ricovero della regione. Il periodo di osservazione è cominciato in febbraio 2013 e prosegue tuttora.

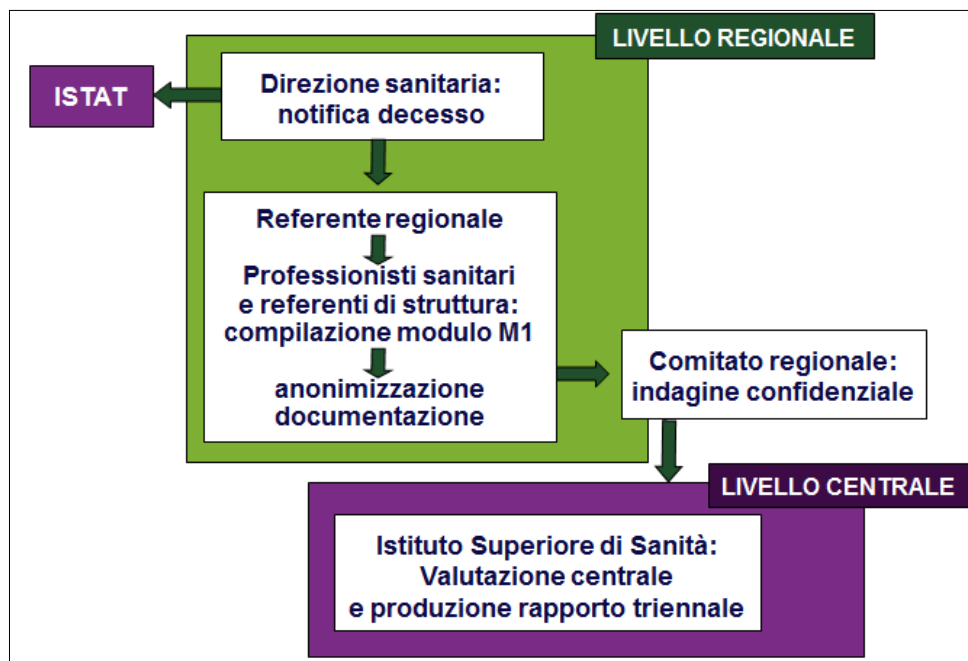
Ogni regione partecipante alla sorveglianza della mortalità materna è dotata di un'unità operativa che coordina le attività del progetto e funge da collegamento tra l'ISS e i presidi sanitari dove può verificarsi un caso di morte materna. In tutti i presidi sanitari della regione con punto nascita, terapia intensiva e/o *stroke unit* e/o unità coronarica è attivo un referente di struttura.

La figura 13 riporta il diagramma di flusso dell'acquisizione delle informazioni di interesse. Nel dettaglio le varie fasi sono:

- la direzione sanitaria della struttura in cui si verifica il decesso ha la responsabilità di segnalare il caso di morte materna al referente regionale del sistema di sorveglianza tramite apposita scheda di notifica entro 48 ore
- il referente di struttura in collaborazione con tutti i professionisti sanitari coinvolti nell'assistenza alla donna deceduta e in collaborazione con il *risk manager* organizza un audit interno multiprofessionale. La metodologia proposta è quella del *Significant Event Audit* [Ministero della salute, 2011], quindi un audit non strutturato, che assume piuttosto la caratteristica di un'attività di riflessione condivisa tra pari. Un apposito modulo (M1) per la raccolta dei dati individuali viene compilato contestualmente alla riunione dell'audit facilitando la ricostruzione e l'analisi dell'evento
- il referente di struttura, dopo averne verificato la completezza, consegna il modulo M1 al referente regionale del sistema di sorveglianza insieme all'ulteriore documentazione clinica, resa anonima prima di lasciare la struttura sanitaria, mascherando tutti i dati anagrafici e le informazioni che possano far risalire all'identità della donna, dei professionisti e della struttura
- l'indagine confidenziale viene realizzata dal Comitato regionale che comprende le seguenti professionalità: ginecologo, ostetrica, anestesista, neonatologo, anatomopatologo, medico legale, referente di rischio clinico, esperto in banche dati sanitarie, con possibilità di coinvolgimento di ulteriori professionisti di diverse discipline a seconda del caso
- il Comitato regionale riceve la documentazione clinica anonima dal referente regionale e, a conclusione dell'indagine, redige un modulo dedicato del sistema di sorveglianza (M2) che viene consegnato all'ISS

- l'ISS riceve il modulo M2 dal comitato regionale, procede a una ulteriore verifica ed effettua l'analisi dei dati aggregati; ogni tre anni redige un rapporto e, prima della sua pubblicazione, distrugge tutta la documentazione inerente i casi di morte materna presi in esame

Figura 13. Diagramma di flusso sull'acquisizione e l'uso dei dati nel sistema di sorveglianza



Durante l'indagine confidenziale sono analizzati in particolare alcuni aspetti: l'evitabilità, la qualità assistenziale, le criticità emerse. Queste ultime, basandosi sulla esperienza maturata in altri Paesi, sono state schematizzate come in tabella 14.

Tabella 14. Criticità del percorso assistenziale rilevabili all'indagine confidenziale

attribuite alla paziente o al suo <i>entourage</i>	relative alle modalità dell'assistenza	relative all'organizzazione delle cure nella struttura
<ul style="list-style-type: none"> - mancato accesso all'assistenza della gravidanza/patologia - mancata adesione alla terapia - rifiuto della terapia o dell'assistenza 	<ul style="list-style-type: none"> - incapacità di apprezzare la gravità del problema - ritardo nel pronto soccorso - diagnosi non corretta - ritardo nella diagnosi - trattamento inappropriato - ritardo nel trattamento - mancanza di comunicazione tra professionisti 	<ul style="list-style-type: none"> - personale insufficiente - mancanza di mezzi

- **Risultati**

Le strutture coinvolte in Emilia-Romagna sono state 34. Ogni struttura era dotata di un referente per il progetto che è sempre rappresentato da un professionista sanitario dell'unità operativa.

Nel periodo da febbraio 2013 a gennaio 2017 (4 anni) attraverso le segnalazioni dalle strutture coinvolte sono stati identificati **13 casi di morti materne** entro 42 giorni, dirette e indirette, tutti sottoposti a indagine confidenziale da parte del Comitato regionale e inviati in ISS per la revisione centrale.

Tabella 15. Numero di casi segnalati dalla sorveglianza per anno, Emilia-Romagna

Anno	2013	2014	2015	2016	Totale
N° casi	7	2	3	1	13

In tabella 16 sono specificate le cause che è stato possibile attribuire dopo l'indagine confidenziale del Comitato regionale.

Tabella 16. Decessi materni e loro cause identificati tramite la sorveglianza attiva, Emilia-Romagna

MORTI DIRETTE	MORTI INDIRETTE
3 eclampsia	
2 embolia da liquido amniotico	1 malaria
1 emorragia del postparto	1 infarto miocardico acuto
1 edema polmonare acuto	1 influenza H1N1
1 sepsi da aborto settico	1 endocardite settica
1 causa indeterminabile	
<i>totale 9</i>	<i>totale 4</i>

Considerando il periodo sovrapponibile tra sorveglianza e record-linkage (2013-2015, anni di disponibilità della banca dati mortalità):

- 1 caso su 12 non è stato segnalato dalla sorveglianza attiva: si è trattato di una gravida non transitata in reparto di ostetricia, ma direttamente ricoverata in emergenza in neurochirurgia; evenienza che non ha giustificato, ma può aver ostacolato il passaggio di informazioni
- 1 caso non è stato rilevato dal record-linkage per errore o mancato inserimento nelle banche dati

Un limite intrinseco alla metodologia della sorveglianza riguarda la difficoltà di rilevare i decessi avvenuti al di fuori delle strutture coinvolte nella rete di sorveglianza o a domicilio. Altri ostacoli incontrati in alcuni casi nel percorso di sorveglianza sono rappresentati da:

- difficoltà di reperimento della documentazione in caso di cartelle cliniche sequestrate dall'autorità giudiziaria
- autopsie con referti tardivi, mai effettuate, eseguite in altre sedi e non consultabili
- difficoltà di comunicazione con il referente di struttura
- mancanza di tempestività dell'invio di notifica da parte della direzione sanitaria
- invio tardivo del modulo M1 prodotto nel corso dell'audit interno

• Casistica

La casistica è riportata in maniera sintetica. I dettagli saranno disponibili solo per l'analisi a dimensione nazionale, dove la maggiore numerosità dei casi garantisce il rispetto della confidenzialità. Come già illustrato, l'obiettivo della sorveglianza ostetrica è quello di promuovere una cultura finalizzata non alla colpevolizzazione, ma all'individuazione di aree critiche suscettibili di miglioramento, di buone pratiche da implementare e di esigenze di aggiornamento e formazione per il sostegno della crescita professionale.

▪ **DISORDINI IPERTENSIVI**

- *primigravida di 36 anni, con gravidanza bigemina a seguito di PMA a 35 settimane di amenorrea, giunta in ospedale per insorgenza di dispnea ingravescente, ipertensione grave, insufficienza respiratoria acuta. Durante il taglio cesareo in emergenza si verifica arresto cardiaco e edema polmonare acuto da preeclampsia. Le manovre rianimatorie vengono mantenute fino all'accertamento del decesso*
- *primigravida di 37 anni, con gravidanza singola a 29 settimane di amenorrea, con saltuari rialzi pressori che giunge in ospedale con cefalea, dolore epigastrico, nausea, vomito e ipertensione grave. Dopo stabilizzazione viene trasferita presso centro Hub dove è sottoposta a taglio cesareo urgente per sofferenza fetale. Dopo poche ore si verifica emorragia cerebrale da preeclampsia. Decesso al terzo giorno di puerperio*
- *gravida nullipara di 18 anni a 26 settimane di amenorrea, giunta in pronto soccorso per vomito, con riscontro di ritardo di crescita intrauterino e oligoidramnios. Non disponibili valori pressori. Dimessa, sviluppa una crisi eclamptica a domicilio e successiva diagnosi di emorragia cerebrale. Esecuzione di taglio cesareo urgente e drenaggio ventricolare. Decesso in prima giornata di puerperio.*

I disordini ipertensivi, inclusa la preeclampsia, complicano circa il 10% delle gravidanze a livello mondiale e sono una delle principali cause di morbosità e mortalità sia materna che perinatale [CEMACH 2011]. La preeclampsia è la condizione associata al maggior rischio di esiti avversi, specialmente se è grave o se insorge

prima di 34 settimane. Può insorgere *de novo*, oppure complicare un'ipertensione cronica o gestazionale [Gruslin 2011].

È definita come una ipertensione associata all'insorgenza di proteinuria, ma può essere identificata anche dalla presenza di condizioni di rischio e complicanze materne o fetali gravi:

- le **condizioni di rischio materne e fetali** sono sintomi o segni materni, alterazioni degli esami di laboratorio o segnali di anomalie del benessere fetale che aumentano il rischio delle complicanze gravi materne o fetali. L'allegato 5 elenca tutte le condizioni di rischio che devono sempre essere identificate e valutate con attenzione perché la loro comparsa può essere un segnale precoce di preeclampsia grave. La comparsa di condizioni di rischio può richiedere un aumento dell'intensità dei controlli e l'uso di diversi trattamenti terapeutici, compresa la conclusione della gravidanza mediante l'espletamento del parto [Donati 2016a, Gruslin 2011].
- le **complicanze gravi materne e fetali** (allegato 5) sono gli esiti che vorremmo prevenire mediante l'identificazione precoce e l'appropriato trattamento delle condizioni di rischio materne e fetali. L'associazione della preeclampsia a una o più complicanze materne gravi definisce la condizione di preeclampsia grave che potrebbe richiedere l'espletamento del parto a prescindere dall'epoca gestazionale.

Sin dall'inizio della gravidanza è raccomandato prendere in esame diversi **fattori di rischio** per cercare di identificare precocemente le donne che potrebbero sviluppare una preeclampsia. I dati a disposizione sull'efficacia dei marcatori biochimici nel predire lo sviluppo di preeclampsia non sono ancora sufficienti, perché mancano prove robuste a sostegno dell'efficacia di tali screening nel migliorare gli esiti della gravidanza [Henderson 2017].

Tra i marcatori di rischio, i più affidabili sono rappresentati da informazioni anamnestiche facilmente disponibili fin dall'inizio della gestazione [Duckitt 2005]. L'identificazione precoce di un fattore di rischio maggiore o di due o più fattori di rischio minori facilita l'offerta di un percorso assistenziale appropriato:

- maggiori: precedente preeclampsia, ipertensione pre-esistente, patologia renale cronica, diabete pregravidico, malattia autoimmune (es. presenza di anticorpi antifosfolipidi)
- minori: età ≥ 40 anni (oppure < 20 e > 35 anni), prima gravidanza, gravidanza multipla, intervallo > 10 anni dalla precedente gravidanza, IMC ≥ 35 kg/m², storia familiare di preeclampsia, trombofilia ereditaria o condizioni trombotiche, ipertrigliceridemia pre-gravidica, storia familiare di patologia cardiovascolare in giovane età, uso di cocaina e metamfetamine, diabete gestazionale, eccessivo aumento ponderale in gravidanza, infezione durante la gravidanza

In caso di ipertensione grave (PA sistolica ≥ 160 mmHg o diastolica ≥ 110 mmHg), è sempre necessaria la riduzione della PA mediante farmaci antipertensivi per contenere la mortalità e la morbosità materna [ACOG 2011, WHO 2011a]. La somministrazione dovrebbe avvenire entro 15 minuti con un farmaco antipertensivo ad azione rapida. L'obiettivo della terapia non è la normalizzazione dei valori pressori, ma la loro riduzione entro poche ore sotto i 160/110 mmHg con l'obiettivo di mantenere la pressione sistolica tra 140 e 155 mmHg e la diastolica tra 90 e 105 mmHg. Il sistema delle *Confidential Enquiries* del Regno Unito [CEMACH 2011] definisce il mancato trattamento dell'ipertensione grave nelle pazienti preeclamptiche come il più rilevante singolo fallimento dell'assistenza clinica tra le donne che muoiono a seguito di complicanze della gravidanza,

parto o puerperio. L'ipertensione sistolica grave è infatti un fattore di rischio indipendente per l'emorragia cerebrale durante la gravidanza [Martin 2005].

Lesson learned

Le donne con fattori di rischio per preeclampsia dovrebbero essere identificate precocemente e avviate a un percorso appropriato in maniera esplicita e chiara per tutti i professionisti e per la donna.

L'attenzione alle condizioni di rischio materne e fetali (allegato 5) rappresenta un'opportunità di anticipazione diagnostica non ancora sufficientemente diffusa nella pratica clinica e da promuovere perché rappresenta un'opportunità unica per il miglioramento della prognosi [Donati 2016a].

È importante avere a disposizione in tutti i presidi una *flow-chart* concordata dall'équipe assistenziale e i farmaci utili alla gestione dell'emergenza (MgSO₄ e farmaci antipertensivi a rapida azione: labetalolo, nifedipina) [AIPE 2013].

L'eclampsia è un'emergenza medica prima che chirurgica; dopo aver assistito la fase acuta è raccomandato procedere sempre con la stabilizzazione delle condizioni della donna prima di procedere all'espletamento del parto.

▪ **EMBOLIA DA LIQUIDO AMNIOTICO (ELA)**

- *nullipara di 39 anni a termine, ricoverata per PROM. A circa tre ore di distanza taglio cesareo d'emergenza per bradicardia fetale. Insorgenza di dispnea, ipotensione, episodio di perdita di coscienza prima dell'intervento. Successiva isterectomia per emorragia post partum. Sottoposta a manovre rianimatorie senza esito per arresti cardiaci subentranti*
- *primipara di 33 anni e con decorso regolare della gravidanza, ricoverata per induzione con prostaglandine per gravidanza protratta. A circa due ore da PROM improvvisa perdita di coscienza e arresto cardiaco, immediate manovre rianimatorie. Taglio cesareo d'emergenza per bradicardia fetale, interruzione delle manovre rianimatorie per persistenza di asistolia.*

I casi esaminati mediante audit retrospettivo nel precedente rapporto avevano coinvolto due donne in travaglio, ambedue con induzione del parto e rottura delle membrane, anch'esse sottoposte a taglio cesareo d'emergenza per insorgenza di grave compromissione materna, sottoposte a manovre rianimatorie e decedute in puerperio.

L'ELA rappresenta una emergenza ostetrica rara, ma potenzialmente letale. La mancanza di consenso sui criteri diagnostici rende le stime di incidenza e mortalità ampiamente variabili [Clark 2014]. In Regno Unito è riportata una frequenza di 2 casi per 100.000 nascite [Knight 2012]. In Francia è la quarta causa di morte materna [CNEMM 2013].

Una appropriata definizione di eventi di mortalità o morbosità materne rari non è ottenibile mediante modelli convenzionali e discriminatori. I criteri diagnostici per embolia di liquido amniotico proposti negli Stati Uniti da un gruppo di lavoro di *Society for Maternal-Fetal Medicine* e *Amniotic Fluid Embolism Foundation* sono: (a) arresto cardiorespiratorio a esordio improvviso, o presenza contemporanea di ipotensione (pressione arteriosa sistolica <90 mm Hg) e compromissione respiratoria (dispnea, cianosi o saturazione capillare periferica di ossigeno [SpO₂] <90%); (b) documentazione di coagulazione intravascolare disseminata conclamata successivamente alla comparsa dei segni o sintomi iniziali; (c) esordio clinico durante il travaglio o entro 30 minuti dalla espulsione della placenta; (d) assenza di febbre ($\geq 38,0^{\circ}\text{C}$) durante il travaglio [Clark 2016].

Un diverso gruppo multi-disciplinare e multi-professionale di esperti europei e australiani ha elaborato una enunciazione razionale di ELA clinicamente applicabile e in grado di facilitarne la adozione e la accettabilità internazionali. In questa definizione di caso, l'embolia di liquido amniotico è una condizione di «collasso cardio-respiratorio acuto entro 6 ore dal travaglio, il parto o rottura delle membrane, senza altra causa identificabile, seguito da coagulopatia acuta in quelle donne che sopravvivono all'evento iniziale». Il gruppo di esperti ha deciso che il segno distintivo dell'embolia di liquido amniotico è il collasso cardio-respiratorio, seguito da una coagulazione intravascolare disseminata. Non è stata inclusa nella definizione la presenza all'autopsia di detriti polmonari asintomatici di presunta origine fetale [Schaap 2017].

Il 70% dei casi si sviluppa durante il travaglio, 11% dopo un parto vaginale, 19% dopo taglio cesareo, molto raramente può insorgere nel secondo trimestre a seguito di aborto o amniocentesi [Clark 1995]. Nel suo quadro classico l'insorgenza è drammatica. Può essere preceduta da cefalea, ansia, agitazione, stato mentale alterato, convulsioni, con rapida progressione verso il collasso cardiocircolatorio. Durante il travaglio il monitoraggio fetale può mostrare alterazioni (bradicardia, decelerazioni, perdita di variabilità). Il possibile tono uterino alterato (ipertono o atonia) rappresenta la conseguenza dell'ipoperfusione secondaria a shock e ipossia, cui segue il rilascio massivo di catecolamine.

I fattori di rischio per ELA includono tutte le situazioni che favoriscono lo scambio di fluidi tra i compartimenti fetale e materno come parti operativi (vaginale o cesareo), placenta *prævia* o accreta o *abruptio placentæ*. È riportata anche una associazione con l'induzione del travaglio. Altri fattori di rischio includono lacerazioni cervicali, rottura uterina, eclampsia, polidramnios, gravidanza multipla o fattori sociodemografici come etnia o età materna. In ogni caso, la rarità dell'evento non comporta una variazione dell'assistenza ostetrica in presenza di fattori di rischio [Knight 2012, Kramer 2012].

La letalità della condizione si è ridotta negli ultimi decenni per il miglioramento e la tempestività delle manovre rianimatorie [Grady 2007], per il migliorato riconoscimento delle forme atipiche o di minor gravità, ma anche per una tendenza all'*overdiagnosis* nelle serie riportate in letteratura [SMFM 2016]. Ancora oggi non esiste una terapia specifica, ma solo sintomatica.

La diagnosi differenziale include: infarto del miocardio, miocardiopatia peripartum, tromboembolismo, embolia gassosa, complicazioni anestetiche, anafilassi, eclampsia e alcuni casi di sepsi. Gli esami biologici non possono essere utilizzati in urgenza [CNEMM 2013]. L'autopsia può essere decisiva per la conferma della diagnosi, ma non essenziale; la clinica rimane importante.

Lesson learned

L'ELA rimane una complicazione imprevedibile, perciò qualsiasi sintomatologia inspiegabile in corso di travaglio (agitazione, ipotensione, dispnea) o post partum (emorragia) deve evocare la sua possibilità. Nel sospetto, anche in assenza di una diagnosi precisa, l'attivazione per l'immediata presa in carico dell'equipe ostetrica e di anestesia e rianimazione è fondamentale, perché il fattore tempo risulta determinante per migliorare la prognosi.

▪ **EMORRAGIA DEL POST PARTUM (EPP)**

- *gravida primipara di 35 anni, con gravidanza singola a termine con decorso fisiologico. Ricoverata per prodromi di travaglio, espletato un parto vaginale con emorragia post partum trattata con farmaci. Nelle ore del post partum si pone diagnosi di atonia uterina, vengono eseguite revisione di cavità uterina e successiva isterectomia. Manovre rianimatorie per fibrillazione ventricolare e successiva asistolia.*

L'EPP è, a livello globale, la prima causa di mortalità e grave morbosità materna. La condizione è infatti responsabile di circa un quarto delle morti che avvengono in gravidanza, al parto o durante il puerperio [Say 2014; GBD 2016].

Il progetto di sorveglianza ostetrica ISS-Regioni come già riportato, attraverso il record-linkage retrospettivo e la sorveglianza ha identificato l'EPP quale prima causa per frequenza di mortalità materna in Italia [Donati 2011].

Molti studi hanno concluso che parte delle morti associate a EPP si sarebbero potute prevenire con una diagnosi e un trattamento più tempestivo e appropriato [Berg 2005, Della Torre 2011]. Tra le principali criticità emerse dall'analisi dei casi evitabili presi in esame a livello nazionale vi sono l'inappropriato monitoraggio della puerpera nell'immediato post partum e nelle prime 24 ore dal parto; l'inadeguata comunicazione tra professionisti; l'incapacità di apprezzare la gravità del problema; il ritardo nella diagnosi e nel trattamento, ma anche l'inappropriata assistenza durante la gravidanza e la mancata richiesta di prodotti del sangue nei tempi opportuni.

Alla luce di quanto emerso, nel 2016 il *Reparto salute della donna e dell'età evolutiva* del *Centro nazionale per la prevenzione delle malattie e la promozione della salute* dell'Istituto superiore di sanità (ISS), con la collaborazione del *Centro di documentazione sulla salute perinatale e riproduttiva* (SaPeRiDoc) della regione Emilia-Romagna, ha prodotto la linea guida *Emorragia post partum: come prevenirla, come curarla* per il *Sistema Nazionale Linee Guida* [SNLG-ISS 2016].

Lesson learned

Facendo riferimento anche alle precedenti rilevazioni del sistema di sorveglianza, risulta opportuno migliorare la capacità di reazione alle emergenze, formare team assistenziali e costituire équipes e protocolli.

Si rimanda alla linea guida SNLG-ISS (2016), che raccomanda:

- la definizione in ogni struttura di procedure multidisciplinari per la gestione dell'EPP, nelle quali siano definiti anche i tempi e le modalità di un eventuale trasporto in emergenza della donna
- la formazione e l'addestramento del personale, in quanto l'abilità del team dei professionisti gioca un ruolo determinante nella selezione e nell'efficacia nella pratica delle procedure e degli interventi.

▪ **EDEMA POLMONARE ACUTO (EPA)**

- *gravida di 23 anni con decorso regolare della gravidanza, deceduta a 36 settimane di gravidanza con improvvisa perdita di coscienza e arresto cardiocircolatorio a domicilio, giunta in ospedale con manovre rianimatorie in corso per asistolia, mai ripresa l'attività elettrica cardiaca. Sottoposta a taglio cesareo perimortem. Quadro anatomopatologico di edema polmonare massivo.*

Uno studio retrospettivo su 63.000 gravidanze ha rilevato un'incidenza di EPA di 8 per 1000 [Sciscione 2003]. Il 50% dei casi è associato a terapia tocolitica o a malattia cardiaca, i rimanenti casi a eclampsia o sovraccarico iatrogeno di liquidi. La frequenza di EPA aumenta in caso di parto pretermine (6.7% tra 24 e 33 settimane) per la probabile esposizione a cortisonici e tocolitici [Ogunyem 2007].

L'edema polmonare cardiogeno può essere la conseguenza di una malattia cardiaca preesistente o di nuova insorgenza. In una serie di 51 casi, in 26% è stato associato a malattia cardiaca [Sciscione 2003]. L'EPA è una complicazione rara di una eclampsia (3%) specie del post partum, spesso accompagnato da altre disfunzioni organiche (come CID, insufficienza renale, edema cerebrale) [Bauer 2009, Dennis 2012]. La diagnosi viene posta in caso di insufficienza respiratoria acuta in donne con preeclampsia o eclampsia.

Il caso rilevato dalla sorveglianza ha avuto una progressione fulminante. Il quadro anatomopatologico ha confermato l'EPA, ma non ha rilevato danni d'organo riconducibili a eclampsia. La causa di morte attribuita è quindi di EPA da causa indeterminabile, perché l'ipotesi patogenetica rimane possibile, ma non certa.

▪ **INFEZIONI**

La classificazione delle morti materne prevede per la causa infettive la distinzione in morte diretta se l'infezione è direttamente legata alla gravidanza o indiretta se la porta d'ingresso è extra genitale. La sorveglianza ha rilevato un caso di **morte diretta** da infezione.

- donna di 33 anni, sottoposta a amniocentesi genetica a 21 settimane di amenorrea per malformazione fetale (rene multicistico). Il giorno successivo all'intervento, per l'insorgenza di dolori pelvici, si presenta in serata in pronto soccorso e viene ricoverata per iperpiressia e dolore addominale, con riscontro di aborto interno. Viene praticata terapia antibiotica e induzione di travaglio abortivo con gemeprost per sospetta corionamnionite e, successivamente taglio cesareo e isterectomia urgente per insorgenza di shock settico complicato da CID. Decesso a 2 ore dall'intervento. Morte materna diretta per shock settico

L'amniocentesi rientra tra i fattori di rischio per l'insorgenza di sepsi materna [RCOG 2012]. L'incidenza è molto bassa e la stima del rischio risulta difficilmente quantificabile, probabilmente meno di 1/1000 [RCOG 2010b]. I diversi casi riportati in letteratura, con esito in sopravvivenza o decesso materno, sono quasi esclusivamente riconducibili a infezioni da *Clostridium perfringens* o da *Escherichia coli* [Ayadi 1998, Bodner 2011, Hovav 1995, Li Kin Sui 2002, Plachouras 2004, Pina 2008, Thabet 2000, Thebes 2005, Wu 2007]. Il meccanismo patogenetico dell'infezione a seguito di amniocentesi è ancora discusso [Pina 2008, RCOG 2010b]: contaminazione degli strumenti, contaminazione cutanea, infezione amniotica asintomatica già presente prima della manovra, rottura silente delle membrane con infezione ascendente, inoculazione di batteri per il passaggio dell'ago attraverso l'intestino; nella maggior parte dei casi rimane sconosciuto. L'utilizzo di materiale sterile e l'esecuzione della procedura sotto guida ecografica, pratiche ormai raccomandate e universalmente diffuse, riducono il rischio di infezione.

La profilassi antibiotica, seppur diffusa nella pratica clinica, non è raccomandata per insufficienza delle prove d'efficacia [RCOG 2010b, Ghi 2016, Alfirevic 2009, Ferrazzi 2010, Giorlandino 2009, Gramellini 2007, Hobbins 2011]. La paziente, la sera precedente all'intervento, non ha assunto l'antibiotico prescritto. Il farmaco è stato somministrato il giorno stesso dell'intervento. Questo comportamento si è tradotto in una profilassi non corretta, che tuttavia - nel caso specifico, vista la gravità del quadro clinico - non appare rilevante. Il trattamento dell'infezione deve essere precoce e aggressivo e prevede l'utilizzo di antibiotici a ampio spettro e la rapida evacuazione uterina per prevenire le complicanze materne [Ghidini 1999, Hamanishi 2002]. È fondamentale considerare il sospetto di sepsi e, in tal caso, è raccomandato eseguire immediatamente esami colturali, instaurare comunque una terapia antibiotica entro un'ora, dosare il lattato sierico entro 6 ore e iniziare prontamente la terapia di supporto (almeno 20 mL/kg di cristalloidi) [RCOG 2012b, SAPPG 2017].

Lesson learned

Prima della amniocentesi è importante informare della possibilità di questa rara, ma gravissima complicanza, istruendo la donna sui sintomi che la devono indurre a cercare immediatamente assistenza, affinché la paziente non sottovaluti i sintomi della sepsi. Anche i professionisti devono essere addestrati al riconoscimento precoce e al *management* della sepsi, anche mediante l'utilizzo di *score* validati e protocolli (MEOWS, qSOFA, SOS, ecc.) [Albright 2014, Jain 2016, Singh 2012]. Nel sospetto di sepsi è utile introdurre nella pratica la misura del lattato sierico entro 6 ore e il precoce e rapido svuotamento uterino con prostaglandine o, se necessario, chirurgico.

La sorveglianza ha segnalato tre casi di **morti indirette** da infezione.

- *primigravida di 22 anni deceduta per malaria da **Plasmodium vivax**, giunta in centro Hub per comparsa di iperpiressia preceduta da eritema a 36 settimane di amenorrea. Dopo diagnosi di malaria, la donna è trasferita in altro centro Hub per il management multidisciplinare. All'arrivo viene immediatamente sottoposta a taglio cesareo per tracciato cardiocografico patologico e persistenza di iperpiressia. Nonostante l'inizio della terapia specifica, si sviluppa sindrome da distress respiratorio acuto (Acute respiratory distress syndrome, ARDS), trattata con ossigenazione extracorporea a membrana (ECMO). Decesso in puerperio per shock settico e insufficienza multiorgano.*

L'incidenza di malaria grave è maggiore nelle donne in gravidanza rispetto alle non gravide, specie se giovani e primigravide. Rappresenta infatti la principale causa di morte materna nei Paesi con endemia, maggiormente nelle regioni con epidemie periodiche e in soggetti non immuni. In questi Paesi è consigliata la chemioprofiliassi intermittente in gravidanza oltre all'utilizzo di zanzariere impregnate di insetticida [Radeva-Petrova 2014].

Il trattamento nei primi stadi di malattia risulta efficace, ma una terapia inadeguata o non tempestiva può condurre a una rapida evoluzione della malattia con esito fatale nella maggioranza dei casi.

Le donne in gravidanza sviluppano con maggiore probabilità ipoglicemia e complicanze respiratorie (edema polmonare acuto, ARDS) che possono esitare in morte materna. Le complicanze comprendono anche anemia grave, aborto, parto pretermine, neonato di basso peso, morte endouterina fetale, malaria congenita [Meghana 2016, WHO 2012b, WHO 2015b].

Le gravide con malaria grave devono essere trasferite in reparto di terapia intensiva prima possibile e monitorate. L'ipoglicemia, che comporta un alto rischio di mortalità, può essere ricorrente durante la gravidanza, manifestarsi anche con perdita di coscienza, si associa a acidosi lattica e a bradicardia o altri segni di sofferenza fetale.

L'edema polmonare acuto, una delle maggiori complicanze materne, con mortalità di oltre 50%, può insorgere in maniera rapida e inaspettata immediatamente dopo il parto [WHO 2015b, RCOG 2010a]. Può essere favorito nelle donne che giungono al parto con anemia grave o da sovraccarico di fluidi dopo il secondamento e può associarsi a ARDS [WHO 2012b].

Per la diagnosi i test rapidi possono risultare negativi in caso di infezione da *Plasmodium vivax* e in caso di bassa parassitemia, più frequente in gravidanza. L'esame microscopico di sangue periferico su goccia spessa e su striscio sottile forniscono indicazioni su parassitemia e specie, quindi sulla terapia più appropriata. In una paziente febbrile, tre vetrini negativi in 12-24 ore escludono la diagnosi [RCOG 2010a].

Lesson learned

Diagnosi e terapia tempestive risultano fondamentali per l'alto rischio di grave morbosità e mortalità. I sintomi sono aspecifici e, per questo motivo, l'infezione deve essere sospettata in tutte le donne con febbre senza una chiara causa provenienti da zone endemiche (o con anamnesi di recente viaggio in zone endemiche). La terapia deve essere iniziata prontamente se la malaria risulta probabile, anche nell'attesa di un test di conferma. Se le condizioni fetali lo consentono, la corretta assistenza prevede la stabilizzazione del quadro clinico prima dell'espletamento del parto per il rischio di EPA.

- *primipara di 35 anni deceduta per influenza H1N1, non vaccinata, giunta in pronto soccorso a 25⁺² settimane con dispnea e febbre, in trattamento con antibiotico da circa 10 giorni per tosse e febbre. La radiografia pone diagnosi di polmonite lobare. Trasferita in terapia intensiva per grave insufficienza respiratoria con necessità di supporto ventilatorio. Mantenuta la terapia antibiotica empirica a ampio spettro fino alla diagnosi di influenza H1N1 su tampone faringotonsillare. Aggravamento della funzione respiratoria e riferimento a distanza con centro ECMO. Improvviso peggioramento della dinamica respiratoria con desaturazione e bradicardia. Manovre rianimatorie e taglio cesareo emergente seguito da isterectomia per atonia. Decesso avvenuto per embolia polmonare massiva.*

In caso di influenza in gravidanza si registra un incremento di morbosità e un più alto tasso di mortalità, rispetto alla popolazione femminile generale. Durante la pandemia di influenza H1N1 del 2009, 12% delle morti correlate alla gravidanza è risultato attribuibile all'influenza [Callaghan 2015].

Nella circolare emanata annualmente dal Ministero della salute e dedicata alla prevenzione e al controllo dell'influenza stagionale si raccomanda la vaccinazione antinfluenzale – vaccino costituito da virus uccisi o da subunità - alle donne che si trovano nel secondo e terzo trimestre di gravidanza e alle donne che hanno partorito da meno di 6 mesi. I *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) raccomandano vaccinazione plurivalente indipendentemente dal trimestre [Kerr 2016]. Studi osservazionali suggeriscono la presenza di una associazione (la cui forza è difficile da quantificare) fra influenza in gravidanza e aumentata morbosità e mortalità materna. Trial controllati randomizzati sull'efficacia della vaccinazione antinfluenzale non forniscono stime sufficientemente precise che depongano a favore di una riduzione di mortalità materna, perinatale e neonatale, mentre sembra più netto l'effetto nella riduzione degli episodi influenzali nelle donne vaccinate [SaPeRiDoc 2017].

Nel 2017 una *task force* del WHO che ha studiato l'associazione fra malattia influenzale (stagionale e/o pandemica H1N1 del 2009) ed esiti avversi per la madre, il bambino e la donna in gravidanza ha concluso che, prendendo i dati di efficacia vaccinale nel loro complesso e considerando la multifattorialità degli esiti avversi della gravidanza (morte fetale, basso peso, prematurità), sembra improbabile che la vaccinazione antinfluenzale possa produrre un miglioramento degli esiti associati alla gravidanza della stessa rilevanza misurata negli studi osservazionali [Fell 2017].

La vaccinazione è pienamente compatibile anche con l'allattamento al seno; il trasferimento degli anticorpi da madre a figlio riduce le possibilità che lo stesso bambino si ammali per parecchi mesi.

La diagnosi dovrebbe essere clinica, per l'importanza di un inizio precoce della terapia nelle donne in gravidanza. I farmaci antivirali indicati sono gli inibitori delle neuroaminidasi, che riducono lo sviluppo dei virus influenzali. Il più utilizzato è oseltamivir. Iniziare la terapia entro 48 ore dall'insorgenza dei sintomi riduce la severità, i tempi di ospedalizzazione e la mortalità rispetto a un inizio più tardivo, ma anche in quest'ultimo caso i dati mostrano un beneficio [Muthuri 2014, Oboho 2016].

Lesson learned

La paziente è giunta in ospedale con un quadro grave di polmonite da influenza H1N1. Il decesso viene ascritto fra quelli potenzialmente evitabili per la mancata vaccinazione antinfluenzale, nel contesto di una diffusa mancata adesione a questa raccomandata pratica clinica.

Introdurre - durante la gravidanza - un *counselling* su influenza e vaccinazione e offrire la vaccinazione di *routine* rappresenta una opportunità per aumentare la copertura vaccinale e prevenire l'infezione.

- *plurigravida di 42 anni deceduta per endocardite stafilococcica, portatrice di doppia protesi valvolare meccanica, obesa. Ricoverata dopo circa due settimane da una IVG del primo trimestre con contemporaneo inserimento di dispositivo intrauterino (IUD) per sospetta PID e IUD dislocato in addome. Eseguita profilassi antibiotica e terapia con eparina durante il ricovero per IVG. Il quadro terminale è di embolismo settico sistemico da endocardite con shock cardiogeno da stenosi serrata mitralica a circa 30 giorni dalla IVG.*

L'offerta di contraccezione rappresenta una parte integrante dell'assistenza alla gravidanza, post partum, aborto e postaborto. I metodi *long acting* reversibili (LARC: IUD, impianti) rappresentano quelli con miglior rapporto costo/efficacia e minor tasso d'abbandono [WHO 2012c].

I metodi contraccettivi LARC si sono dimostrate superiori agli altri metodi *short acting* nel prevenire gli aborti ripetuti, in particolare rispetto alla pillola combinata è documentata una riduzione del rischio di aborto ripetuto a 24 mesi fino a 1/3 (*hazard ratio* per IUD 0.36, IC 95%:0.17–0.77) [Gemzell-Danielsson 2014]. Le raccomandazioni italiane e internazionali concordano sulla opportunità di inserimento di IUD immediatamente dopo un aborto spontaneo o una IVG del primo trimestre, poiché non sono state rilevate differenze nel rischio di complicazioni (PID, perforazioni) tra l'inserzione immediata rispetto alla posticipata [WHO 2015c, Arisi 2014]. La percentuale di espulsioni di IUD applicati immediatamente dopo un aborto è maggiore per gli aborti eseguiti nel secondo trimestre. Non vi sono inoltre differenze in sicurezza e espulsioni tra IUD al rame o medicati al levonorgestrel [WHO 2015c].

L'inizio immediato della contraccezione post-aborto, prima di lasciare l'ospedale, è più efficace nel prevenire la gravidanza indesiderata e l'aborto ripetuto: solo 42% delle donne che esprimono la volontà di inserire un IUD al momento dell'aborto lo fanno effettivamente se questo viene rimandato. Le donne che hanno rimandato l'inizio rispetto alle donne con inizio immediato della contraccezione mostrano maggiori tassi di gravidanze entro 12 mesi (27,3% vs 15,0%) e di aborto ripetuto (17,7% vs 9,9%) [Gemzell-Danielsson 2014].

Lesson learned

La multi-morbosità – come in questo caso – costituisce un elemento moltiplicatore del rischio associato alle singole patologie; *counselling* contraccettivo, scelta dell'intervento, trattamento delle complicanze, ricovero tempestivo in terapia intensiva possono contribuire a una diversa evoluzione di un quadro clinico comunque drammatico.

▪ INFARTO MIOCARDICO ACUTO (IMA)

- *puerpera di 34 anni, sottoposta a taglio cesareo iterativo a 39 settimane per precedente taglio cesareo eseguito 10 mesi prima. Dimessa dopo un decorso regolare postintervento con profilassi antitrombotica, giunge in nona giornata di puerperio in ambulatorio territoriale per dolore toracico irradiato alla clavicola sinistra, comparso da tre giorni. Diagnosi elettrocardiografica di infarto anteriore, trasferita dopo cardioversione e con manovre rianimatorie per asistolia. All'arrivo in ospedale viene constatato il decesso.*

Nel precedente rapporto [Spettoli 2011] erano stati considerati due decessi per IMA, entrambi in donne di 35 anni, anch'esse in puerperio.

L'incidenza di malattia cardiaca in gravidanza è circa di 0.5-1%. Nei Paesi sviluppati rappresenta una delle maggiori cause di morte materna indiretta in gravidanza o postparto, in associazione all'aumento dell'età materna. Il *record-linkage* ha identificato l'IMA come la causa di morte materna indiretta più frequente in Emilia-Romagna. Sebbene raro in età riproduttiva, il rischio di IMA aumenta in gravidanza di 3-4 volte [James 2006]. Le donne di età 30-39 presentano un rischio aumentato di IMA rispetto a quelle di 20-29 anni (RR: 1,67; IC 95%: 1,16 – 2,41), le donne di oltre 40 anni presentano un rischio quadruplicato (RR: 3,78; IC 95%: 1,97-7,24) [Briller 2017].

Oltre all'età maggiore di 35 anni, altri fattori di rischio riconosciuti sono: pluriparità, obesità, diabete mellito, ipertensione preesistente, familiarità, fumo, abuso di cocaina. Fattori di rischio ostetrici sono preeclampsia, infezione postparto, emorragia post partum, emotrasfusione [Vadhera 2017].

La diagnosi differenziale in gravidanza comprende: preeclampsia, crisi da anemia falciforme, emorragia, embolia polmonare, dissezione aortica, piroso retrosternale [Vadhera 2017].

Lesson learned

Per quanto raro, l'IMA costituisce un evento possibile e deve essere considerato nella diagnosi differenziale del dolore toracico in gravidanza e durante il puerperio. Nelle donne a rischio, l'insorgenza di dolore toracico rappresenta un'indicazione a eseguire ulteriori accertamenti cardiologici [CEMACH, 2007].

▪ CAUSA NON DETERMINABILE

- *plurigravida primipara di 21 anni, ricoverata a 41⁺⁵ settimane per prodromi di travaglio. A pochi minuti da PROM improvvisa perdita di coscienza e bradicardia fetale. Ripresa di coscienza a seguito di manovre rianimatorie. Eseguito taglio cesareo urgente e ripresa di manovre rianimatorie per bradi-asistolia e successivo arresto circolatorio.*

Il decesso è stato attribuito dai professionisti del punto nascita in cui l'evento si è verificato a embolia di liquido amniotico. Sono state precedentemente illustrate le difficoltà che si incontrano nella definizione di caso di embolia di liquido amniotico.

I professionisti del comitato regionale – sulla base della documentazione disponibile - hanno ritenuto di non poter attribuire una causa all'evento. Il quadro clinico non è stato compiutamente definito. L'autopsia e gli esami anatomopatologici non hanno fornito informazioni conclusive. L'ipotesi causale formulata (embolia da liquido amniotico) non è supportata da segni e prove a favore di questa diagnosi.

Lesson learned

Elemento di buona pratica clinica è produrre una documentazione clinica esaustiva, in grado di documentare la coerenza fra la diagnosi clinica formulata e i criteri diagnostici condivisi dalla comunità scientifica.

• Criticità rilevate

L'indagine confidenziale realizzata dal Comitato regionale ha formulato un giudizio di probabile evitabilità in 54% dei 13 casi segnalati dalla sorveglianza, un valore superiore al 42% rilevato nell'analisi retrospettiva dei casi 2001-2007. Questa proporzione risulta sovrapponibile a quella riportata in letteratura o in altri rapporti internazionali [CNEMM 2013].

Le condizioni o i fattori di criticità del percorso assistenziali riscontrati a seguito della revisione dei casi sono stati in ordine di frequenza:

- ritardo nella diagnosi
- trattamento inappropriato
- ritardo nel trattamento
- incapacità di apprezzare la gravità del problema da parte dei sanitari
- ritardo all'accesso all'assistenza, da parte della donna
- mancata adesione della paziente alla terapia prescritta
- ritardo nel pronto soccorso
- mancanza di adeguata comunicazione tra professionisti

Analizzando i percorsi secondo il modello dei tre ritardi (vedi prima sezione), che descrive in ordine cronologico i tre gruppi di fattori che la donna può incontrare prima di ricevere le cure appropriate di cui ha bisogno, quelli rilevati tra i casi segnalati sono stati:

1. ritardo nella decisione di cercare l'assistenza per:

- scarsa conoscenza/informazione delle complicanze e ridotta capacità di riconoscere un problema di salute
- precedenti esperienze negative di assistenza sanitaria
- barriera culturale linguistica

2. ritardo nell'identificare e raggiungere le strutture sanitarie per:
 - scarsa informazione sui servizi sanitari
3. ritardo nel ricevere cure adeguate e appropriate nella struttura sanitaria per:
 - invio in servizio non appropriato
 - ritardo di diagnosi e trattamento
 - trattamento inappropriato

Secondo questo tipo di analisi gli ostacoli incontrati hanno riguardato quindi tutti gli ambiti: fattori sociali e culturali, accessibilità ai servizi, qualità dell'assistenza.

3. Lo studio morbosità materna da emorragia grave del post partum

- Obiettivo

Rilevare e analizzare i casi incidenti di grave morbosità materna da emorragia del post partum e/o da rottura d'utero e/o da placenta accreta/percreta e/o con isterectomia del post partum tra le donne afferite nei punti nascita regionali. Oltre alla regione Emilia-Romagna, hanno partecipato allo studio coordinato dall'ISS altre 5 regioni (Piemonte, Toscana, Lazio, Campania e Sicilia), con un numero di parti pari al 49% del totale dei parti in Italia.

- Metodo

Lo studio ha previsto una raccolta prospettica *population-based* della durata di 2 anni (ottobre 2014 – settembre 2016), che ha incluso i casi incidenti di *near miss* (è stato adottato il termine *near miss* secondo la definizione WHO di complicazione ostetrica potenzialmente fatale e sinonimo di morbosità materna grave acuta) così definiti:

- *Emorragia grave del post partum*
paziente con emorragia insorta entro 7 giorni dalla data del parto alla quale sono state somministrate 4 o più unità di sangue intero o di emazie concentrate.
- *Isterectomia peri partum*
paziente sottoposta a intervento di isterectomia entro 7 giorni dalla data del parto.
- *Placentazione anomala invasiva*
 - paziente che, a seguito di parto vaginale, ha subito una rimozione manuale della placenta difficile/incompleta ed è stata sottoposta ad almeno una trasfusione di sangue entro 48 ore dal parto.
 - paziente sottoposta a taglio cesareo con difficoltosa rimozione della placenta valutata clinicamente come placentazione anomala invasiva.
- *Rottura d'utero*
paziente con emorragia da rottura d'utero completa (incluso miometrio, peritoneo e membrane fetali) o incompleta (incluso miometrio e peritoneo, ma con membrane fetali integre o incluso miometrio, ma con peritoneo e membrane fetali integre).

I casi sono stati identificati fra tutte le gravidanze da 22⁺⁰ settimane di età gestazionale in poi, nel rispetto della definizione WHO che pone il limite temporale per distinguere l'aborto spontaneo dalla natimortalità a 22 settimane di gestazione o 500 grammi di peso fetale. Lo studio ha previsto l'inclusione sia dei casi esitati in grave morbosità materna che di quelli esitati in morte materna. I casi esitati in morte materna hanno seguito il normale percorso previsto dal sistema di sorveglianza della mortalità materna, ma sono stati segnalati in questo studio.

Le informazioni relative ai casi incidenti sono state direttamente trasmesse dai presidi ospedalieri all'ISS avvalendosi della rete dei referenti di progetto, ostetriche o medici di tutti i punti nascita della regione, mediante un sistema di inserimento dati on line attraverso schede anonime con un protocollo di sicurezza per la criptazione dei dati. Ogni mese i responsabili della raccolta dati di ogni presidio, dotati di un account personale per accedere al sistema, hanno ricevuto una mail di *reminder* per verificare l'inserimento dei casi pertinenti o la comunicazione di assenza di casi e facilitare così la rilevazione delle mancate segnalazioni.

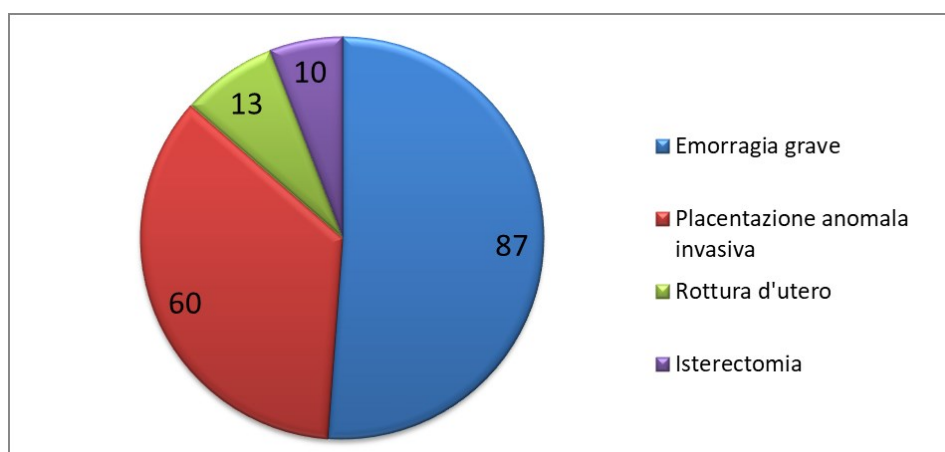
Il sistema ha previsto quattro *percorsi* di inserimento dati mutualmente esclusivi, uno per ogni condizione specifica inclusa nello studio (emorragia grave del post partum, rottura d'utero, placentazione anomala invasiva e isterectomia del post partum). In caso di coesistenza di più di una condizione si è optato per il percorso corrispondente alla condizione più grave e/o da cui poteva originarne un'altra. Il percorso dell'isterectomia era compilato solamente in assenza delle altre tre diagnosi. In allegato 6 è disponibile lo schema utilizzato per il percorso di inserimento dati in caso di condizioni coesistenti.

• Risultati

Da ottobre 2014 a settembre 2016 sono stati segnalati 170 casi di *near miss emorragici* ostetrici avvenuti nei punti nascita della regione Emilia-Romagna, con una media di 85 casi/anno. I casi sono stati così distinti in base al percorso scelto e quindi alla specifica condizione (figura 14):

- 87 emorragie gravi del post partum
- 60 placentazioni anomale invasive
- 13 rotture d'utero
- 10 isterectomie peripartum

Figura 14. Distribuzione dei 170 casi per condizione inclusa nello studio



Nel 39.4% (67/170) dei casi è stata segnalata la coesistenza di più di una condizione in studio. La frequenza delle 4 condizioni sul totale dei casi è risultata:

- 64,1% (109 casi) emorragie gravi del post partum
- 40,0% (68 casi) isterectomie peripartum
- 36,5% (62 casi) placentazioni anomale invasive
- 7,6% (13 casi) rotture d'utero

In particolare, le isterectomie peripartum sono risultate associate in 48% dei casi a emorragia grave del post partum, 15% a placentazione invasiva, 21% a entrambe le condizioni associate, 1% a rottura d'utero. In 15% dei casi non si associavano a una delle condizioni in studio.

Rapportando i casi di morbosità materna grave segnalati nella sorveglianza al numero totale di parti verificatesi in Emilia-Romagna nello stesso periodo (69.731 da fonte CedAP) si ottiene un tasso di morbosità materna per territorio di evento (non per residenza) pari a 2,4 per 1000 parti. La stima complessiva del progetto ISS-Regioni non ha preso in considerazione il tasso di morbosità totale, ma quello per singola condizione. In questa elaborazione, l'incidenza di emorragia grave del post partum (casi in cui sono state somministrate 4 o più unità di sangue intero o di emazie concentrate) è risultata, in Emilia-Romagna, pari a 1,15 per 1000 parti; placentazione anomala invasiva 0,86 per 1000 parti; rottura d'utero 0,21 per 1000 parti; isterectomia 0,9 per 1000 parti [Donati 2018b].

Le tabelle 17-22 descrivono i casi di *near miss* in relazione ad alcune variabili della donna. Per ogni variabile, sono riportati la distribuzione, il tasso di morbosità materna e, dove statisticamente significativo, il rischio relativo.

Tabella 17. Distribuzione, tassi e rischi relativi dei *near miss* per classe di età
(fonti: flusso *near miss* e CedAP Emilia-Romagna, ottobre 2014 - settembre 2016)

Età	Near miss		Parti (fonte CedAP)		Tasso	RR	IC 95%*
	N°	%	N°	%			
<25	6	3,5%					
25-29	24	14,1%					
30-34	42	24,7%					
35-39	58	34,1%					
40-44	34	20,0%					
>44	6	3,5%					
<35	72	42,4%	45655	65,5%	1,6	<i>rif.</i>	-
≥35	98	57,6%	23997	34,5%	4,1	2,59	(1,91 – 3,51)
Totale	170	100,0%	69652	100,0%	2,4		

*intervallo di confidenza al 95%

Tabella 18. Distribuzione, tassi e rischi relativi dei *near miss* per luogo di nascita della madre
(fonti: flusso *near miss* e CedAP Emilia-Romagna, ottobre 2014 - settembre 2016)

Luogo di nascita	Near miss		Parti (fonte CedAP)		Tasso	RR	IC 95%*
	N°	%	N°	%			
Italia	104	61,2%	44497	64,2%	2,3	Differenza statisticamente non significativa	
Estero	66	38,8%	24844	35,8%	2,7		
Totale	170	100,0%	69341	100,0%	2,5		

*intervallo di confidenza al 95%

Tabella 19. Distribuzione, tassi e rischi relativi dei *near miss* per livello di scolarità
(fonti: flusso *near miss* e CedAP Emilia-Romagna, ottobre 2014 - settembre 2016)

Livello di scolarità	Near miss		Parti (fonte CedAP)		Tasso	RR	IC 95%*
	N°	%	N°	%			
Alto	49	29,7%	22725	32,6%	2,2	Differenza statisticamente non significativa	
Medio	71	43,0%	29713	42,6%	2,4		
Basso	45	27,3%	17293	24,8%	2,6		
Totale	165	100,0%	69731	100,0%	2,4		

*intervallo di confidenza al 95%

Tabella 20. Distribuzione, tassi e rischi relativi dei *near miss* per classe di IMC
(fonti: flusso *near miss* e CedAP Emilia-Romagna, ottobre 2014 - settembre 2016)

IMC	Near miss		Parti (fonte CedAP)		Tasso	RR	IC 95%*
	N°	%	N°	%			
Regolare	109	65,3%	43952	65,3%	2,5	Differenza statisticamente non significativa	
Sottopeso	14	8,4%	5058	7,5%	2,8		
Sovrappeso	32	19,2%	12519	18,6%	2,6		
Obesa	12	7,2%	5749	8,5%	2,1		
Totale	167	100,0%	67278	100,0%	2,5		

*intervallo di confidenza al 95%

Tabella 21. Distribuzione, tassi e rischi relativi dei *near miss* per parità
(fonti: flusso *near miss* e CedAP Emilia-Romagna, ottobre 2014 - settembre 2016)

Precedenti parti	Near miss		Parti (fonte CedAP)		Tasso	RR	IC 95%*
	N°	%	N°	%			
Nessun parto precedente	75	44,1%	35712	51,2%	2,1	Differenza statisticamente non significativa	
Almeno un parto precedente	95	55,9%	34019	48,8%	2,8		
Totale	170	100,0%	69731	100,0%	2,4		

*intervallo di confidenza al 95%

Tabella 22. Distribuzione, tassi e rischi relativi dei *near miss* per TC precedenti
(fonti: flusso *near miss* e CedAP Emilia-Romagna, ottobre 2014 - settembre 2016)

Tagli cesarei parti	Near miss		Parti (fonte CedAP)		Tasso	RR	IC 95%*
	N°	%	N°	%			
Nessun TC precedente	113	66,5%	61582	88,3%	1,8	<i>rif.</i>	-
Almeno un TC precedente	57	33,5%	8149	11,7%	7,0	3,81	(2,77 – 5,24)
Totale	170	100,0%	69731	100,0%	2,4		

*intervallo di confidenza al 95%

Si osserva un rischio superiore di *near miss*, in misura statisticamente significativa, associato all'età materna ≥ 35 anni e a un precedente taglio cesareo. Relativamente a Paese di origine, scolarità, parità e IMC l'aumento del rischio non raggiunge – forse per il ridotto numero di eventi – la significatività statistica.

Le tabelle 23-27 considerano alcune variabili descrittive di gravidanza, travaglio e parto. Di ogni variabile sono riportati la distribuzione, il tasso di morbosità materna e, quando statisticamente significativo, il rischio relativo.

Tabella 23. Distribuzione, tassi e rischi relativi dei *near miss* per ricorso a PMA
(fonti: flusso *near miss* e CedAP Emilia-Romagna, ottobre 2014 - settembre 2016)

Procreazione medico- assistita (PMA)	Near miss		Parti (fonte CedAP)		Tasso	RR	IC 95%*
	N°	%	N°	%			
Concepimento senza PMA	153	90,0%	67066	97,4%	2,3	<i>rif.</i>	-
Concepimento con PMA	17	10,0%	1762	2,6%	9,6	4,23	(2,57 – 6,96)
Totale	170	100,0%	68828	100,0%	2,5		

*intervallo di confidenza al 95%

Tabella 24. Distribuzione, tassi e rischi relativi dei *near miss* per età gestazionale
(fonti: flusso *near miss* e CEDAP Emilia-Romagna, ottobre 2014- settembre 2016)

Età gestazionale al parto	Near miss		Parti (fonte CedAP)		Tasso	RR	IC 95%*
	N°	%	N°	%			
≥ 37	120	70,6%	64931	93,1%	1,8	<i>rif.</i>	-
< 37	50	29,4%	4800	6,9%	10,4	5,64	(4,06-7,83)
Totale	170	100,0%	69731	100,0%	2,4		

*intervallo di confidenza al 95%

Tabella 25. Distribuzione, tassi e rischi relativi dei *near miss* per tipo di travaglio
(fonti: flusso *near miss* e CedAP Emilia-Romagna, ottobre 2014 - settembre 2016)

Travaglio	Near miss		Parti (fonte CedAP)		Tasso	RR	IC 95%*
	N°	%	N°	%			
Spontaneo	91	70,5%	42488	73,8%	2,1	Differenza statisticamente non significativa	
Indotto	38	29,5%	15103	26,2%	2,5		
Totale	129	100,0%	57591	100,0%	2,2		

Esclusi TC programmati per NM e parti senza travaglio per CEDAP

*intervallo di confidenza al 95%

Tabella 26. Distribuzione, tassi e rischi relativi dei *near miss* per modalità di parto
(fonti: flusso *near miss* e CedAP Emilia-Romagna, ottobre 2014 - settembre 2016)

Modalità di parto	Near miss		Parti (fonte CedAP)		Tasso	RR	IC 95%*
	N°	%	N°	%			
Vaginale spontaneo	64	37,6%	48045	68,9%	1,3	<i>rif.</i>	-
Vaginale operativo	15	8,8%	3328	4,8%	4,5	3,38	(1,93 – 5,93)
TC	91	53,5%	18358	26,3%	5,0	3,72	(2,70 – 5,12)
<i>TC urgente</i>	50	29,4%					
<i>TC programmato</i>	41	24,1%					
Totale	170	100,0%	69731	100,0%	2,4		

*intervallo di confidenza al 95%

Tabella 27. Distribuzione, tassi e rischi relativi dei *near miss* per peso del neonato
(fonti: flusso *near miss* e CedAP Emilia-Romagna, ottobre 2014 - settembre 2016)

Peso neonato	Near miss		Parti (fonte CEDAP)		Tasso	RR	IC 95%*
	N°	%	N°	%			
2500-3999 g	110	69,2%	61222	86,2%	1,8	<i>rif.</i>	-
<2500 g	30	18,9%	5125	7,2%	5,9	3,26	(2,18 – 4,87)
>=4000 g	19	11,9%	4655	6,6%	4,1	2,27	(1,40 – 3,69)
Totale	159	100,0%	71002	100,0%	2,2		

*intervallo di confidenza al 95%

Si osserva un rischio superiore di *near miss*, in misura statisticamente significativa, associato a concepimento con PMA, parto pretermine (<37⁺⁰), neonato di basso peso (<2500 g) o di peso ≥4000 g, parto operativo vaginale o taglio cesareo. L'aumento di rischio per parto indotto nel confronto con il parto vaginale non raggiunge la significatività statistica.

Discussione

La morte materna rappresenta un importante indicatore di salute che rispecchia l'efficacia e appropriatezza delle cure di un sistema sanitario e anche uno dei principali indicatori di disuguaglianza sociale all'interno di un paese. Per questo motivo, nonostante la maggior parte delle morti materne nel mondo avvenga nei paesi con scarse risorse, anche nei paesi a sviluppo avanzato come l'Italia, dove la morte materna rappresenta un evento raro per il miglioramento delle condizioni socio-economiche e per la riduzione del numero dei figli, risulta cruciale istituire un sistema di sorveglianza della mortalità materna (MM).

La Regione Emilia-Romagna ha collaborato e sostenuto con continuità una serie di progetti multiregionali, in collaborazione con il Ministero della salute e coordinati dall'Istituto superiore di sanità (ISS), con l'obiettivo di raccogliere dati di qualità sulla mortalità e sulla grave morbosità materne.

I risultati dei progetti realizzati hanno permesso di validare e implementare anche in Italia un sistema di sorveglianza della mortalità, su modello delle *confidential enquires* del Regno Unito, affiancato a quello della grave morbosità materna, per monitorare non solo l'andamento del fenomeno, ma anche i suoi determinanti, al fine di migliorare la qualità e la sicurezza dell'assistenza alla gravidanza, parto e puerperio.

Nel corso degli anni si è consolidato un sistema di sorveglianza, denominato *Italian Obstetric Surveillance System* ItOSS (<http://www.epicentro.iss.it/itoss>). ItOSS - che attualmente raccoglie i dati in Emilia-Romagna e in altre 9 regioni (Piemonte, Lombardia, Friuli Venezia Giulia, Toscana, Lazio, Campania, Puglia, Sicilia e Sardegna), coprendo il 77% dei nati del Paese - è divenuto uno dei *Sistemi di sorveglianza di rilevanza nazionale e regionale* con Decreto del presidente del Consiglio dei ministri 3 marzo 2017 (GU 12 maggio 2017, n. 109).

I risultati della partecipazione della regione Emilia-Romagna al progetto ISS-Regioni di sorveglianza ostetrica vengono discussi per ciascuna delle tre aree di attività.

- **Record linkage mortalità materna 2008-2015**

L'approccio retrospettivo della sorveglianza della mortalità materna ha ripreso e continuato le attività di record-linkage tra registri di mortalità (ReM) e schede di dimissione ospedaliera (SDO), con l'obiettivo principale di identificare i casi e fornire le stime del periodo 2008-2015.

Il MMR complessivo degli 8 anni presi in analisi è risultato di 8,2 ogni 100.000 nati, non differendo in maniera significativa da quello di 7,6 rilevato per il periodo 2001-2007 e nemmeno da quello di 8,7 calcolato a livello nazionale per il periodo 2006-2012 nelle 10 regioni partecipanti al progetto dell'ISS [Donati 2018a].

Per questo ultimo periodo è possibile effettuare un confronto interregionale dal quale emerge un gradiente Nord-Sud nella stima dei MMR, con un valore minimo di 2,8 per il Friuli Venezia Giulia e massimo di 12,2 per il Lazio. Anche la sottostima rispetto al dato Istat risulta variabile tra le regioni, confermando comunque un dato complessivo di 58.2%.

Il confronto tra la banca dati regionale ReM e i dati record-linkage nel numero di morti correlate alla gravidanza mostra per il periodo 2008-2015 una sottostima inferiore a quella rilevata con lo stesso metodo per il periodo

2001-2007 (42% versus 56%). Ancora oggi 4 casi su 10 non vengono rilevati utilizzando solo un flusso corrente, confermando la necessità di una prosecuzione del record-linkage per ottenere stime stabili e affidabili, ma la diminuzione della sottostima rappresenta un esito positivo che potrebbe anche derivare dall'effetto del crescente impegno rivolto in questi anni al fenomeno con conseguente aumentata rispondenza dei professionisti.

Analizzando il MMR in base alle variabili materne e la modalità del parto (tabella 28) si conferma un aumento del rischio statisticamente significativo legato all'età materna, che risulta triplicato per le donne ≥ 35 rispetto alle donne con età < 35 anni (RR 3,1; IC 95%: 1,5-6,4), accentuando ulteriormente la differenza già riscontrata nel periodo precedente e in linea con quanto rilevato a livello nazionale.

Anche il basso livello d'istruzione risulta un fattore significativo di rischio nei dati nazionali (dato regionale non disponibile), mentre la cittadinanza straniera della madre, contrariamente a quanto rilevato nello studio precedente, non sembra aumentare il rischio.

Il rischio relativo per modalità di parto taglio cesareo è pari a 5,0 (IC 95%: 1,9-13,2). Questa informazione va interpretata con cautela perché non fornisce informazioni sulla eventuale relazione causale, possibile unicamente attraverso una sistematica revisione dei casi.

Tabella 28. Rischio relativo di morte materna per caratteristiche della donna e modalità del parto

	Emilia-Romagna 2008-2015	Emilia-Romagna 2001-2007	ISS/Regioni 2006-2012
Età della madre: ≥ 35 anni <i>versus</i> < 35 anni	3,1 (1,5-6,4)	1.5 (0.6-3.8)	2,5 (2,0-3,2)
Livello di istruzione: basso <i>versus</i> alto	-	-	2,4 (1,6-3,8)
Cittadinanza: straniera <i>versus</i> italiana	1,0 (0,5-2,2)	1.6 (0.6-4.5)	0,9 (0,6-1,5)
Modalità parto: cesareo <i>versus</i> vaginale	5,0 (1,9-13,2)	4.7 (1.8-12.5)	3,8 (2,7-5,4)

La MM entro 42 giorni ha compreso sia cause dirette che indirette. In Emilia-Romagna le prime cause di mortalità materna diretta entro 42 giorni dall'esito della gravidanza risultano l'emorragia ostetrica e i disordini ipertensivi della gravidanza, che rappresentano rispettivamente 1/3 delle morti dirette, mentre l'embolia da liquido amniotico risulta la terza causa (17%). Queste frequenze differiscono da quelle derivanti dalla stima complessiva delle 10 regioni in cui l'emorragia del post partum rappresenta da sola quasi la metà delle morti (45%), la seconda causa è rappresentata dai disturbi ipertensivi della gravidanza (19%) e la terza dal tromboembolismo (9%) [Donati 2018a].

Tra le morti indirette la prima causa è rappresentata dalle malattie cardiovascolari (36%, sovrapponibile al dato complessivo ISS/Regioni) che si conferma ancora la più frequente, quasi $\frac{1}{4}$, delle morti materne totali entro 42 giorni in regione. Questo dato è emerso anche in altri Paesi a sviluppo avanzato [MBRRACE-UK

2015, Briller 2017] in associazione all'aumento dell'età materna e più frequentemente nel periodo post partum [Vadhera 2017].

Tra le morti materne tardive, i suicidi (43%) e i tumori (43%) rappresentano insieme la quasi totalità dei casi, in analogia con quanto riportato nel precedente rapporto, nonostante i criteri di inclusione, come specificato nel metodo, siano stati più stringenti e selettivi per poter ragionevolmente escludere l'associazione casuale con la gravidanza. I casi identificati hanno riguardato nello specifico tumori della cervice uterina, ovaio, mammella, cerebrale, ematologico e coriocarcinoma.

La percentuale delle morti per suicidio rispetto al totale delle morti materne (precoci e tardive) rappresenta il 22.5%. Questo dato di frequenza è riportato anche da altri sistemi di sorveglianza: in Regno Unito - dove i suicidi rappresentano circa ¼ delle morti materne tardive [MBRRACE-UK 2015] - si è osservato che in circa la metà dei casi di suicidio sottoposti a indagine confidenziale la presa in carico era suscettibile di miglioramenti che avrebbero potuto modificarne l'esito [Cantwell 2015]. La regione Emilia-Romagna, in collaborazione con l'ISS, sta realizzando il progetto *Intervento per il riconoscimento del disagio psichico perinatale e il sostegno alla maternità e paternità fragile da parte della rete dei servizi del percorso nascita e delle cure primarie* (<http://www.saperidoc.it/flex/cm/pages/ServeBLOB.php/L/IT/IDPagina/1111>).

- **Sorveglianza attiva della mortalità materna**

L'approccio prospettico realizzato attraverso la segnalazione dei casi incidenti da parte dei presidi sanitari delle regioni partecipanti al progetto ha l'obiettivo principale di effettuare le indagini confidenziali.

Nel periodo 2013-2016 sono stati identificati in Emilia-Romagna 13 casi di morti materne entro 42 giorni (9 dirette e 4 indirette). Nello stesso periodo a livello nazionale la raccolta prospettica è stata realizzata in 8 regioni (Emilia-Romagna, Piemonte, Toscana, Lazio, Campania, Sicilia e, dal 2015, Lombardia e Puglia), raccogliendo complessivamente 88 segnalazioni. A livello nazionale, rispetto ai casi identificati tramite record-linkage, la frequenza delle morti dirette per sepsi rappresenta il 22% dei casi, si colloca al secondo posto dopo l'emorragia ostetrica e fa supporre che ci sia un problema di corretta classificazione dei casi tramite i flussi correnti.

L'indagine confidenziale realizzata dal Comitato regionale in Emilia-Romagna ha formulato un giudizio di probabile evitabilità in 54% dei 13 casi segnalati dalla sorveglianza, un valore superiore al 42% rilevato nell'analisi retrospettiva dei casi 2001-2007, ma che rimane sovrapponibile a quella riportata in altri rapporti internazionali [CNEEMM 2013]. Gli ostacoli incontrati hanno riguardato tutti gli ambiti: fattori sociali e culturali, accessibilità ai servizi, qualità dell'assistenza.

Mentre nel rapporto precedente era emersa una difficoltà di comunicazione interdisciplinare e interprofessionale, in questo rapporto emerge con maggiore chiarezza una difficoltà dei servizi nell'offerta attiva e una difficoltà a rendere visibili i percorsi assistenziali. Queste difficoltà si concretizzano in un ritardo nell'identificare e raggiungere il punto d'accesso appropriato per scarsa informazione sui servizi sanitari, ritardo nella decisione di cercare l'assistenza per mancato riconoscimento dei sintomi, la mancata adesione a interventi di provata efficacia come la vaccinazione.

I fattori di criticità del percorso assistenziali riscontrati più frequentemente in Emilia-Romagna hanno riguardato il ritardo nella diagnosi e trattamento e il trattamento inappropriato.

Questo aspetto è stato rilevato nella gestione delle emergenze ostetriche (EPP, eclampsia, ELA), valutata in alcuni casi non adeguata. Risulta l'opportunità di migliorare la capacità di reazione alle emergenze, definendo procedure multidisciplinari condivise, formando team assistenziali, mantenendo la formazione e l'addestramento del personale, anche mediante simulazioni periodiche.

Non meno importanti risultano la disponibilità di strumenti appropriati (es. balloon intrauterino, pronta disponibilità di farmaci per l'emergenza), l'adozione di sistemi di monitoraggio e di allerta in cui registrare e verificare i parametri vitali e il loro andamento nel tempo sia durante il travaglio che nel post partum.

In particolare per i disturbi ipertensivi della gravidanza, nella casistica regionale, ma anche in oltre il 50% dei casi complessivi nazionali, è stato rilevato un trattamento inadeguato, specialmente in caso di eclampsia, che suggerisce la necessità di una promozione di aggiornamento professionale, anche sul territorio. Inoltre, l'identificazione precoce delle donne con fattori di rischio per preeclampsia permetterebbe l'offerta di un counselling per promuovere la conoscenza dei rischi di questa patologia e l'importanza di una sua diagnosi precoce. Il percorso dovrebbe essere esplicito e chiaro per tutti i professionisti e per la donna.

Nella casistica regionale i casi di sepsi si sono verificati dopo amniocentesi e dopo IVG. Degli 11 casi di sepsi segnalati dal progetto ISS-Regioni, 8 sono stati considerati evitabili. In oltre il 50% dei casi si è rilevato un ritardo nella diagnosi, un'incapacità di apprezzare la gravità del problema o un trattamento inappropriato. La sepsi rappresenta un'emergenza in cui la chiave di volta è rappresentata dal riconoscimento precoce, a cui i professionisti devono essere addestrati, anche mediante l'utilizzo di score validati (come MEOWS, in allegato) protocolli condivisi e tempestiva e appropriata terapia antibiotica. Di questa rara, ma gravissima complicanza, la donna deve essere informata, affinché non sottovaluti i sintomi e cerchi senza indugio assistenza.

Il caso di decesso materno per influenza rilevato in regione ha riguardato una donna non vaccinata, analogamente alle altre 4 morti materne registrate nel progetto ISS-Regioni, che sono state per questo motivo giudicate evitabili. Nel contesto di una diffusa mancata adesione a questa raccomandata pratica clinica, un corretto counselling sull'influenza e l'offerta di routine della vaccinazione rappresentano una opportunità per aumentare la copertura vaccinale e prevenire l'infezione. Altre raccomandazioni riguardano il lavaggio delle mani, il consulto tempestivo in caso di febbre e dispnea ingravescente, l'esecuzione di un aspirato nasofaringeo, la terapia antivirale entro 48 ore e il tempestivo trasferimento in un presidio dotato di ECMO in caso di mancata risposta alla terapia [Donati 2018a].

La sorveglianza nelle 10 regioni partecipanti [Donati 2018a] ha evidenziato alcuni elementi rilevanti sulle caratteristiche delle donne decedute, non rilevabili nell'analisi regionale per il limitato numero di casi:

- 31% delle donne presentava una obesità (IMC ≥ 30 kg/m²), incidenza nettamente superiore a quella rilevata nella popolazione generale di partorienti.
- 14% delle morti materne è stato registrato in donne con concepimento da procreazione medicalmente assistita (PMA). La frequenza è superiore a quella rilevata in Regno Unito, dove solamente 4% delle morti materne si associa a questa variabile, pur avendo entrambi i paesi una proporzione di nati da gravidanze con PMA pari a circa 2% [Ministero della salute 2017]. Il sistema sanitario inglese ha regolamentato i criteri d'accesso alle tecniche di PMA, offrendo l'accesso alle cure a donne con età

materna <42 anni e IMC <30 Kg/m² [NHS 2018]. Nella casistica del progetto ISS-Regioni 7/12 donne erano obese e 4/12 donne avevano più di 42 anni.

In Emilia-Romagna, il ricorso alle tecniche di PMA ha interessato il 2,6% delle partorienti (CedAP 2016) [Lupi 2017]. La Delibera di Giunta regionale n. 853/2015 stabilisce un limite di età materna per l'accesso alle tecniche di PMA inferiore a 43 anni compiuti. Considerando il rischio aumentato di esiti avversi in questa popolazione, confermati anche dai risultati dello studio *near miss* da emorragia del postpartum illustrati nel paragrafo successivo, un'attenta valutazione dell'appropriatezza delle indicazioni alle tecniche di riproduzione assistita dovrebbe comprendere una verifica delle condizioni di salute di base, del rischio metabolico e dell'impatto delle terapie.

• Morbosità materna

L'Emilia-Romagna ha contribuito con 170 casi di morbosità materna ai 983 casi incidenti di *near miss* ostetrici rilevati nel progetto ISS-Regioni nel periodo 1 settembre 2014 - 31 agosto 2016. A livello centrale sono stati rilevate 515 emorragie del post partum gravi, 384 placentazioni anomale invasive, 74 rotture d'utero, 511 isterectomie. In 58% dei casi segnalati era presente una sola condizione, nel restante 42% erano presenti 2 o più condizioni [Donati 2018b]. Similmente, in Emilia-Romagna, è stata osservata la coesistenza di più di una condizione in 39,4% (67/170) dei casi.

Il tasso di *near miss* registrato in Emilia-Romagna nell'arco di tempo compreso fra 1 ottobre 2014 e 30 settembre 2016 è risultato 2,4 per 1000 parti.

Il confronto con i dati combinati del progetto ISS-Regioni indica una frequenza simile degli eventi per emorragia grave (somministrazione di 4 o più unità di sangue intero o di emazie concentrate) del post partum (Emilia-Romagna: 1,15 per 1000 parti; ISS-Regioni 1,09 per 1000 parti) e placentazione anomala invasiva (Emilia-Romagna 0,86 per 1000 parti; ISS-Regioni 0,81 per 1000 parti) [Donati 2018b].

Le rotture d'utero sono più frequenti in Emilia-Romagna (0,21 per 1000 parti) e in Sicilia (0,22 per 1000 parti) che nelle altre regioni. Nel progetto ISS-Regioni, la frequenza complessiva di rottura d'utero è risultata 0,16 per 1000 parti. Contestualmente, la maggiore frequenza di rotture d'utero *non* risulta associata, in Emilia-Romagna, a una maggiore frequenza di isterectomia. Nel progetto ISS-Regioni, sul totale di 983 casi di *near miss* emorragici, 511 (52%) sono esitati in isterectomia. Il tasso (1,08 per mille) presenta una forte variabilità per regione (0,51- 1,59), all'interno della quale l'Emilia-Romagna si colloca ai valori inferiori (0,9 per 1000 parti). La percentuale di isterectomie dopo EPP con ≥ 4 sacche di sangue intero o di emazie concentrate varia da 18,3% di Piemonte, 37,8% di Emilia-Romagna e 39% di Toscana a 64,7% e 69,4% di Sicilia e Campania, rispettivamente [Donati 2018b].

Le analisi dei casi segnalati in Emilia-Romagna differiscono da quelle elaborate centralmente dal progetto ISS-Regioni. Una analisi al medesimo livello di dettaglio non avrebbe potuto, per il ridotto numero di eventi registrati nel periodo in studio in Emilia-Romagna, raggiungere la potenza e, quindi, il medesimo valore informativo di quella complessiva centrale. Per questo stesso motivo, non è stato ritenuto opportuno affrontare l'analisi per *percorso* piuttosto che per evento, dal momento che nel primo caso il numero di EPP incluse si sarebbe

ulteriormente contratto. Per questi motivi, le informazioni su frequenze e rischi relativi non sono direttamente confrontabili con quelle rese disponibili dall'ISS.

Nondimeno, questo rapporto mostra alcune associazioni statisticamente significative. Si osserva un rischio superiore di *near miss* associato all'età materna ≥ 35 anni e a un precedente taglio cesareo. Per quanto riguarda le variabili relative a concepimento, gravidanza, travaglio e parto si osserva un rischio superiore di *near miss* associato a concepimento con PMA, parto pretermine ($< 37^{+0}$), neonato di basso peso (< 2500 g) o di peso ≥ 4000 g, parto operativo vaginale o taglio cesareo.

Nella elaborazione ISS-Regioni, il parto pretermine è risultato associato a emorragia del post partum grave (RR: 3,44; IC 95%: 2,67-4,39), placentazione anomala invasiva (RR: 14,14; IC 95%: 11,47-17,44) e rottura d'utero (RR: 10,95; IC 95%: 6,70-17,80). [Donati 2018b].

Gli aumenti di rischio osservati in Emilia-Romagna per parità e parto indotto (nel confronto con esordio spontaneo del travaglio) non raggiungono la significatività statistica. Non si può escludere che il campione sia privo della potenza necessaria per poter rilevare, quando esiste, una differenza statisticamente significativa. La verosimiglianza di questa supposizione deriva dal fatto che, nell'analisi aggregata del progetto ISS-Regioni, l'induzione del travaglio è associata ad aumentato rischio di emorragia grave del post partum (RR: 3,14; IC 95%: 2,28-4,30) e la multiparità è associata ad aumentato rischio di rottura d'utero (RR: 4,10; IC 95%: 2,23-8,13) e aumentato rischio di placentazione anomala invasiva (RR: 1,80; IC 95%: 1,4-2,24).

È riconosciuto che una associazione può mostrare il grado di dipendenza tra due o più eventi, indicando l'esistenza di una correlazione tra la variabile in studio ed il fenomeno osservato, ma non è sufficiente a dimostrare l'esistenza di un rapporto causale. Pur con tali limiti, la presenza di una associazione può comunque essere vantaggiosamente utilizzata per individuare esposizioni, condizioni, trattamenti, aree assistenziali critici. In questi casi, successivi processi di analisi e valutazione – come gli audit clinici – possono identificare interventi potenzialmente in grado di diminuire la frequenza degli esiti avversi che si vogliono ridurre.

In questo contesto, i rischi stimati nello studio in sei regioni coordinato da ISS validano, rinforzandole, le stime ottenute in Emilia-Romagna e - analizzando a un maggior livello di dettaglio le informazioni raccolte - rappresentano nel migliore dei modi possibili le criticità sulle quali prioritariamente intervenire - in ambito regionale - per azioni di miglioramento assistenziale finalizzate a ridurre la frequenza di *near miss* e la morbosità materna grave.

Punti chiave

- l'identificazione dei casi di morte materna da *record-linkage* ha permesso di rilevare in Emilia-Romagna un aumento statisticamente significativo del rischio associato all'età materna ≥ 35 anni e al parto mediante taglio cesareo
- lo studio della morbosità materna da complicanze emorragiche ha evidenziato un rischio superiore di *near miss* associato a età materna ≥ 35 anni, precedente taglio cesareo, concepimento con PMA, parto pretermine ($< 37^{+0}$), neonato di basso peso (< 2500 g) o di peso ≥ 4000 g, parto operativo vaginale o taglio cesareo; nel progetto ISS-Regioni si è osservato un aumento statisticamente significativo anche del rischio per parità, parto indotto e gravidanza multipla
- aree di possibile miglioramento assistenziale:
 - miglioramento della capacità di reazione nelle emergenze ostetriche (EPP, eclampsia, ELA), attraverso l'implementazione di linee guida, la disponibilità di protocolli e procedure, la formazione di team assistenziali e la disponibilità di strumenti e dispositivi appropriati
 - aggiornamento dei professionisti dei punti nascita e del territorio in tema di riconoscimento precoce e trattamento dei disturbi ipertensivi della gravidanza, della EPP e della sepsi
 - rinforzo dei percorsi territorio-punti nascita, anche attraverso metodologie di integrazione professionale e la realizzazione di interventi per il riconoscimento precoce della fragilità disturbo psichica o del disagio psicosociale, per la prevenzione dei casi di suicidio
 - maggiore attenzione alla presenza di multi-morbosità come elemento moltiplicatore del rischio, nel *counselling* e nella informazione alla donna, ma anche nella scelta di interventi; trattamento delle complicanze e tempestivo invio ai servizi competenti o strutture di riferimento. Nello stesso ambito si colloca il *counselling* e la valutazione dell'appropriatezza delle indicazioni alle tecniche di riproduzione assistita
 - miglioramento dell'offerta attiva dei servizi e della visibilità dei percorsi assistenziali, per evitare ritardi nell'identificare e raggiungere il punto d'accesso appropriato, nella decisione di cercare l'assistenza e per aumentare l'adesione a interventi di provata efficacia come la vaccinazione antiinfluenzale
 - implementazione della offerta di routine della vaccinazione antiinfluenzale

Bibliografia

- ACOG - The American College of Obstetricians and Gynecologists Committee Opinion N. 514. Emergent therapy for acute onset severe hypertension with preeclampsia or eclampsia. *Obstet Gynecol* 2011;1186:1465-8.
- ACOG – The American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstetric care consensus No. 5: severe maternal morbidity: screening and review. *Obstet Gynecol* 2016;128:e54-60.
- Agampodi S, et al. Maternal mortality revisited: the application of the new ICD-MM classification system in reference to maternal deaths in Sri Lanka. *Reprod Health* 2014;11:17.
- AIPE - Associazione Italiana Preeclampsia. Linee Guida 2013. URL: <http://www.sigo.it/wp-content/uploads/2015/10/linee-guida-aipe-20131.pdf> [ultimo accesso: 15.01.2018]
- Albright CM, et al. The Sepsis in Obstetrics Score: a model to identify risk of morbidity from sepsis in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2014;211:39.
- Alfirevic Z, Pilu G. Antibiotic prophylaxis for amniocentesis. *Prenat Diagn* 2009;29:109.
- Allanson ER. The WHO application of ICD-10 to deaths during the perinatal period (ICD-PM): results from pilot database testing in South Africa and United Kingdom. *BJOG* 2016a;123:2019-28.
- Allanson ER, et al. Optimising the International Classification of Diseases to identify the maternal condition in the case of perinatal death. *BJOG* 2016b;123:2037–46.
- Ameh CA, et al. Using the new ICD-MM classification system for attribution of cause of maternal death—a pilot study. *BJOG* 2014;121:32–40.
- Arisi E, et al. Linee guida italiane su l'efficacia e l'uso appropriato della contraccezione intrauterina. *It J Gynaecol Obstet* 2014;26:4.
- Ayadi S, et al. Fatal sepsis due to *Escherichia coli* after second-trimester amniocentesis. *Fetal Diagn Ther* 1998;13:98-9.
- Bauer ST, Cleary KL. Cardiopulmonary complications of pre-eclampsia. *Semin Perinatol* 2009;33:158.
- Berg CJ, et al. Preventability of Pregnancy-Related Deaths. Results of a State-Wide Review. *Obstet Gynecol* 2005;106:1228-34.
- Bødker B, et al. Maternal deaths in Denmark 2002-2006. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2009;88:556-62.
- Bodner K, et al. Maternal sepsis due to *Clostridium perfringens* after 2nd-trimester genetic amniocentesis. *J Obstet Gynaecol* 2011;31:339-40.
- Briller J, et al. Maternal Cardiovascular Mortality in Illinois, 2002–2011. *Obstet Gynecol* 2017;129:819–26
- Callaghan WM, Creanga AA, Jamieson DJ. Pregnancy-related mortality resulting from influenza in the United States during the 2009-2010 pandemic. *Obstet Gynecol* 2015;126:486.
- Cantwell R, et al, on behalf of the MBRRACE-UK mental health chapter writing group. Saving lives, lessons on maternal mental health. In: Knight M, et al. Saving lives, improving mother's care—surveillance of maternal death in the UK 2011–13 and lessons learned to inform maternity care from the UK and Ireland Confidential Enquiries into Maternal Deaths and Morbidity 2009–13. Oxford: National Perinatal Epidemiology Unit, 2015. p.22–41.
- CEMACH - The Confidential Enquiry into Maternal and Child Health. Saving mothers' lives. Reviewing maternal deaths to make motherhood safer. 2003-2005. The seventh Report on Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. London: CEMACH, 2007

CEMACH - The Confidential Enquiry into Maternal and Child Health. Saving mothers' lives. Reviewing maternal deaths to make motherhood safer. 2006-2008. The eighth Report on Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. London: CEMACH, 2011

Clark SL, et al. Amniotic fluid embolism: analysis of the national registry. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1158-67

Clark SL. Amniotic fluid embolism. *Obstet Gynecol* 2014;123:337-48.

Clark SL et al. Proposed diagnostic criteria for the case definition of amniotic fluid embolism in research studies. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215:408–12

Comité national d'experts sur la mortalité maternelle (CNEMM). Enquête nationale confidentielle sur les morts maternelles . France, 2007-2009. Paris: Inserm, 2013

Crossen J, et al. Are tests for predicting pre-eclampsia good enough to make screening viable? A review of reviews and critical appraisal. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009;88:758-65.

Dennis AT, Solnordal CB. Acute pulmonary oedema in pregnant women. *Anaesthesia* 2012;67:646.

Della Torre M, et al. Assessing preventability for obstetric hemorrhage. *Am J Perinatol* 2011;28:753-60.

Donati S, et al, for the Regional Maternal Mortality Working Group. Maternal mortality in Italy: a record-linkage study. *BJOG* 2011;118:872-9.

Donati S, et al, and the regional maternal mortality working group. Obstetric near miss cases among women admitted to intensive care units in Italy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91:452-7.

Donati S. Disordini ipertensivi in gravidanza. In: Italian Obstetric Surveillance System (ItOSS): i disordini ipertensivi della gravidanza. Roma 2016a URL: <https://goal.snlg.it/>. [ultimo accesso 15.01.2018]

Donati S, et al, per il Gruppo di lavoro mortalità materna ISS-Regioni. Sorveglianza della mortalità e grave morbosità materna in Italia. *Not Ist Super Sanità*. 2016b;29:11-15.

Donati S, et al. Il sistema di sorveglianza attiva della mortalità materna: cosa ci dicono i dati raccolti in 4 anni? In: ISS. I progetti ISS – Regioni per migliorare l'assistenza alla nascita in Italia. Convegno. Roma 12 gennaio 2018a. URL: <http://www.epicentro.iss.it/itoss/12gen2018.asp> [ultimo accesso 15.01.2018]

Donati S, et al. Il progetto sui *near miss* emorragici in ostetricia: finalmente dati population-based italiani. In: ISS. I progetti ISS – Regioni per migliorare l'assistenza alla nascita in Italia. Convegno. Roma 12 gennaio 2018b. URL: <http://www.epicentro.iss.it/itoss/12gen2018.asp> [ultimo accesso 15.01.2018]

Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ* 2005;330:565.

Euro-peristat. European Perinatal Health Report – better statistics for better health for pregnant women and their babies. EURO-PERistat; 2010. URL: www.europeristat.com [ultimo accesso 15.01.2018]

Esscher A, et al. Maternal mortality in Sweden 1988-2007: more deaths than officially reported. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013;92:40-6.

Fell DB, et al. Influenza epidemiology and immunization during pregnancy: Final report of a World Health Organization working group. *Vaccine* 2017;35:5738-50

Ferrazzi E. Antibiotic prophylaxis before second-trimester genetic amniocentesis. *Prenat Diagn* 2010;30:188.

GBD 2015 Maternal Mortality Collaborators. Global, regional, and national levels of maternal mortality, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016;388:1775-812

- Geller SE, et al. A scoring system identified near miss maternal morbidity during pregnancy. *J Clin Epidemiol* 2004;57:716-20.
- Geller SE, et al. Reliability of a preventability model in maternal death and morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:57
- Gemzell-Danielsson K, et al. Contraception following abortion and the treatment of incomplete abortion. *Int J Gynaecol Obstet* 2014;126 Suppl 1:S52-5
- Ghi T, et al. International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. ISUOG Practice Guidelines: invasive procedures for prenatal diagnosis in obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;48: 256-68
- Ghidini A, et al. Successful outcome after antibiotic treatment of postamniocentesis membrane rupture and chorioamnionitis in multiple pregnancy. *Am J Perinatol* 1999;16:403-6.
- Giorlandino C, et al. Antibiotic prophylaxis before second-trimester genetic amniocentesis (APGA): a single-centre open randomised controlled trial. *Prenat Diagn* 2009;29:606-12.
- Gramellini D, et al. Mid-trimester amniocentesis and antibiotic prophylaxis. *Prenat Diagn* 2007;27:956-9.
- Hobbins JC, et al.. Antibiotic prophylaxis before amniocentesis. *Prenat Diagn* 2011;31:1213-4.
- Grady K, et al. Cardiopulmonary resuscitation. In Cox C, Grady K, Howell C. *Managing obstetric emergencies & trauma. The MOET Course manual.* London: RCOG Press, 2007.
- Gruslin A, Lemyre B. Pre-eclampsia: fetal assessment and neonatal outcomes. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011;25:401-7.
- Henderson JT, et al. Preeclampsia screening. Evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2017;317:1668-83
- Payne B, et al. An assessment of predictive value of the biophysical profile in women with preeclampsia using data from the full PIERS database. *Pregnancy Hypertens* 2013;3:166-71.
- Hamanishi J, et al. A case of successful management of maternal septic shock with multiple organ failure following amniocentesis at midgestation. *J Obstet Gynaecol Res* 2002;28:258-61.
- Horon IL. Underreporting of maternal deaths of death certificates and magnitude of problem of maternal mortality. *Am J Public Health* 2005;95:478-82.
- Hovav Y, et al. Sepsis due to *Clostridium perfringens* after second-trimester amniocentesis. *Clin Infect Dis* 1995;21:235-6.
- James AH, et al. Acute myocardial infarction in pregnancy: a United States population-based study. *Circulation* 2006; 113: 1564-1571.
- Jain S, et al. Use of the Sequential Organ Failure Assessment score for evaluating outcome among obstetric patients admitted to the intensive care unit. *Int J Gynaecol Obstet* 2016;132:332-6.
- Kilpatrick SK, Ecker JL. American College of Obstetricians and Gynecologists and the Society for Maternal–Fetal Medicine. Severe maternal morbidity: screening and review. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215:17-22.
- Kinney MV, et al. SubSaharan Africa's mothers, newborns, and children: where and why do they die? *Plos Medicine* 2010;7:6.
- Knight HE, et al. Why are women dying when they reach hospital on time? a systematic review of the 'third delay'. *PLoS One* 2013;8:5.

Knight M, et al. Amniotic fluid embolism incidence, risk factors and outcomes: a review and recommendations. *BMC Pregnancy Childbirth* 2012;12:7.

Knight M, et al. Examining the impact of introducing ICD-MM on observed trends in maternal mortality rates in the UK 2003-13. *BMC Pregnancy Childbirth* 2016;16:178.

Kramer MS, et al; Maternal Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System. Amniotic fluid embolism: incidence, risk factors, and impact on perinatal outcome. *BJOG* 2012;119:874-9

Lawn JE, et al. 4 Millions neonatal deaths: Who? Where? When? *Lancet* 2005;365:891-900.

Lawn JE, et al. Stillbirths: Where? When? Why? How to make the data count? *Lancet* 2011;377:1448-63.

Leung NYW, et al. Clinical characteristics and outcomes of obstetric patients admitted to the Intensive Care Unit: a 10 year retrospective review. *Hong Kong Med J* 2010;16:18-25.

Li Liu, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000–13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis. *Lancet* 2015;385:430–40.

Li Kim Mui SV, et al. Sepsis due to *Clostridium perfringens* after pregnancy termination with feticide by cordocentesis: a case report. *Fetal Diagn Ther* 2002;17:124-6.

Lupi C, et al. La nascita in Emilia-Romagna. 14° Rapporto sui dati del Certificato di Assistenza al Parto (CedAP) - Anno 2016. Bologna: Regione Emilia-Romagna, 2017.

Martin Jr J, et al. Stroke and severe preeclampsia and eclampsia: a paradigm shift focusing on systolic blood pressure. *Obstet Gynecol* 2005;105:246-54.

Mantel GD, et al. Severe acute maternal morbidity: a pilot study of a definition for a near-miss. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:985-90.

Murphy DJ, Charlett P. Cohort study of near-miss maternal mortality and subsequent reproductive outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;102:173-8.

MBRRACE-UK. Saving Lives, Improving Mothers' Care Surveillance of maternal deaths in the UK 2011-13. Oxford: National Perinatal Epidemiology Unit, 2015

Meghana Desale et al. Ending preventable maternal and newborn deaths due to infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2016;36:116-30

Menezes F, et al. Evaluation of three approaches of maternal near miss diagnosis. *Trop Med Int Health* 2015;11:1501-6.

Ministero della salute. L'audit clinico. Roma: Ministero della salute, 2011. testo integrale: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1552_allegato.pdf [ultimo accesso 15.01.2018]

Ministero della salute. Certificato di Assistenza al Parto. Analisi dell'evento nascita – Anno 2014. Roma: Ministero della salute. Direzione generale del sistema informativo, 2017. Testo integrale: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2585_allegato.pdf [ultimo accesso 15.01.2018]

Muthuri SG, et al. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection: a meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med* 2014;2:395.

NHS Dorset Clinical Commissioning Group Fertility – Assisted Conception Criteria Based Access Protocol. London: NHS, 2018. Testo integrale: <http://www.dorsetccg.nhs.uk/Downloads/aboutus/Policies/Clinical/Policies%20from%20Sept%202014/Criteria%20Based%20Access%20Protocol%20-%20Fertility%20Policy.pdf> [ultimo accesso 15.01.2018]

Oboho IK, et al. Benefit of early initiation of influenza antiviral treatment to pregnant women hospitalized with laboratory-confirmed influenza. *J Infect Dis* 2016;214:507-15

Ogunyemi D. Risk factors for acute pulmonary edema in preterm delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007;133:143.

Pina C, et al. Escherichia coli sepsis following second-trimester amniocentesis. *Arqui Med* 2008;22:121-2.

Plachouras N, et al. Fulminant sepsis after invasive prenatal diagnosis. *Obstet Gynecol* 2004;104:1244-7.

Vadhera R, Simon M. Decision Support in Medicine. Acute myocardial infarction in pregnancy. *Cardiology News*. Testo integrale: <https://www.mdedge.com/clinicianreviews/dsm/6563/obstetrics/acute-myocardial-infarction-pregnancy> [ultimo accesso 15.01.2018]

Radeva-Petrova D, et al. Drugs for preventing malaria in pregnant women in endemic areas: any drug versus placebo/no treatment. *Cochrane Database Systemat Rev* 2014;10:CD000169.

RCOG - Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The diagnosis and treatment of malaria in pregnancy. Green-top Guideline No. 54b. London: RCOG, 2010a.

RCOG - Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Amniocentesis and Chorionic Villus Sampling. Green-top Guideline No. 8. London: RCOG, 2010b.

RCOG - Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Bacterial Sepsis in Pregnancy. Green-top Guideline No. 64. London: RCOG, 2012.

Ronsmans C, Graham WJ. Maternal mortality: who, when, where, and why. *Lancet* 2006;368:1189–2000

SAPPG - South Australian Perinatal Practice Guidelines. Sepsis in Pregnancy. Canberra: Department of Health, Government of South Australia, 2017

Say L, Souza JP, Pattinson RC. WHO working group on Maternal Mortality and Morbidity classifications. Maternal Near miss – towards a standard tool for monitoring quality of maternal health care. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2009;23:287-96.

Say L, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health* 2014;2:e323-33.

SaPeRiDoc. Il vaccino antinfluenzale è efficace? (23.11.2017). Testo integrale: <http://www.saperidoc.it/flex/cm/pages/ServeBLOB.php/L/IT/IDPagina/1101> [ultimo accesso 15.01.2018]

Schaap T, et al. Defining definitions: a Delphi study to develop a core outcome set for conditions of severe maternal morbidity. *BJOG* 2017 [Epub ahead of print].

Schutte JM, et al. Rise in maternal mortality in the Netherlands. *BJOG* 2010;117:399-406.

Sciscione AC, et al. Acute pulmonary edema in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2003;101:511-5

Senatore S, et al. Studio delle cause di mortalità e morbosità materna e messa a punto di modelli di sorveglianza della mortalità materna. *Rapporti ISTISAN* 12/6, 2012.

Singh S, et al. A validation study of the CEMACH recommended modified early obstetric warning system (MEOWS). *Anaesthesia* 2012; 67:12-8.

Sistema nazionale linee guida (SNLG), Istituto superiore di sanità (ISS). Emorragia postpartum: come prevenirla, come curarla. Linea guida n.26 Roma: ISS, 2016. Testo integrale: <http://www.iss.it/binary/moma/cont/LGEPProrrigge.pdf> [ultimo accesso 15.01.2018]

SMFM - Society for Maternal-Fetal Medicine. Amniotic fluid embolism: diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215:B16-24.

South Australian Maternal, Neonatal & Gynaecology Community of Practice. South Australian Perinatal Practice Guidelines. Sepsis in Pregnancy. 2017. Testo integrale:
<http://www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/public+content/sa+health+internet/resources/policies/sepsis+in+pregnancy+-+sa+perinatal+practice+guidelines> [ultimo accesso 15.01.2018]

Spettoli D, et al. Mortalità e morbosità materna in Emilia-Romagna. Rapporto 2001-2007. *Dossier* 2011;212:1-72. Testo integrale: http://assr.regione.emilia-romagna.it/it/servizi/pubblicazioni/dossier/doss212/at_download/file [ultimo accesso 15.01.2018]

Stephen Kerr, et al. Influenza vaccination coverage during pregnancy — selected sites, United States, 2005–06 Through 2013–14 Influenza Vaccine Seasons. *MMWR* 2016;65:1370-73.

Tebes S, et al. Escherichia coli septic shock following second-trimester amniocentesis. *Fetal Diagn Ther* 2005;20:463-4.

Thabet NP, et al. Septic shock complicating amniocentesis. *Gynecol Obstet Fertil* 2000;28:832-4.

van den Akker T, et al. Netherlands Audit Committee Maternal Mortality and Morbidity; UK Confidential Enquiry into Maternal Deaths. Classification of maternal deaths: where does the chain of events start? *Lancet* 2017;390:922-3.

Waterstone M, et al. Incidence and predictors of severe obstetric morbidity: case-control study. *BMJ* 2001;322:1089-94.

WHO - World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 10th Revision. Geneva: WHO, 1992.

WHO - World Health Organization. WHO recommendations for prevention and treatment of preeclampsia and eclampsia. Geneva: WHO, 2011a.

WHO - World Health Organization. Evaluating the quality of care for severe pregnancy complications. The WHO near-miss approach for maternal health. Geneva: WHO, 2011b.

WHO - World Health Organization. The WHO application of ICD-10 to deaths during pregnancy, childbirth and puerperium: ICD MM. Geneva: WHO, 2012a.

WHO - World Health Organization. Management of severe malaria: a practical handbook – 3rd ed. Geneva: WHO, 2012b.

WHO - World Health Organization. From Evidence to Policy: Expanding Access to Family Planning Strategies to increase use of long-acting and permanent contraception. Geneva: WHO, 2012c.

WHO - World Health Organization. Trends in maternal mortality: 1990 to 2015: estimates by WHO, UNICEF, UNFPA, World Bank Group and the United Nations Population Division. Geneva: WHO, 2015a.

WHO - World Health Organization. Guidelines for the treatment of malaria. 3rd ed. Geneva: WHO, 2015b.

WHO - World Health Organization. WHO Eligibility criteria for contraceptive use. Fifth edition. Geneva: WHO, 2015c.

WHO - World Health Organization. The WHO application of ICD-10 to deaths during the perinatal period: ICD-PM. Geneva: WHO, 2016.

Witteveen T, et al. Validating the WHO maternal near miss tool: comparing high- and low-resource settings. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2017;17:19.4

World Bank inequalities in the use of basic maternal and child health services: coverage rate ratios for the wealthiest and poorest 20 percent, 56 low- and middle-income countries. World Bank, Attacking inequality in the health sector, 2009.

Testo integrale: <http://siteresources.worldbank.org/INTPAH/Resources/Publications/YazbeckAttackingInequality.pdf>
[ultimo accesso: 05/01/2018]

Wu HH, et al. Fulminant sepsis after second-trimester amniocentesis in pregnant women by in vitro fertilization and embryo transfer. *Fetal Diagn Ther* 2007;22:217-20.

Zhang WH, et al. Incidence of severe pre-eclampsia, postpartum haemorrhage and sepsis as a surrogate marker for severe maternal morbidity in a European population-based study: the MOMS-B survey. *BJOG* 2005;112:89-96.

Zwart JJ, et al. Obstetric intensive care unit admission: a 2-year nationwide population-based cohort study. *Intensive Care Med* 2010;36:256-63.

Allegati

ALLEGATO 1. Classificazione ICD-MM: gruppi

Groups of underlying causes of death during pregnancy, childbirth and the puerperium in mutually exclusive, totally inclusive groups ³		
Type	Group name/number	EXAMPLES of potential causes of death
Maternal death: direct	1. Pregnancies with abortive outcome	Abortion, miscarriage, ectopic pregnancy and other conditions leading to maternal death and a pregnancy with abortive outcome
Maternal death: direct	2. Hypertensive disorders in pregnancy, childbirth, and the puerperium	Oedema, proteinuria and hypertensive disorders in pregnancy, childbirth and the puerperium
Maternal death: direct	3. Obstetric haemorrhage	Obstetric diseases or conditions directly associated with haemorrhage
Maternal death: direct	4. Pregnancy-related infection	Pregnancy-related, infection-based diseases or conditions
Maternal death: direct	5. Other obstetric complications	All other direct obstetric conditions not included in groups to 1–4
Maternal death: direct	6. Unanticipated complications of management	Severe adverse effects and other unanticipated complications of medical and surgical care during pregnancy, childbirth or the puerperium
Maternal death: indirect	7. Non-obstetric complications	Non-obstetric conditions <ul style="list-style-type: none"> • Cardiac disease (including pre-existing hypertension) • Endocrine conditions • Gastrointestinal tract conditions • Central nervous system conditions • Respiratory conditions • Genitourinary conditions • Autoimmune disorders • Skeletal diseases • Psychiatric disorders • Neoplasms • Infections that are not a direct result of pregnancy
Maternal death: unspecified	8. Unknown/undetermined	Maternal death during pregnancy, childbirth and the puerperium where the underlying cause is unknown or was not determined
Death during pregnancy, childbirth and the puerperium	9. Coincidental causes	Death during pregnancy, childbirth and the puerperium due to external causes

ALLEGATO 2. Tabella ICD-PM per le morti perinatali

Antepartum death		Intrapartum death		Neonatal death	
A1	Congenital malformations, deformations, and chromosomal abnormalities	I1	Congenital malformations, deformations, and chromosomal abnormalities	N1	Congenital malformations, deformations, and chromosomal abnormalities
A2	Infection	I2	Birth trauma	N2	Disorders related to fetal growth
A3	Antepartum hypoxia	I3	Acute intrapartum event	N3	Birth trauma
A4	Other specified antepartum disorder	I4	Infection	N4	Complications of intrapartum events
A5	Disorders related to fetal growth	I5	Other specified intrapartum disorder	N5	Convulsions and disorders of cerebral status
A6	Antepartum death of unspecified cause	I6	Disorders related to fetal growth	N6	Infection
		I7	Intrapartum death of unspecified cause	N7	Respiratory and cardiovascular disorders
Maternal condition					
		M1	Complications of placenta, cord, and membranes		
		M2	Maternal complications of pregnancy		
		M3	Other complications of labour and delivery		
		M4	Maternal medical and surgical conditions		
		M5	No maternal condition		

The WHO application of ICD-10 to deaths during the perinatal period: ICD-PM. Geneva: WHO, 2016

ALLEGATO 3. Condizioni materne incluse in ogni gruppo del sistema ICD-PM

ICD-PM maternal condition group	Main maternal conditions included in group
M1: Complications of placenta, cord and Membranes	<ol style="list-style-type: none"> 1. placenta praevia 2. other forms of placental separation and haemorrhage 3. placental dysfunction, infarction, insufficiency 4. fetal-placental transfusion syndromes 5. prolapsed cord, other compression of umbilical cord 6. chorioamnionitis 7. other complications of membranes
M2: Maternal complications of pregnancy	<ol style="list-style-type: none"> 1. incompetent cervix 2. preterm rupture of membranes 3. oligohydramnios/polyhydramnios 4. ectopic pregnancy 5. multiple pregnancy 6. maternal death 7. malpresentation before labour 8. other complications of pregnancy
M3: Other complications of labour and delivery	<ol style="list-style-type: none"> 1. breech delivery and extraction 2. other malpresentation, malposition and disproportion during labour and delivery 3. forceps delivery/vacuum extraction 4. caesarean delivery 5. precipitate delivery 6. preterm labour and delivery 7. other complications of labour and delivery, including termination of pregnancy
M4: Maternal medical and surgical conditions	<ol style="list-style-type: none"> 1. pre-eclampsia, eclampsia 2. gestational hypertension 3. other hypertensive disorders 4. renal and urinary tract diseases 5. infectious and parasitic disease 6. circulatory and respiratory disease 7. nutritional disorders 8. injury 9. surgical procedure 10. other medical procedures 11. maternal diabetes, including gestational diabetes 12. maternal anaesthesia and analgesia 13. maternal medication 14. tobacco/alcohol/drugs of addiction 15. nutritional chemical substances 16. environmental chemical substances 17. unspecified maternal condition
M5: No maternal condition	<ol style="list-style-type: none"> 1. no maternal condition identified (healthy mother)

WHO. *The WHO application of ICD-10 to deaths during the perinatal period: ICD-PM.* Geneva: WHO, 2016

ALLEGATO 4. Numero di morti correlate alla gravidanza (morti dirette, indirette e accidentali entro 42 gg): confronto tra banca dati regionale REM (Schede Istat di morte, residenti ovunque decedute) e dati record-linkage

Anni	N° decessi rilevati				N° morti record-linkage	Sottostima
	solo in base a cause di morte *	solo in base a box dedicato **	in base sia a cause che a box dedicato	totali		
2001	2	0	0	2	5	
2002	1	1	1	3	7	
2003	1	0	0	1	3	
2004	0	1	1	2	4	
2005	0	0	1	1	3	
2006	0	1	1	2	3	
2007	1	0	0	1	2	
2008	0	0	0	0	2	
2009	0	0	1	1	3	
2010	0	1	0	1	5	
2011	0	2	1	3	5	
2012	0	3	1	4	5	
2013	1	4	1	6	4	
2014	0	1	0	1	4	
2015	1	1	0	2	3	
<i>Totale 2001-2007</i>	5	3	4	12	27	55,6%
<i>Totale 2008-2015</i>	2	12	4	18	31	41,9%

Legenda

* decessi in cui la causa iniziale è: un codice ICD-9 CM compreso tra 630 e 679 per gli anni 2001-2008; un codice compreso tra O00 e O99 per gli anni 2008-2015.

** casi per il quali la valorizzazione del box specifico sulla gravidanza nella scheda di morte indica che il decesso è avvenuto in gravidanza o entro 42 giorni dal parto.

Nota

Sono stati esclusi i decessi di donne con età non compresa tra 12 e 60 anni, al fine di escludere errori di compilazione.

ALLEGATO 5. Condizioni di rischio e gravi complicanze della preeclampsia

Sistema colpito	Condizioni di rischio per lo sviluppo di complicanze gravi	Complicanze gravi che possono richiedere il parto
SNC	<ul style="list-style-type: none"> Cefalea/sintomi visivi 	<ul style="list-style-type: none"> Eclampsia Sindrome da leucoencefalopatia posteriore reversibile (PRES) Cecità corticale o da distacco di retina Coma di Glasgow scala <13 Emorragia cerebrale, attacco ischemico transitorio o deficit neurologico reversibile
Cardio-respiratorio	<ul style="list-style-type: none"> Dolore toracico/dispnea Saturazione di O₂ <97% 	<ul style="list-style-type: none"> Ipertensione severa non controllata (>12 ore nonostante l'uso di 3 farmaci antipertensivi) Saturazione di O₂ <90%, necessità di ≥50% di O₂ per oltre un'ora, intubazione (per altro motivo dal taglio cesareo), segni di edema polmonare Supporto inotropo positivo Ischemia o infarto del miocardio
Ematologico	<ul style="list-style-type: none"> INR o PTT aumentato Piastrinopenia CID 	<ul style="list-style-type: none"> Trombocitopenia severa (conta piastrine <50x10⁹/l) Necessità di trasfusione di qualunque prodotto del sangue
Renale	<ul style="list-style-type: none"> Creatinina sierica aumentata Acido urico sierico aumentato 	<ul style="list-style-type: none"> Danno renale acuto (creatinina >1,7 mg/dl in assenza di precedente patologia renale) Nuova indicazione alla dialisi
Epatico	<ul style="list-style-type: none"> Nausea o vomito Dolore al quadrante destro superiore o epigastrico AST, ALT, LDH o bilirubina sieriche aumentate 	<ul style="list-style-type: none"> Disfunzione epatica (INR>2 in assenza di coagulazione intravascolare disseminata o warfarin) Ematoma o rottura epatica
Feto-placentare	<ul style="list-style-type: none"> Frequenza cardiaca fetale non rassicurante IUGR Assenza o inversione di flusso in telediastole alla velocimetria Doppler¹ 	<ul style="list-style-type: none"> Distacco di placenta con evidente compromissione materna o fetale

Modificato da: Magee L, et al. *Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. J Obstet Gynaecol Can* 2014;36:416-4

ALLEGATO 6. Percorso di inserimento dati per la segnalazione dei casi *near miss* da emorragia ostetrica

Diagnosi	Percorso di inserimento dati da scegliere
Emorragia grave e isterectomia	emorragia grave
Emorragia grave e rottura d'utero	rottura d'utero
Emorragia grave e placentazione anomala invasiva	placentazione anomala invasiva
Rottura d'utero e isterectomia	rottura d'utero
Rottura d'utero ed emorragia grave	rottura d'utero
Rottura d'utero e placentazione anomala invasiva	placentazione anomala invasiva
Placentazione anomala invasiva e isterectomia	placentazione anomala invasiva
Placentazione anomala invasiva ed emorragia grave	placentazione anomala invasiva
Placentazione anomala invasiva e rottura d'utero	placentazione anomala invasiva
Isterectomia e rottura d'utero	rottura d'utero
Isterectomia ed emorragia grave	emorragia grave
Isterectomia e placentazione anomala invasiva	placentazione anomala invasiva

Da: Studio morbosità materna da emorragia grave del postpartum. Manuale di inserimento dati. 2014

ALLEGATO 7. Parametri di allerta MEOVS

	Limiti segnalati in azzurro	Limiti segnalati in grigio
Temperatura °C	<35 o >38	35-36
PA sistolica mmHg	<90 o >160	150-160 o 90-100
PA diastolica mmHg	>100	90-100
Frequenza cardiaca (batt/min)	<40 o >120	100-120 o 40-50
Frequenza respiratoria (respiri/min)	<10 o >30	21-30
Saturazione O ₂ %	< 95	–
Risposta neurologica	mancata risposta a stimoli dolorifici	mancata risposta a stimoli verbali

Modificato da: Singh 2012

ALLEGATO 8. Scheda di monitoraggio e allerta, adattata da MEOWS

		DATA												
		ORA												
Frequenza respiratoria	>30													
	21-30													
	11-20													
	0-10													
SpO ₂	90-100%													
	<90%													
Temperatura	39													
	38													
	37													
	36													
	35													
	34													
Frequenza cardiaca	170													
	160													
	150													
	140													
	130													
	120													
	110													
	100													
	90													
	80													
	70													
	60													
	50													
	Pressione sistolica	200												
		190												
		180												
170														
160														
150														
140														
130														
120														
100														
90														
80														
70														
60														
Pressione diastolica		130												
		120												
	110													
	100													
	90													
	80													
	70													
	60													
	50													
	40													
Diuresi	>20 ml/hr													
	<20 ml/hr													
Coscienza	ALLARME													
	VOCE													
	DOLORE													
	NESSUNA													
Aspetto sofferente	SI													
	NO													

Da: Sistema nazionale linee guida-ISS. Emorragia postpartum: come prevenirla, come curarla. Linea guida. Roma: ISS, 2016

